

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ  
PhD.04/13.05.2020, Тиб.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

---

МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

ЎЗБЕК ВА ЯПОН МИЛЛАТЛАРИДА ПАРКИНСОН  
КАСАЛЛИГИНИНГ ҚИЁСИЙ КЛИНИК ВА ПАТОБНОХИМИК  
ЖИХАТЛАРИ

14.00.13 – Неурология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИННИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси  
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

**Мансурова Наргиза Асроровна**  
Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг клибси  
клиник ва патобиохимик жиҳатлари ..... 3

**Мансурова Наргиза Асроровна**  
Сравнительные клинико-патобиохимические аспекты болезни  
Паркинсона у лиц узбекской и японской национальности ..... 23

**Mansurova Nargiza Asrorovna**  
Comparative clinical and pathobiochemical aspects of Parkinson's disease  
in Uzbek and Japanese nationalities..... 41

**Эълон қилingan ишлар рўйхати**  
Список опубликованных работ  
List of published works..... 45

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ  
PhD.04/13.05.2020.Тb.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

ЎЗБЕК ВА ЯПОН МИЛЛАТЛАРИДА ПАРКИНСОН  
КАСАЛЛИГИНИНГ КНИСИЙ КЛИНИК ВА ПАТОБИОХИМИК  
ЖИХАТЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАHLЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ



БУХОРО – 2020

**КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда Паркинсон касаллиги полиэтиологик омилга эга бўлган касалликлар каторига хориб, нигростриар тизимда дофаминергик ўтказилишнинг бузилиши натижасида юзага келадиган касаллик ҳисобланади. Паркинсон касаллиги (ПК) нейродегенератив хусусиятга эга бўлиб, учраш сони бўйича иккинчи ўринда туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш тизимининг маълумотларига кўра, Паркинсон касаллиги «...аҳоли орасида умумий кўрсаткичда 6,1 миллион, аёллар орасида 2,9 миллион (47,5%), эркакларда 3,2 миллион (52,5%), уларнинг 14,8% и даромади кам мамлакатларга тўғри келади...»<sup>1</sup>. Жаҳон миқёсида олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар ёшга қараб беморлар сонининг кўпайишини кўрсатмоқда. Паркинсон касаллиги «...беморларда ҳаракат бузилиши, когнитив бузилишлар, дезадаптация ва ҳаёт сифатининг ёмонлашига олиб келиши неботланган...»<sup>2</sup>. Юзага келадиган ушбу муаммонинг тиббий ва ижтимоий аҳамиятини белгилаб беради. Ушбу муаммоларни ўз вақтида аниқлаш ва самарали даволаш тизимини яратини бугунги кунда тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг кийсёй клиник ва патобиохимёвий жиҳатлари самаралорлигини оширишга қаратилган катор климий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борала Паркинсон касаллигининг эндоген ва экзоген омиллари таъсирини асослашдан иборат. Паркинсон касаллигининг ўзига хослигини ўзбек ва япон миллатларида жинс бўйича кийсёй жиҳатдан баҳолаш натижаларини асослашдан иборат. Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари ва фармакологик асоратлари орасидаги ўзаро боғлиқликни ўзбек ва япон миллатига хос шахсларда асослаш ҳамда қонда D витамини концентрацияси ва Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари орасидаги ўзаро боғлиқликни кийсёй баҳолаш натижасида неботланган иборат. Паркинсон касаллигининг самарали даволаш ёндашувинини ишлаб чиқиш ва Паркинсон касаллигининг ноҳуи қурун ханфи эҳтимомлини баҳолаш учун прогностик шкалани ишлаб чиқиш ва касалликни бирамчи тиббиёт бўлишида эрта таххислаш, самарали даволаш ва олдини олишга қаратилган профилактик чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, минтақаларини инобатга олган ҳолда турли миллатлар орасида Паркинсон касаллигини камайтириш ва олдини олишга қаратилган катор вазифалар юқлатилган «...мамлакатимизда касалликни кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг самаралорлиги, сифати ва оммабонлигини ошириш, шуниингдек, касалликларини эрта таххислаш ва

<sup>1</sup> ВОЗ Глобал 2016 йилги ҳисоботларининг натижалари.  
<sup>2</sup> Дефидит илганима D у коросида диагностика, лечение и профилактика: Клиническая фармакология // Российская академия медицинских наук. - 2015. - №6. - С.68-79.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикасида Вазирлар Маҳкамасида кузуридаги Олий ағтвешани комиссиясида В20118.2.PhD.010645 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида баёлирилган.

Диссертация авторларига уш илада (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаши веб-сайтларида ([www.uzmed.ac](http://www.uzmed.ac)) ва «Ziyou» алобот-таълим порталида ([www.ziyou.ac](http://www.ziyou.ac)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**  
Профессор Аниша Владимировна  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий ошвиетлар:**  
Хайдарова Дилдора Қодировна  
тиббиёт фанлари доктори

Christopher H. Hawkes  
тиббиёт фанлари доктори  
(Булон Британия)

**Етвечи таххислот:**  
Seoul National University Bundang Hospital  
(Жанубий Корея)

Диссертация ханюски Буқоро давлат тиббиёт институтини кузуридаги PhD.04/13.05.2020.116.93.02 рақамдан Илмий кенгашининг 2020 йил «12» ойида куни сон 489 дати мажлисда бўлиб ўтган (Маъзил: 200118, Буқоро шаҳри, А.Навоий ших кўчаси, 1-ўй. Тел.факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация билан Буқоро давлат тиббиёт институтини Алобот-ресурс марказида таххислот муомил QJ рақам билан рўйхатга олинган). Маъзил: 200118, Буқоро шаҳри, А.Навоий ших кўчаси, 1-ўй. Тел.факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация авторларига 2020 йил «12» ойида «12» дати «12» ойида рақамли ресестр баёлирилган.  
(2020 йил «12» ойи «12» дати «12» ойида рақамли ресестр баёлирилган)



*[Signature]*  
Илмий раҳбарлар беручи Илмий кенгаши раиси, тиббиёт фанлари доктори  
Д.Т.Маджидова

*[Signature]*  
Илмий раҳбарлар беручи Илмий кенгаши кизини котиби, тиббиёт фанлари доктори  
С.С.Нуровна

*[Signature]*  
Илмий раҳбарлар беручи Илмий кенгаши ханшадиги илмий советлар раиси, тиббиёт фанлари доктори  
Г.А.Ихтиёровна



даволашнинг юқори технологиялик усулиларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...» каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида соматик касалликларни қамайтиришга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни ҳўлланиш тақомиллаштириш орқали Паркинсон касаллиги ривожланиши хавф омилларининг асоратлари натижасида юзга келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини қамайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакалар стратегикси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиғини сақлаш тизимини тубдан тақомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 29 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация талқикоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларга мослиги.** Мазкур талқикот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Паркинсон касаллигининг клиник ва патогенетик муаммолари бўйича илмий талқикотлар олиб борилмоқда, унда хавф омилларининг олдини олиш, шунингдек, касалликнинг клиникаси ва динамикаси бўйича бир қатор илмий ишлар ўтказилмоқда. Замонавий қарашларга кўра, ПК кўп омилли табиатга эга (Vojtastad A. et al., 2018). Патогенетик жараённинг ривожланиши хавф омилларида захарин кимёвий бирикмалар (вестинидлар), юқумли агентлар, бош миёна жароҳатлари ва бошқалар қирғини аниқланган (Widfeldt K. et al., 2011). Сўнгги йилларда D витамини ҳужайраларнинг модуляция механизмида, масални, пролиферация, табақаланиш, иммун бошқарилш каби муҳим жараёнларда роль ўйнаши ва ПКда кўпича D витамини етишмаслиги бўйича тобора кўп далиллар тајддо бўлмоқда (Knekt P., 2010). Қон зардобдаги D витамини даражасининг пасайиши ПК ривожланиши хавфи билан сезиларли даражада боғлиқлиги кўрсатилган (Xiao Yue L., 2018). Қатор талқикотчилар таъкидлашчи, ПК клиник намоён бўлишининг авж олиш тезлиги суръатини касалликнинг илк бошланиши ва биринчи клиник симптомлари харақтерига боғлиқ (Ленин О.С ва ҳаммуал., 2012). Жумладан, касалликнинг титроқ билан бошланиши, энг камида биринчи ўн йил ичида секин тезликда шж

олини ҳақда талқин қилиниши (Иллариошқин С.Н ва ҳаммуал., 2012). Сўнгги йилларда, мотор ва мотор бўлмаган симптомлар ПК билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифатига таъсир қилиши аниқланган (Камкинова А.Б., 2015).

Ўзбекистонда паркинсонизм муаммоси бўйича илмий излашниларини Халимова Х.М ва бошқалар олиб борган (2010; 2011; 2012). Паркинсон касаллиги билан хасталанган беморларнинг 15-20%да асосий ирсий табиатига мойиллиги исботланган (Маджидова Е.Н., 2011). ПК ва абиакса, унинг қенгайтирилган шакллари, тез ривожланиш тезлиги шаклларга қараганда кишлох аҳолисида кўпроқ кузатилиши ва оғир кечоши аниқланган (Халимова Х.М., Раимова М.М., 2014). Сўнгги йилларда ПК этиологияси, патогенези ва патофизиологияси масалаларини ишлаб чиқишга қаратилган биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар давом этмоқда. Бу янги биомаркерларни аниқлаш ҳамда тавсифлашга имкон беради, натижада патогенетик механизми тушунишни сезиларли қенгайтиради (Рахимбаева Г.С ва ҳаммуал., 2018), бироқ, ўзбек ва япон миллатларида паркинсон касаллигининг қисбий клиник ва патофизиологиявий жиҳатлари самарадорлигини очиб берилмаган.

D витамини етишмовчанлигининг ПК патогенезида тутган ўринини аниқлаш терапевтвк ёндашуу ва реабилитация чорадарини ишлаб чиқиш учун унинг таъқислиги даражаси билан касалликнинг клиникаси ва яқулини анча чуқур ўрганиш зарурлигини белгиллаб беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасисининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация талқикоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Асаб тизими нейродегенератив касалликларини чуқур ўрганиш ва уларни эрта аниқлаш масалалари» (2014-2018) ҳамда Япония Юитендо Университетининг №16-031031 «JUGSM, cooptating tesolcher» гранти лойиҳаси (2016-2017) асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** Паркинсон касаллигининг ўзбек ва япон миллатларида хос шаклларида қисбий баҳолаш ҳамда клиник ва биокимёвий ҳусусиятларини инобатга олиб даволашни оптималлаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Паркинсон касаллигида клиник кўринишларининг ўзига хослигини ўзбек ва япон миллатларида жинс бўйича қисбий жиҳатдан баҳолаш;

Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари ва фармакологик асоратлари орасидаги ўзаро боғлиқлиқини ўзбек ва япон миллатида хос шаклларида баҳолаш;

қонда D витамини концентрацияси ва Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари орасидаги ўзаро боғлиқлиқни қисбий баҳолаш;

Паркинсон касаллигида даволашга ёндашуви 25(OH)D нинг дастлабки концентрациясига боғлиқ равишда оптималлаштириш;

Паркинсон касаллигининг ноҳуш яқули хавфи эҳтимолини баҳолаш учун прогностиқ шкалани ишлаб чиқиш.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни яқини тизиниш тубдан тақомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.



**Тадқиқотнинг объекти сифатида** 2014-2018 йилларда Бухоро вилоятдаги шифохоналар ва Юнтодо Университетининг клиник шифохонасида Паркинсон касаллиги билан даволанган 241 нафар беморлар, улардан 138 нафари япон миллати ва 103 нафари ўзбек миллатига мансуб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ўзбек ва япон миллатига мансуб Паркинсон касаллиги билан хасталанган беморларнинг кон зардобда D витаминининг миқдорини аниқлаш учун веноз кон материаллари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация ишини бажаришда клиник, неврологик, лаборатор ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Паркинсон касаллигининг япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб эркакларда касаллик дебют ёши анча кеч, аралаш шаклнинг устуңлиги, когнитив бузилишларнинг анча яққоллиги ва айёлларда мўтадил когнитив бузилишлар ишончли кам ҳамда ҳаракат бузилишлари анча яққол кечини асосланган;

Паркинсон касаллигида хулқ-атвор бузилишини келтириб чиқарувчи ҳафф омиллари асосан эркакларда, дебют ёши эрта бўлган, қомбинирланган даволашда леводопа ва допамин агонистларини олган беморларда ибоботланган;

D витамини концентратияси даражаси билан касаллик босқичлари ва мотор ҳамда когнитив бузилишлар орасидаги ишончли боғлиқлик ўрнатилган ва 25(OH)D нинг бошланғич паст концентратиясида D витаминини комплекс даволаш схемасига киритишнинг беморлар когнитив фаолият ва ҳаёт сифатини ишончли даражада яхшилаши аниқланган;

Паркинсон касаллигининг ўзбек ва япон миллатига мансуб шахслардаги мотор ва мотор бўлмаган бузилишлар нисбатан бўлишининг таққиллари натижасида прогностик шкала клиник амалиётга татбиқ этилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Паркинсон касаллигининг эркак ва айёлларда ўзига хос кечини баҳолаган;

Паркинсон касаллигида хулқ-атвор бузилишини келтириб чиқарувчи ҳафф омиллари жанис ва дофаминергтик даволаш схемаси билан боғлиқлиги баҳолаган;

Паркинсон касаллиги билан оғриган беморларни текшириш протоколига кон зардобдаги 25(OH)D концентратиясини аниқлаш ва нефропенхологик шкалалар ёрдамида когнитив функцияларни ўрганишни қарғиш зарурлиги баҳолаган;

D витамини стипмочелигида (20-30 нг/мл) Паркинсон касаллиги терпевтик даволаш схемасига 7000МЕ миқдорда колекальциферол D3 4 ҳафта давомида кўпши зарур, D витамини таъқиқсизига 8 ҳафта давомида (<20 нг/мл), кейинчалик 2000 МЕ қўллаб-қувватловчи дозда узок муддат қарғиш зарурлиги баҳолаган;

Паркинсон касаллигининг ноҳуш яқуни ҳаффи эҳтимолини баҳолайдиган прогностик шкала ишлаб чиқилди.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишла қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етаран даражада материал таълиқлишти, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бирин иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, лаборатор ва статистик усуллар асосида ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатларининг самарадорлигини баҳолашда ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса, олинган натижаларнинг вақолатли тузиламалар томонидан тадқиқотнинг билан асосланган

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, Паркинсон касаллигида 25(OH)D концентратиясини аниқлаш даво чораларининг самарадорлигини ошириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган прогностик шкала касалликнинг ривожланиш ҳаффини, кечини оғирлигини ва натижасини таъқиқлашга ва даволаш чораларини оптималлаштиришга ёрдам беради. ПКнинг даволаш самарадорлигини яхшилаш учун даволаш схемасига колекальциферол D3 кўпши зарурлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Паркинсон касаллигининг даволаш чораларини оптималлаштириш учун D витаминининг қўлланилиши» услубий таъқиқномаси таъқиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 01 мартдаги 8н-д/58-сон маълумотномаси). Маскур услубий таъқиқнома аҳоли турли қатламлари орасида Паркинсон касаллигини эрта таъқиқлаш, касаллик аломатлари ривожланганда даволаш тактикасини танлаш ва даволаш самарадорлигини оширишда D витаминининг қўлаш ва касаллик ривожланишини олдини олиш учун керакли чораларни амалга ошириш имконини берган;

Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатларининг самарадорлигини таққослаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Вобсит тумани тиббиёт бирлашмаларининг амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 02 июлдаги 8н-э/71-сон ҳулосаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши Паркинсон касаллигини билан хасталанган беморларнинг аксариятида D витамини етарли таъқиқламаслиги, касаллик босқичи, когнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси конда 25 (OH) D концентратияси миқдори билан ишончли боғлиқликка эга бўлиб, бу уни юқори сезгир башорат қилувчи сифатида



қўллашга имкон бериши, беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш, ўз-ўзига хизмат қилиши имкониятини ошириши ва ремиссия муددатларини узайтириши имконини берган.

**Тадқиқотнинг натижаларининг аиробаниси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда муҳофизат қилинган, жумладан, 3 та Халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳофизат қилинган.

**Тадқиқотнинг натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мазмун буйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 та республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилishi ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўқилган илмий асарларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсади ва илмий вазифалари келтирилган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республикамизнинг таълим ва технологиясининг ривожлантириш устувор йўналишларида илмий ишларнинг мислини кўрсатилган. Илмий асарнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, амалиётга таъбиқ этилиши, чоп этилган мақолалар ва диссертация тузилishi ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Паркинсон касаллиги этнопатогенези, клиникаси, тивухисоти ва диволашининг замонавий жиҳатлари» деб номланган биринчи бобида мазкур буйича бажарилган маҳаллий ва хорижий илмий асарларнинг илмий манбалари батафсил таҳлил қилинган. Этнология, патогенез, клиника ва диволаш протоколлари сингизилган билан таҳлил қилинган. Беш бўлимдан иборат умумий адабиёт шарҳи, йилдан йилга учраш сони ортиб бораётган ва ҳаёт сифатининг сувайишти ва ногиронликка олиб келувчи ПҚнинг муаммоларига бағишланган бўлиб, ушбу йўналишда илмий илмий асарларни диволаш этириши муҳимлигини исботлайди.

Диссертациянинг «Паркинсон касаллигининг самарали таъхислаш ва диволаш материал ва тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник материаллари ва усуллари келтирилган, бунда тадқиқотга қиртилган беморларга таъсиф беришган, шунингдек, олинган натижаларини статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган.

Ушбу илмий ишнинг асосини ташкил қилган клиник материал ПҚ билан касалланган 241 нафар беморларнинг текшириш натижаларини олган, улар орасида 138 нафар япон ва 103 нафар Ўзбек миллатига мансуб беморлар.

Когорт тадқиқоти шклага давлатда: Японияда Токио Юттедо Университетидаги ҳаракатлар бузилиши бўлимида, Ўзбекистонда Бухоро шаҳридаги тиббий маусасалар ва Тошкент тиббиёт академиясида, 2015-2018 йй да амалга оширилган. ПҚ таъхис Буюк Британиянинг Паркинсон касалликлари Жамияти Беш Миа Банкн клиник-таъхисот мезонлари буйича қўйилган, ПҚ оғирлик даражаси Хен ва Яра шкласига мос равишда баҳоланган, ҳаракат бузилишларини акколлингн баҳолаш UPDRS шкласи – III қисми буйича ўлчамланган, когнитив функциясини текшириш MMSE ва MoCA шкласи буйича, импульсив-компульсив бузилишларини (ИКБ) баҳолаш QUP-J сўрономаси ва ҳаёт сифати PDQ-8 шкласи буйича амалга оширилган. Паркинсон касаллигига қарши дори воситаларини объектив баҳолаш учун леводопанинг эквивалент дозалари ҳисоблаб чиқилган. Беморларнинг лаборатория тадқиқотларини Юттедо илмий-тадқиқот Университети базасида ва Бухоро шаҳридаги «Sitediagnostik» лаборатория таъхисот марказида олиб боришган. Беморларга витамин D билан таъминтавлик даражасини баҳолаш учун қачондир текширув буюрилгани, ҳамда D витаминининг қайсидир дори воситаларига буюрилганини каби саволларга жавоб бериш тавсия қилинган, агар буюрилган бўлса, миқдори, тартиби ва тавсия этилган даволашнинг давомийлигини аниқлаштириш талаб қилинган. Иштирокчиларнинг ҳеч бири суяк ва витамин D мстабодлигига таъсир қилиши мўмкин бўлган антигостеопоротик препаратлар (масалан, глюкокортикоидлар, гепарин, варфарин, тироксон, половые жинсий гормонлар, бисфосфонатлар, эстроген рецепторлари селектив модуляторлари (ЭРСМ), кальцитонин ёки кальцитриол) каби дориелар қабул қилмаган.

Кон текшируви қуйилганча амалга оширилган: эрталаб венадан қонни (~5 мл) наҳорга кейинчалик қон зардабида 25(OH)D концентратини аниқлаш учун 25-OH Vitamin D total (vit-D-Direct) test system буйича тўпламда келтирилган кўрсаткичларга мувофиқ; D витамин билан таъминтавлик даражаси Халқаро эндокринологлар жамияти (2011) ва Holick мезонларига мос равишда баҳоланган. ПҚ бўлган беморларда витамин D этишмовчилиги ва таъхисоти тарқалиши назорат гуруҳи билан Фитнер аниқ мезонидан фойдаланиб таъхисоти тарқалиши назорат гуруҳи билан витамин D ни баҳолашнинг қуйилган мезонларини тақдим этиди: зардобнинг 25(OH)D даражасидан фойдаланиб стартилан/этишмовчилик/таъхисот; зардобнинг 25(OH)D даражаси 30 нг/мл ёки ундан оёс, витамин D учун етарли саналади; зардобнинг 25(OH)D даражаси 30 нг/мл дан паст, лекин 20 нг/мл дан юқори бўлса, витамин D этишмовчилиги саналади; зардобнинг 25(OH)D даражаси 20 нг/мл дан кам бўлса, витамин D учун таъхисот саналади.

Тадқиқотда олинган маълумотларга ўришилган статистик ишлов бериш функцияларини қиртилган ҳолда, илмий компютерида Microsoft Office Excel-16.13.1, Prism 7 дастурий таъхисот тўплами ёрдамида статистик ишлов беришган. Вариация, параметрик ва непараметрик статистика усуллари ўрганилаётган кўрсаткичнинг арифметик ўртача қиймати (M), ўртача



квадратик огиш ( $\sigma$ ), ўртачанинг стандарт хатоси ( $m$ ), нисбий катталликлар (частота, %) ни ҳисоблаш билан амалга оширилган. Икки мустакил таъламиниқ метабрий тақсимланган миқдорий белгиларини таққослаш таҳлили учун Стъюдент мезони қўлланган. Статистик таҳлилниң барча турлари учун фареларни ишончилиқ  $P < 0,05$  даражасига етганда статистик аҳамиятлин деб ҳисобланган.

Феноменологик таснифга асосланиб, беморлар куйидаги гуруҳларга бўлинган: Паркинсон касаллиғининг титроқ шакли (ПК ТШ), акинетик-рингид шакли (АРШ) ва аралаш шакли (ПК АШ). Ўзбек гуруҳида Паркинсон касаллиғи билан касалланган беморларда энг кўп аралаш шакли 49,5±4,97%, энг кам титроқ шакли 19,4±3,90%, япон гуруҳида энг кўп тарқалган акинетик-рингид 35,5±4,07% ва титроқ шакли 49,3±4,26%, аралаш шакли камроқ 15,2±3,06% учраган ( $P < 0,05$ ).

Харакат динамикаси бузилишларини баҳолаш учун Хен-Яр мезонига мувофиқ куйидаги босқичлардан фойдаланилган: касаллиқнинг эрта босқичи (Хен-Яр бўйича I-II босқич) 29±3,86% беморларда, кенгайтирилган (Хен-Яр бўйича III босқич) 60,9±4,15% беморда, кеч (Хен-Яр бўйича IV-V босқич) босқич 10,1±2,57% япон гуруҳидаги беморларда аниқланди, мос равишда 31,1±4,56%, 52,4±4,92% ва 16,5±3,67% ўзбек гуруҳидаги беморларда аниқланган. Шундай қилиб, Хен-Яр мезони бўйича иккала гуруҳда III босқичдаги беморлар устунлик қилинди.

Касаллиқнинг ривожланишига кўра биз беморларини <49 эрта, 50-69 ўрта ва >70 кеч бошланги даврларига бўлдик. Касаллиқнинг бошланги дебюти ҳар икки гуруҳда ўрта бошланги даврига тўғри келди ( $P < 0,05$ ).

Диссертациянинг «Ўзбек ва япон миллатидаги беморларда ПК нинг клиник кўринишлари» деб номланган учинчи бобдада ўзбек ва япон миллатидаги беморларда ПКнинг клиник кўринишлари ва фармакологик асоратларининг жинс бўйича қиссий таҳлили ўрганилган.

Анамнезга кўра, ушбу касаллиқнинг ўртача бошланиш ёши (беморлар ПК аломатларини сеза бошлаган вақт) япон гуруҳидаги эркаларда 50,7±0,93, аёлларда 57,8±0,99 ёш, ўзбек гуруҳидаги эркаларда 54,5±1,15, аёлларда 55,4±1,53 ёшни ташкил қилган. Япон гуруҳида эркалар япон аёлларга нисбатан ёшроқ, касаллиқнинг бошланиш дебюти иккала гуруҳдаги аёлларни таққослаганда фарқ кузатилмаган ( $P > 0,05$ ). Япон гуруҳининг эрка беморлари ўзбек гуруҳидаги эркаларга қараганда ёшроқдир ( $P < 0,05$ ).

ПК беморлари клиник шакллари бўйича гендер гуруҳларида жинсга қараб тақсимланганда куйидаги маълумотлар аниқланган: ўзбек гуруҳида эркалар АРШ (30,9 ± 5,60%) билан ишончли даражада камроқ, АШ билан (44,1±6,02%) эса япон миллатидаги эркаларга нисбатан (мос равишда 52,8±5,97% ва 14,3±4,18%) кўпроқ (I-жадвал). Ўзбек гуруҳида АШ билан (60,0±8,28%) аёллар япон гуруҳидаги (16,2±4,47%) аёлларга нисбатан сезиларли даражада статистик кўпроқ ( $P < 0,05$ ).

Ногиронлик даражаси бўйича Хен ва Яр таснифига мувофиқ, ҳар икки гуруҳда III босқичдаги беморлар устунлиги аниқланган. Ўзбек гуруҳида эркалар 39 (57,3±7,92%) нафар, аёллар 14 (40,0±13,1%) нафар, япон гуруҳида эркалар 34 (48,6±8,57%) нафар, аёллар 50 (73,5±6,24%) нафар бўлган. Ўзбек гуруҳида II ва III босқичда аёл жинсига мансуб беморлар (42,9±8,37% ва 40,0±8,28%) япон гуруҳидаги аёлларга нисбатан ишончли кўпроқ (мос равишда 19,1±4,76% ва 73,5±5,35%,  $P < 0,05$ ). II босқичдаги аёллар (57,9±1,96%) япон гуруҳидаги аналогик босқичдаги аёлларга (64,8±2,18%) нисбатан анча ёшроқ ( $P < 0,05$ ).

**I-жадвал**  
Паркинсон касаллиғи билан беморларнинг клиник шаклларига бўғлиқ жинс бўйича гуруҳларда тақсимланиши

Беморлар гуруҳи	АРШ		ТШ		АШ	
	n	%	n	%	n	%
Ўзбекистон						
Эркалар, n=68	21	30,9±5,60*	17	25,0±5,25	30	44,1±6,02*
Аёллар, n=35	11	31,4±7,84	3	8,6±4,74*	21	60,0±8,28*
Япония						
Эркалар, n=70	37	52,8±5,97	23	32,9±5,62	10	14,3±4,18
Аёллар, n=68	31	45,6±6,04	26	38,2±5,89	11	16,2±4,47
P <sub>ARШ</sub> <0,05						
P <sub>ТШ</sub> <0,05						
P <sub>АШ</sub> <0,001						
P <sub>ген</sub> <0,05						

Изоҳ: ести иштиган кўрсаткичлар Япония гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилган; \* - Ўзбекистон ва Япония беморларини ўртасидан жинс бўйича ишончли даражада фарқлар мавжудлиги.

Япон гуруҳида эркаларда II ва III босқичда касаллик дебюти аёллар аналогик гуруҳларига нисбатан анча эрта. Ўзбек гуруҳида II босқичдаги аёлларда касаллик бошланги (51,4±2,40%) япон гуруҳидаги аёлларга (58,5±2,06%) таққослаганда анча эрта ( $P < 0,05$ ). Ўзбек гуруҳида эркаларда касаллик давомийлиги касаллик авж оlishи баробарида оshиб боради ( $P < 0,05$ ), аёлларда ушбу тенденция кузатилмаган. Касаллик давомийлиги кеч босқичларда эркаларда аёлларга нисбатан ишончли кўпроқ (8,3±0,80 ва 4,7±0,71%,  $P < 0,05$ ). Япон гуруҳида IV-V босқичдаги эркаларда касаллик давомийлиги II босқичга нисбатан камроқ.

Касаллик давомийлигининг ҳар икки мамлакат орасида таққослаганда, япон гуруҳидаги эркалар эрта ва кенгайтирилган босқичда (II босқич 9,7±0,88% ва III босқич 9,0±0,83%) ўзбек гуруҳига (II босқич 4,7±0,54% ва III босқич 6,1±0,38%) га нисбатан кўпроқ касаллик давомийлигига эга, кечки босқичларда эса тескари тенденция кайд этилган (IV босқич япон гуруҳидаги эркаларда 5,7±0,91% ва ўзбек гуруҳидаги эркаларда 8,3±0,80%,  $P < 0,05$ ).

Ўзбек гуруҳида когнитив бузилишлар касаллик авж оlishи мобайнида ҳам эркаларда, ҳам аёлларда ишончли ёмонлашган. Япон гуруҳида фақат



эрта ва кеч босқичдаги эркаларда ишончли фарк кайд этилган, буада IV-V босқичларда когнитив функциялар MMSE шкаласи буйича ёмонлашган. Икки мамлакатни когнитив функциялар буйича тахослаганда, Ўзбек гуруҳидаги эркаларда кенгайтирилган босқичда когнитив функциялари япон гуруҳидаги эркаларга нисбатан анча ёмонроқ бўлгани аниқланган (24,6±0,49% ва 26,1±0,36%, P<0,05).

UPDRS III қисми буйича баҳоланадиган мотор бузилишлар акколитги Хен-Яр буйича босқич билан корреляция қилинган. Гипокинезия харакатларининг сустлиги, харакатларининг юзага келиши кийинлиги, кетма-кет харакатларининг бузилишида намоён бўлган, шунигдек гишомия, кам билан бажариниши буйича окшин, микрография, ахсирокнез, микробазия, трипираси, гишофония, сўлак окшин, микрография, ахсирокнез, микробазия, етулдан турнишда ва тўшақда бузилишларда қийналиш билан таъсирланган. ПКда мотор бузилишлар отирлигига умумий баҳо бериш ўртача баллари халқаро UPDRS шкаласи буйича Ўзбек гуруҳидаги эркалар ва аёлларда ПК ривожланиши билан охиб борган (эркаларда II босқичда 16,8±0,85, III босқичда 24,2±0,67 ва IV босқичда 32,2±2,06 ҳамда мос равишда аёлларда - 16,9±1,46, 25,2±1,33, 33,8±2,02 балл, P<0,05). III ва IV босқичдаги беморлар Ўзбек ва япон миллатига мансуб шахслардаги мотор бузилишлар намоён бўлиши буйича ишончли фарк қилган (P<0,05).

Шундай қилиб, оғирлик даражаси буйича Хен-Яр буйича кенгайтирилган (III) босқичдаги беморлар иккала мамлакатда устулик қилишди. ПК ривожланиб борган сирин, ҳам Ўзбек, ҳам япон гуруҳларида когнитив функциялар, хаёт сифати ва D витаминининг концентрацияси каби кўрсаткичлар бир томонлама ёмонлашини аниқланган. ПК босқичлари буйича ўтказилган гендер тадқиқотининг тахли қилганда, Ўзбек гуруҳидаги беморларнинг III ва IV босқичларда харакат бузилишлари, шунигдек, III босқичдаги эрка беморларда когнитив бузилишлари япон гуруҳига қараганда сезиларли даражада ёмонроқ эканлиги аниқланган. Хар бир мамлакат ичюда бир хил гуруҳдаги фарқли кўрсаткичи шундаки, Ўзбек гуруҳидаги эркаларда кеч босқичларда касаллик давомийлиги аёлларга нисбатан кўпроқ давом этган. Япон гуруҳида эркаларнинг ўртача касаллик боплинини ёши II-III босқичларда аёлларга қараганда камроқ, ҳамда III босқичдаги бемор эркалар аёл беморларга нисбатан ёпроқ (2-жадвал).

Барча беморларда ота-оналари ва уларнинг биринчи ва иккинчи даражадаги қариндошлари (буви, бува, хола, амаккалари)да ПК классик мотор симптомлари мавжудлиги буйича сўров ўтказилган. Япон гуруҳида 15 (10,9±2,65) нафар беморда ижобий оилавий анамнез қайд қилинган, улар орасида ПК ТШ бўлган 7 беморлар орасида «ижобий» оилавий анамнез кузатишган, улардан 3 нафари биринчи ва 4 нафари иккинчи каторда ПК буйича оилавий мойилликка эга бўлган. АРШ бўлган 8 нафар беморда «ижобий» оилавий тарих кузатишган. ПК биринчи каторида 5 ҳолат ва иккинчи каторида 3 ҳолат, шу билан бирга Ўзбек миллатига хос беморларда ижобий оилавий тарих 1- ва 2-каторлар буйича 9 (8,7±2,77) ҳолатда

аниқланган: улардан 2 нафари ТШ, 4 нафари АРШ ва 3 нафари АШ билан. Икки мамлакат орасида ижобий оилавий анамнез билан беморлар сонин тахосланганда ишончлилик аниқланмаган (P>0,05).

Ўзбек ва япон миллатидаги беморларда паркинсон касаллигининг клиник кўринишидаги ўзига хос хусусиятлари  
2-жадвал

Кўрсаткичлар	Эркалар					Аёллар	
	I-II	III	IV-V	I-II	III	IV-V	IV-V
Беморлар сонин, %				+	-		
Елни, йил				-			
Касаллик дебюти, йиллар				-			
Касаллик давомийлиги, йил			+				-
MoCA (баллар)		+					
MMSE (баллар)		+					
UPDRS III (баллар)		+	+		+		+
PDQ-8 (баллар)							
Вит D (нг/мл)							

Изох: + - кўрсаткичлар Ўзбекистонда баландроқ; - кўрсаткичлар Ўзбекистонда пастроқ.

Нейропсихологик тестлар шунин кўрсатдики, ПК билан оғирган беморларда маълум даражада когнитив бузилишлар (КБ) кузатишган. Ўзбек гуруҳида когнитив бузилишлар 53 (78,0±5,03%) эркаларда ва 21 (60,0 ± 8,28%) аёлларда, япон гуруҳида 44 (62,9±5,77%) эркаларда ва 51 (75,0 ± 5,25%) аёлларда аниқланган. Нейропсихологик текширув шунин кўрсатдики, Ўзбек гуруҳидаги эркаларда мейёрий когнитив бузилиш 57,4±6,0%, аёлларда 37,1±8,17%, ўртача деменция даражаси эркаларда 7,4±3,18%, аёлларда 2,9±2,0%ни ташкил қилган (P<0,05).

Япон гуруҳида мейёрий когнитив бузилишлар 52,9±5,97% эркаларда ва 60,3±5,93% аёлларда, ўртача деменция даражаси 1,4±1,4% эркаларда, 1,5±1,50% аёлларда аниқланган (P<0,05). Мамлакатлараро беморларнинг жинс буйича когнитив бузилишларнинг акколитини маълум қилдик гуруҳларда устулигини тахослаганда, япон миллатидаги мейёрий когнитив бузилишлар бўлган 60,3±5,93% аёллар 37,1±8,17% Ўзбек аёлларига нисбатан кўпроқ узраши аниқланган (P<0,05). ПК билан оғирган беморларнинг когнитив соҳасини ўрганганда, мўътадил когнитив бузилишларнинг устулини ва корреляцион боғлиқлик тахлили буйича эса когнитив дисфункция намоён бўлиши касаллигининг ривожланиши босқичига ишончли даражада боғлиқлиги иккала мамлакатда аниқланган (P<0,05). Когнитив бузилиш кўрсаткичлари Ўзбек гуруҳидаги эркаларда япон гуруҳидаги эркаларга қараганда ишончли даражада пастроқ, ўртача когнитив



бузилишлар ялон гуруҳидаги айларда ўзбек гуруҳидаги айларга караганда анча кўпроқ учраши аниқланган ( $P < 0,05$ ).

ПК билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини тахлил ўтказилганда, унинг жинсга боғлиқлиги кузатилмаган (эркакларда  $16,5 \pm 0,61\%$  ва айёлларда  $15,6 \pm 0,57\%$ ,  $P > 0,05$ ). Беморларнинг ҳаёт сифати шайишига ҳаракат бузилишининг ақолиги, касаллик босқичлари ва когнитив бузилишининг ақолиги таъсир кўрсатиши ҳам ялон, ҳам ўзбек гуруҳларида аниқланган ( $P < 0,05$ ).

ПК касаллиги билан оғриган беморларда импульсив-компульсив бузилишлар (ИКБ) ни дастлаб аниқлаш учун кеска J-QUPP сўровномаси ёрдамда сўрнинг текширув ўтказилган. Эрак ва айёлларда ПК нинг клиник кўринишларини таксонлаганда қуйидаги натижалар олинган: ялон гуруҳида эрак беморларди хулқ-атвор касалликлари 1,9 баравар кўпроқ, ўзбек гуруҳида айёллардан фарқи ўларок, ИКБ фақат эрак жинси намоёндалариди аниқланган.

ПК билан касалланган беморларнинг даво чораларини тахлил қилганда, ялон гуруҳидаги беморлар леводола дориларини  $90,0 \pm 3,24\%$  ҳолатларда қабул қилганлиги аниқланган. ЛЭДнинг минимал дозаси кунига 250мг, максимал – кунига 1257 мг, ўртача  $661,4 \pm 19,33$  мг ни ташкил қилган. Ўзбек гуруҳида ялон гуруҳидан фарқи ўларок, леводолаи  $81,8 \pm 4,75\%$  ҳолатларда қабул қилиниши аниқланган, ЛЭД нинг минимал дозаси 200 мг/сут, энг юқори 1200 мг/сут, ўртача  $600,6 \pm 29,69$  мг/сут. Леводола препаратлари амангадани, антихолинэргик ва бошқа дори воситалар билан қўлланилган.

Ялон гуруҳидаги беморларнинг аксарият  $81,4 \pm 4,65\%$  қисми ўзбек  $33,3 \pm 5,80\%$  гуруҳига инебатан антипаркинсоник дориларини қўбинирилган ҳолда қабул қилган ( $P < 0,05$ ). Леводола препаратлари бошқа антипаркинсоник дори воситалари: дофамин рецепторлари (ротиготин, ропинирол), В типдаги MAO ингибитори (селегилан), амангадани ва бошқалар билан қўбинирилган. Леводолаи монотерапия сифатида  $18,6 \pm 4,65\%$  ҳолларда, ўзбек гуруҳларига инебатан  $66,5 \pm 5,80\%$  камроқ қўлланилган ( $P < 0,05$ ). Леводолаинг суткалик дозаси монотерапия гуруҳида ( $539,2 \pm 79,12$ ) ва леводола препаратлари билан қўбиниладди ( $185,9 \pm 25,54$ ) ўзбек гуруҳига инебатан мос равишда  $679,0 \pm 26,77$  ва  $610,0 \pm 65,74$  камроқ экалиги аниқланган (3-жадвал).

Ялон гуруҳидаги беморларнинг  $38,6 \pm 5,82\%$  ва ўзбек гуруҳининг  $7,6 \pm 3,26\%$  да J-QUPP шкаласи бўйича импульсив-компульсив бузилишлар (ИКБ) мавжудлиги аниқланган ( $P < 0,05$ ). ИКБ мавжуд бўлган беморлар гуруҳини асосан, касаллик дебюти 50 ёшдан олдин бошланган беморлар ташкил қилган (ялон гуруҳида  $51,9 \pm 9,62\%$  ва ўзбек гуруҳида  $66,7 \pm 19,24\%$ ).

Японияда амалга оширилган таленкотлар натижаларига бўйича, ИКБ учраш сонига кўра ПК бўлган  $48,1 \pm 9,62$  беморда қимор ўйинларига мойиллик аниқланган. Эхтимол, қиморга мойиллик шунчалик кенг тарқалиши Японияда қимор ва казино муассисалари старича юқори

тарқалганиги ҳамда кеска беморлар ва ностронларнинг моддий яхши таъминланлиги билан боғлиқдир.

3-жадвал  
Дофаминергик терапиянинг Паркинсон касаллиги билан хасталанган беморларда қисий тахлили

Кўрсаткичлар	Япония, n=70		Ўзбекистон, n=66	
	Леводола (монотерапия)	Комбинацион даволаш	Леводола (монотерапия)	Комбинацион даволаш
Беморлар сонини, %	18,6±4,65	81,4±4,65	66,7±5,80*	33,3±5,80*
Леводола дозасини (мг)	539,2±79,12	185,9±25,54	679,0±26,77*	610,0±65,74*
ДРА дозасини (мг)		226,2±13,56		0,0
Амангадани (мг)		190,7±16,24		205,6±5,56
ИКБ сонини, %		38,6±5,82		7,6±3,26*

Изоҳ: \* - Ўзбекистон ва Япония беморлари ўртасида жинс бўйича сезиларли фарқлар фарқлар мавжудлиги

Кейинчалик таленкот натижаларига кўра, гиперсексуаллик  $55,6 \pm 9,56\%$ , компульсив шонинг  $66,7 \pm 9,07\%$ , компульсив ўта тўйиб овқатланиш  $74,1 \pm 8,43\%$ , шонинг  $77,8 \pm 8,0\%$  ва ДДС  $81,5 \pm 7,47\%$  ортиб борадиган частотага тўғри келиди.

Энг кўп ДДС ва шонинг кузатишган, камроқ қимор аниқланган. Ўзбек гуруҳида барча ҳолатларда ДДС, гиперсексуаллик  $33,3 \pm 19,24\%$ , компульсив шонинг  $66,7 \pm 19,24\%$ , компульсив ўта тўйиб овқатланиш ва шонинг  $83,3 \pm 215,22\%$  аниқланган. Айтиш жоизки, текширилган беморларда ИКБ бир неча турларининг қўбинишаси кузатишган. Энг кўп шонинг, компульсив ўта тўйиб овқатланиш ва ДДС қўбинишаси кузатишган.

Шундай қилиб, ПК бўлган беморларда импульсив-компульсив назорат бузилишлари сони япон гуруҳида  $38,6 \pm 5,8\%$  ни ва ўзбек гуруҳида  $7,6 \pm 3,26\%$  ни ташкил қилган, улар орасида дофамин дигрегүляцион синдром, шонинг ва компульсив ўта тўйиб овқатланиш ҳамда уларнинг биргаликда келиши энг кўп учраган. ПК беморларида импульсив назорат бузилишларини аниқлаш учун кеска сўрнинг сўровномаларини қўллаш мақсада мувофиқ, улар ПК беморларида хулқ-атворнинг бузилишларининг таххисотини оширади. ПК да хулқ-атвор бузилишларининг ривожланиши хавф омиллари эрак жинси, касалликнинг эрта дебюти ва леводола билан бошқа Паркинсонга қарши препаратлар қўбинирилган даволаши ҳисобланган.

Мотор асоратлар (МА) «активгиш даври», «фурриш даври» ва дискинезия шаклида флюктуация кўринишида намоён бўлган. Япон гуруҳида  $19 (27,1 \pm 5,31\%)$  ва ўзбек гуруҳида  $17 (25,8 \pm 5,38\%)$  беморларда мотор асоратлар «қарши феномени» (ЧФ) ва дискинезия кўринишида кузатишган. Бошланги ёши ва леводолаининг кулли дозаси инсала мамлакатда ҳам



логистик регрессия таҳлили бўйича муҳим ҳафғ омилни бўлиб ҳисобланган. Мотор тебраниллар 13 (76.5±10.29%) ва 12 (63.2±11.06%) беморларда, дискинезиялар мос равишда ўзбек ва япон гуруҳларидаги 4 (23.5±10.29%) ва 7 (36.8±11.06%) беморларда аниқланган ( $P > 0,05$ ).

Шундай қилиб, мотор асоратлари қайсидир мамлакатда усгворлик соғисиз ва маълум жинс билан мусбат боғлиқликка эга бўлмаган ҳолда кузатишган. МАнинг ривожланиш ҳафғ омиллари беморнинг эрта ёши, касаллик эрта дебюти ва юқори дозалдаги дофаминергик терапия бўлган.

АРШ, аралаш ва ТШ орасида мотор бузилишлар ривожланиш ҳафғини ҳам баҳолаган. Ўзбек гуруҳида АРШ билан 33,3±9,62%, ТШ билан 21,4±10,97% ва аралаш шакли билан 21,4±7,75% беморда, япон гуруҳида ТШ билан 37,0±9,29% ва АРШ билан 28,1±7,95% беморда мотор асоратлар аниқланган. Ўзбек гуруҳидан фарқли, япон гуруҳидаги АШ бўлган беморларда мотор асоратлар кузатилмаган. Ўзбек гуруҳида мотор асоратлар сонини ПКнинг клиник шакллари бағлиқлиги бўйича аҳамиятга эга эмаслигини аниқлаган, япон гуруҳида АШ бўлган беморларда мотор асоратлар аниқлимаганини қайд қилишган. Таъқидлаш жонқиз, жинсга боғлиқ ишончли фарқлар ва кичик гуруҳлар, на гуруҳлар ичюда топилмаган.

Диссертациянинг «Ўзбек миллатига мансуб беморларда гераневтик ёйдишувларини оптималаштириш» деб номланган тўртинчи бобда, 25(OH)D концентрацияси ва ПК ўртақсидати боғлиқлик, шунингдек, беморларда D витамини қўллаш натижаларига баҳо таҳлил қилинган.

Ўзбек гуруҳида ПК билан оғриган беморларнинг қон зардобда 25(OH)D концентрациясини баҳолашда 27 кишида (40.9±6.05%) D витамини танқислиги, ўртача 13,1±3,01 нг/мл, 33 кишида (51.5±6.15%) D витамини етшмовчилиги, ўртача 24,7±2,2 нг/мл аниқланган. Норمال 25(OH)D даражаси фақат 6 (9.1±3.54%) беморда аниқланган. Қон зардобдан 25(OH)D даражаси бўйича жинслар бўйича тафовуслар кузатилмаган ( $P > 0,05$ ).

Витамин D паст миқдори, тўтрироғи витамин D танқислиги (умумий 25(OH)D <20 нг/мл) ва витамин D етшмовчилиги (умумий 25(OH)D <30 нг/мл) ПК билан статистик аҳамиятли боғланган ( $P < 0,05$ ). ПК бўлган шахслар витамин D танқислиги ҳафғига назорат гуруҳига нисбатан икки ярим марта кўпроқ (ИН: 2,5, 95% ИИ, 1,20-5,86,  $P < 0,01$ ), витамин D етшмовчилиги ривожланиш ҳафғига 1,2 марта кўпроқ (ИН: 1,2, 95% ИИ, 0,77-1,90,  $P = 0,38$ ) эга бўлган. Умуман олганда, ПК билан касалланган беморларнинг 90% ида қайда қилинган 25(OH)Dнинг паст даражаси назорат гуруҳи билан солиштирганда, витамин D гиповитаминози юқори эҳтимолини кўрсатади ( $P < 0,05$ ).

Япон миллатига мансуб беморларда D витамини концентрациясини баҳолашда 23 беморда (32.9±5.62%), D витамини танқислиги, 36 беморда (51.4±5.97%) D витамини етшмовчилиги аниқланган. Қолган 15,7±4,35% да нормал даражада 25(OH)D қайд этилган. ПК билан оғриган беморларда D витамини танқислиги ҳамда етшмовчилиги ишончли кўпроқ учраган ( $P < 0,05$ ).

Витамин D танқислиги ва етшмовчилиги ПК ривожланиш ҳафғи билан статистик аҳамиятли боғланган ( $P < 0,05$ ). ПК бўлган шахслар назорат гуруҳига нисбатан витамин D танқислиги ҳафғига 2,6 марта кўпроқ эга бўлган (ИН: 2,6, 95% ИИ, 1,08-6,37) ҳамда витамин D етшмовчилиги ривожланиш ҳафғига 1,3 марта кўпроқ эга бўлган (ИН: 1,3, 95% ИИ, 0,86-2,17,  $P = 0,17$ ).

Корреляцион таҳлил бўйича қон зардобдаги D витамини ва Хен-Яр шкаласи орасида салбий боғлиқлик аниқланган; касаллик босқичи қанча юқори бўлса, 25(OH)D концентрацияси даражаси шунча паст бўлади ( $r = 0,58$ ,  $P < 0,001$ ). Шунингдек, 25(OH)D концентрацияси даражаси ва когнитив функциялар орасида ижобий боғлиқлик ( $r = 0,52$ ,  $P < 0,05$ ) ва ҳаёт сифати билан салбий боғлиқлик ( $r = -0,38$ ,  $P < 0,05$ ) маъжудлиги қайд этилган.

Шундай қилиб, таъқидотда D витамини ва ПК оғирлик даражаси орасидаги ишончли боғлиқлигини аниқлаган, D витамини танқислиги D витамини етшмовчилиги қарғида ПК ривожланиш юқори ҳафғига эга. Концентрация даражаси касаллик босқичларига қараб сезиларли даражада фарқ қилади: Хен-Яр босқичлари ва UPDRS III кўрсаткичлари билан салбий корреляцияга, когнитив функциялар билан ижобий корреляцияга эга бўлиб, аммо касаллик давомийлиги, қунлик ЛЭД ва ПК билан оғриган беморларнинг ёшига статистик жиҳатдан боғлиқ бўлмаган.

D витамини ёрдамида даволаниш самардорлигини қиссий таҳлил қилиш учун Паркинсон касаллигида баҳолаш шкаллариини қўллаб, ПК билан оғриган беморларни икки гуруҳга бўлинган. 1- асосий гуруҳга ЎЗР Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан таъқидланган даволан стандартларида мувофиқ даво олган беморлар кирди ( $n = 30$ ). 2-гуруҳини стандарт терапия билан бирга D витамини қабул қилган беморлар ( $n = 30$ ) ташқил қилди. D витамини етшмовчилигини даволанш учун тавсия этилган дори – колкальциферол D3, (3-жадвалга қараг). Халқаро эндокринологлар жамияти мезонларига кўра, тавсия этилган D витамининг дозаси 25(OH)D концентрацияси 20 нг/мл дан паст бўлганда қунига 7000 МЕ дан перорал 8 ҳафта давомида ва 25(OH)D концентрацияси 21-30 нг/мл даража оралигида бўлганда 7000 МЕ дан 4 ҳафта давомида ташқил қилган. 25(OH)D билан таъминланиш даражаси коррекция қилингандан кейин D витамини ушлаб турувчи дозада, 16 ҳафта давомида ҳар қун 2000МЕ дан қўллаш тавсия этилган. Анти-паркинсон дориларнинг дозаси ва режими D витамини қўлланилишидан олдин ва кейин ўзгартирилмаган.

Натижалар кўрсатишича, иккала гуруҳ ҳам сезиларли яхшиланишни кўрсатган. D витаминининг когнитив функцияларга статистик жиҳатдан ишончли таъсири аниқланган ( $P < 0,05$ ). D витамини қабул қилгилар гуруҳида 25(OH)D концентрацияси 16-ҳафтада 21,3±1,09 дан 35,8±1,11 гача кўтарилган ( $P < 0,0001$ ).

Хен ва Яр бўйича босқичлар статистик жиҳатдан ўзгармаган ( $P > 0,05$ ). Ҳаёт сифати кўрсатишича, D витамини қўлланишдан кейин иккала гуруҳда ҳам 16-ҳафтадан статистик жиҳатдан яхшиланиш аниқланган ( $P < 0,05$ ).



Ўтказилган тахлил натижасида ПК ривожланишига, кечинш оғирлигига ва башоратига сезиларли таъсир кўрсатилган ўзгаришчан ва ўзгаришмайдиغان омиллар аниқланди, улар ПК ривожланиши, кечинш оғирлиги ва якуни башорат мезонларини ишлаб чиқишга асос бўлди. 4-жадвалда ПК белгиларининг نامоён бўлиш даражасига қараб аке эггарилган 4-жадвал

**Паркинсон касаллигини даволаш услубларига боғлиқ клиник сингтомлар динамикаси**

Кўрсаткичлар	Стандарт терапия, (n=30)		Стандарт терапия + витамин D <sub>3</sub> (n=30)	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашнинг 16-хфтаида
Еши, йил	61,9±1,98		60,6±1,63	
Касаллик давомийлиги, йил	5,8±0,41		6,2±0,52	
Хен ва Яр буйица боскичлари	2,73±0,11	2,67±0,10	2,96±0,16	2,86±0,16
MMSE, баллар	25,2±0,51	26,1±0,35	25,6±0,69	27,5±0,59*
MoCA, баллар	24,2±0,56	25,3±0,42	24,9±0,74	26,8±0,43*
PDQ-8, баллар	17,7±0,91	15,4±0,64*	16,7±0,91	13,6±0,62*
25(OH)D (нг/мл)	21,4±1,37	21,9±1,29	21,3±1,09	35,8±1,11**

Илох: \* - фарқларнинг ишончлилиги p<0,05; \*\* фарқларнинг ишончлилиги p<0,0001.

Бунинг учун асосий энг муҳим анамнестик, клиник, инструментал-лаборатор кўрсаткичлар ажратилди, уларнинг хар бири патологик симптоматиканинг намоён бўлиш даражаси ва башоратига омилнинг таъсирини ишончлилигига боғлиқ алоҳида бел билан баҳоланди. ПК беморларида мезонлар жадвали буйица ўртача баллик қиймати баҳоланди, уни баҳоланаётган параметрларга қараб тақсимланди.

**5-жадвал**  
**Паркинсон касаллигининг вохуш якуни хавфи эхтимоллини баҳоловчи прогностик шкала**

Кўрсаткичлар	Баллар		
	1	2	3
Дебют ёши, йил	> 70	50-70	< 50
Жинс	аёл	эркак	
ПК шакли	ТШ	АШ	АРШ
Хен-Яр буйица боскичлари	I-II	III	IV-V
Касаллик давомийлиги, йил	до 1	1-5	> 5
MMSE, баллар	28	27-20	< 20
MoCA, баллар	26-30	25-20	< 20

PDQ-8, баллар	0-11	12-21	22-32
Витамин D, нг/мл	> 30	21-30	< 21

Натижада, ушбу мезонлар буйица ПК оғир ривожланиш хавфи баҳоланди:

- умумий 9,0 балл билан ажобий якуни сифатида (ПК оғир кечинш ривожланиш хавфи паст);
- умумий баллар тўплами 10-14 балл вохуш якуни эхтимолли (ПК оғир кечинш ривожланиш хавфи ўртача);
- умумий баллар тўплами >14 балл вохуш якуни (ПК оғир кечинш ривожланиш хавфи юкори).

Касаллиқнинг оғир кечинш хавфи паст бўлган тақдирда профилактика мақсадда ПКнинг комплекс давосига перорал D витамини 2000МЕ дозасида қўлиш зарур.

Касаллиқнинг оғир кечинш хавфи ўртача бўлса, ПК комплекс давосига D витамини перорал 4 хайфта давомида кунига 7000 МЕ дозасида қўлиш зарур.

Касаллиқнинг оғир кечинш хавфи юкори бўлса, ПК комплекс давосига D витамини перорал 8 хайфта давомида кунига 7000 МЕ дозасида қўлиш зарур.

## ХУЛОСАЛАР

«Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг кибсий клиник ва патобиохимийвий жиҳатлари» мақсуддаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси буйица ўтказилган тадқиқотлар асосида куйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб эркаларда Паркинсон касаллигининг карилик кўрилиши хусусиятлари куйидагилардан иборат: дебютнинг ағча кеч ёйда (50,7 ёшга нисбатан 54,5 ёш) экани, АШ нинг устулиги (14,3% га нисбатан 44,1%), келгайририлган боскичда когнитив бузилишлар ағча аққоллиги (26,7 баллга нисбатан 25,3 балл) ва кеч боскичларда харакат бузилишлари (22,4 баллга нисбатан 31,3 балл). Япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб аёлларда ПК нинг клиник кўрилиши хусусиятлари куйидагилардан иборат: АШ (16,2% га нисбатан 60,0%), муътадил когнитив бузилишлар ишончли камрок (60,3% га нисбатан 37,1%) учраган ҳамда харакат бузилишлари ағча аққол (22,2 баллга нисбатан 33,8 балл) намоён бўлган.

2. Миллатлараро тахлил ИКБ нинг учраш даражасида фарқларни аниқлади, бунда ўзбек миллатига мансуб шахсларда (япон гуруҳидати 38,5% га қарши 7,6%) ишончли камрок учради. ИКБ асосан эркаларда, дебют ёши эрта бўлган ва комбинирланган даво услубини олган беморларда аниқланди. МА хар кандай мамлакатда устулилик киладиган учраш сонисиз



МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИКО-ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ И  
ЯПОНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

14.00.13 – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

БУХАРА – 2020

учради, МА учун хавф омиллари касалликнинг эрта деботи ва юқори дозаларда дофаминергик терапия бўлиб ҳисобланади.

3. Паркинсон касаллиги билан касалланган беморларнинг аксариятида D витамини старли таъминмаслиги ҳайд этилди. Касаллик босқичи, когнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси қонда 25(OH)D концентратсияси микдори билан ишончли боғлиқликка эга бўлиб, бу уни юқори сезилр башорат қилувчи сифатида қўланишга имкон беради.

4. Колекальциферол D3 ни ПК даволаш стандарт протоколинга D витамини стимовчилигида 4 ҳафта давомида ҳамда бошланғич D витамини тинксислигида 8 ҳафта давомида 7000МЕ микдорида киритиш беморларнинг когнитив функциялари ва ҳаёт сифатини ишончли даражада яхшилашга имкон беради.

5. ПК нинг ноҳуш яқунининг хавфи эҳтимоли баллиқ прогностик шкаласи ишлаб чиқилди.



## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность диссертационной темы. В мире Болезнь Паркинсона является одним из самых распространённых заболеваний с полиэтиологическим фактором, которое развивается в результате нарушения дофаминергической проводимости в интрасубтентриальной системе. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по частоте нейродегенеративное заболевание в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. зарегистрировано 6,1 миллионов случаев БП, в т.ч. 2,9 миллиона (47,5%) у женщин, 3,2 миллиона (52,5%) у мужчин, из них 14,8% случаев приходится на страны с низким уровнем дохода<sup>1</sup>. Проведённые в мире исследования указывают на увеличение заболеваемости с возрастом. Болезнь Паркинсона «...приводит к нарушению движения, когнитивным расстройством, дезадаптации и ухудшению качества жизни у пациентов...»<sup>2</sup>, что определяет медицинскую и социальную значимость проблемы. Современное выделение этих проблем и разработка эффективных методов лечения входит в число самых актуальных задач, стоящих сегодня перед медицинскими работниками.

Во всем мире проводится ряд научных исследований и целях достижения высокой эффективности в изучении клинико-патогенетической структуры болезни Паркинсона. При длительном течении и многолетней терапии БП наступают изменения клинической картины заболевания, так называемый клинический патоморфоз симптомов, к основным проявлениям которого относятся немоторные и моторные колебания. Выявление нейрогенезационной, биохимической и молекулярно-генетической связи с клиническими стадиями БП, системный подход к ранней диагностике заболевания и снижение осложнений, а также реализация комплексных программных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов остаются приоритетными направлениями по данному вопросу. Узбекистан и Япония расположены в разных географических широтах, имеют значительные отличия, как в экономическом, так и в культурно-этнических аспектах, что представляет научный интерес для сравнительного изучения этиопатогенеза, клинических проявлений и особенностей схем лечения в этих странах.

На сегодняшний день в нашей стране важное значение имеет разработка современных высокотехнологичных методов раннего выявления факторов риска развития заболевания и индивидуализации пациентов. В связи с этим особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе на «профилактику и диагностику заболеваний, широкое внедрение современных технологий, оказание высококвалифицированной и качественной медицинской помощи»<sup>3</sup>. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению

1. Итого отчетов ВОЗ за 2016 г.

2. Дефинит англаниши В у кроскида: диагностика, лечение и профилактика: Клиническое руководство // Российская ассоциация невропатологов - 2015. - №6. - С.68-79.

3. Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы Республики Узбекистан».

Тема докторской диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/ТП045

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автор реферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета ([www.parkinson.uz](http://www.parkinson.uz)) и на Информационно-образовательном портале «Знание» ([www.znanie.uz](http://www.znanie.uz)).

Научный руководитель:  
Профессор Алена Владимировна  
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:  
Хайдарова Дильдора Кодировна  
доктор медицинских наук

Christopher H. Hawkes  
доктор медицинских наук  
(Великобритания)

Ведущая организация:  
Seoul National University Bundang Hospital  
(Южная Корея)

Защита диссертации состоялась *15.07.2020* г. в *19.00* часов на заседании Научного Совета PhD (04/13.05.2020; ТП.93.02 при Букарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои, дом 1. Тел.факс: (+99865) 223-00-50).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №*1507*). Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои дом 1. Тел.факс: (+99865) 223-00-50.

Автор реферат диссертации размещен *15.07.2020* года.  
(Реферт протоколи расылани № *6* от *15.07.2020* года)



*[Signature]* Д.Т.Хаджинова  
председатель Научного совета по  
присуждению учёных степеней, д.м.н.

*[Signature]* С.С.Булатов  
ученой секретарь Научного совета по  
присуждению учёных степеней, к.м.н.

*[Signature]* Г.А.Ихтибарова  
председатель научного семинара при  
Научном совете по присуждению учёных  
степеней, доктор медицинских наук.



задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию», УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-3052 от 12 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О дальнейшем развитии специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI, «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Ведутся научные исследования по клинико-патогенетическим проблемам БП, посвященные профилактике факторов риска, клинике и динамике заболевания. Согласно современным представлениям, БП имеет мультифакторную природу (Björkstam A. et al., 2018). Установлено, что к факторам развития патогенетического процесса относятся контакт с токсическими химическими соединениями (пестициды), инфекционные агенты, черепно-мозговые травмы и др. (Wirdfeldt K. et al., 2011). В последнее время появляется все больше свидетельств того, что витамин D играет важную роль в механизмах клеточной модуляции, таких, как пролиферация, дифференцировка, иммунорегуляция, и что дефицит витамина D часто встречается при БП (Калект Р., 2010). Показано, что снижение уровня витамина D в сыворотке крови в значительной степени связано с риском развития БП (Xiao Yue L., 2018).

Ряд исследователей (Левин О.С. и соавт., 2012) отмечают зависимость темпов прогрессирования клинического проявления БП от срока их дебюта и характера первых клинических симптомов. В частности, начало заболевания в среднем трактуется как более медленная скорость прогрессирования, по меньшей мере, в течение первых десяти лет (Иларношкин С.Н. и соавт., 2012). Результаты последних лет установлено влияние моторных и не моторных симптомов на качество жизни пациентов (Камакинова А.Б., 2015).

В Узбекистане научные исследования по проблеме паркинсонизма проводит Халимова Х.М. и соавт. (2010; 2011; 2012). Показано, что наследственная природа заболевания наблюдается у 15-20% больных БП (Маджидова Е.Н. и соавт., 2011). Установлено, что БП и, в особенности ее развернутые формы, быстрый темп прогрессирования чаще наблюдаются и более тяжело протекают у жителей села, чем города (Халимова Х.М., Раимова М.М., 2014). В последние годы проведенные биохимические и молекулярно-генетические исследования, направленные на разработку вопросов этиологии, патогенеза и патофизиологии БП. Это позволит выявить и охарактеризовать новые биомаркеры, что существенно расширит понимание патогенетического механизма (Рахимбаева Г.С. и соавт., 2018).

Установленное значение дефицита витаминаD в патогенезе БП определяет необходимость более глубокого детального изучения взаимосвязи степени его дефицита с клиникой и исходами болезни для разработки обоснованных терапевтических подходов и реабилитационных мероприятий.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках темы «Углубленное изучение нейродегенеративных заболеваний нервной системы и их раннее выявление» (2014-2018), а также научно-исследовательского гранта Университета Юттендо (JUGSM, cooperating researcher, №16-031031) Япония (2016-2017).

**Цель исследования** сравнительное клинико-биохимическое изучение особенностей болезни Паркинсона у лиц узбекской и японской национальностей с дальнейшей оптимизацией терапевтических подходов.

#### **Задачи исследования:**

изучить в сравнительном аспекте особенности клинических проявлений болезни Паркинсона в зависимости от пола у лиц узбекской и японской национальностей;

определить взаимосвязь между клиническими проявлениями и фармакологическими осложнениями болезни Паркинсона у лиц узбекской и японской национальностей;

провести сравнительную оценку взаимосвязи концентрации витамина D в крови с клиническими проявлениями болезни Паркинсона;

оптимизировать терапевтические подходы при болезни Паркинсона в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D.

разработать прогностическую шкалу для оценки вероятности риска неблагоприятного исхода болезни Паркинсона.

**Объект исследования** Объект исследования - пациенты с болезнью Паркинсона (241 больных с БП, из них 138 японской национальности и 103 узбекской национальности).

**Предметом исследования** явились венозная кровь для определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови у больных с болезнью Паркинсона.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач в исследовании использовались клинико-неврологические, лабораторные и статистические методы.

#### **Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлены особенности течения болезни Паркинсона у мужчин узбекской национальности по сравнению с японской по возрасту дебюта, преобладание смешанной формы, выраженность двигательных расстройств в поздних стадиях, а у женщин меньшая встречаемость умеренных когнитивных расстройств, а также выраженность двигательных расстройств; установлено, что факторы риска поведенческих расстройств при болезни Паркинсона развиваются в основном у лиц мужского пола и у



пациентов, применяющих комбинированную терапию включающую леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов.

Установлена статистически достоверная связь между уровнем концентрации витамина D, стадией болезни и выраженностью моторных и когнитивных нарушений и при низкой исходной концентрации 25(OH)D включение витамина D в схемы комплексной терапии болезни Паркинсона достоверно улучшает показатели когнитивных функций и качества жизни пациентов;

внедрена в клиническую практику прогностическая шкала в результате анализа проявлений моторных и немоторных нарушений при болезни Паркинсона у лиц узбекской и японской национальностей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: дана оценка особенностям течения клинических проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин;

дана оценка факторам риска развития поведенческих расстройств при болезни Паркинсона в зависимости от пола и схем дофаминергической терапии;

дана оценка необходимости включения в протокол обследования пациентов с болезнью Паркинсона определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови и исследование когнитивных функций с использованием нейротехнологических шкал;

рекомендовано применение кокальциферола D<sub>3</sub> в количестве 7000 МЕ в день в течение 4 недель при недостаточности витамина D (20-30 нг/мл) в терапевтической схеме лечения болезни Паркинсона, при дефиците витамина D (<20 нг/мл) - в течение 8 недель с дальнейшей поддерживающей дозой 2000 МЕ длительного приема;

разработана прогностическая шкала для оценки вероятности риска неблагоприятного исхода болезни Паркинсона.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применением в исследованиях современными, достаточно апробированными, взаимодополняющими клиническими, инструментальными, биохимическими и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим исследованиям, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определение концентрации 25(OH)D при болезни Паркинсона позволяет улучшить эффективность терапии и показатели качества жизни пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанная прогностическая шкала способствуют оптимизации диагностики риска развития, тяжести течения и исхода БП и лечебных мер терапии. С целью улучшения течения болезни Паркинсона в схему лечения необходимо включать кокальциферол D<sub>3</sub>.

#### **Внедрение результатов исследования:**

По результатам научного исследования по изучению клинико-биохимических основ болезни Паркинсона:

утверждены методические рекомендации «Применение витамина D для оптимизации схемы лечения болезни Паркинсона» (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-п/58 от 01.03.2019). Данные методические рекомендации позволили повысить эффективность лечения и проводить соответствующие меры профилактики развития заболевания.

Полученные научные результаты по применению витамина D для оптимизации схемы лечения болезни Паркинсона внедрены в практическое здравоохранение, в частности в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения и Вахкенского районного медицинского объединения (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/71 от 02 июля 2020 года). Внедрение результатов диссертационной работы улучшает показатели качества жизни пациентов, повышает возможность самообслуживания и удлиняет сроки ремиссии.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 10 конференциях, в том числе на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ (из них одна методическая рекомендация) и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций журналах, опубликовано 5 статей, из них 4 в республиканских и 1 в зарубежном журналах.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

#### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, приведены цель и задачи исследования, описаны объект и предмет исследования, показано соответствие научной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики и схемы лечения болезни Паркинсона**» подробно проанализированы научные источники местных и зарубежных исследований, проведенных по теме диссертации. Тщательно проанализированы этиология и патогенез, клиника и протоколы лечения. В целом обзор литературы состоящий из пяти разделов, посвящен проблеме болезни Паркинсона, частота которой нарастает из года в год, и приводит к снижению качества



жизни и инвалидизации больных, что доказывает необходимость продолжения научных исследований в этом направлении.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования эффективности диагностики и лечения болезни Паркинсона» подробно изложены клинические материалы и методы исследования, даются характеристика включенных в исследование пациентов, а также приводятся статистические методы обработки полученных результатов.

Клинический материал, послуживший основой настоящей работы, включает результаты обследования 241 больного с болезнью Паркинсона, среди них 138 японской национальности и 103 узбекской национальности. Когортное исследование проведено в двух странах: в отделении двигательных расстройств Университета Ютсудо, Токио, Япония, медицинских учреждений г. Бухары и Ташкентской медицинской академии, Узбекистан в 2015-2018 гг. Диагностика БП проводилась на основе клинико-диагностических критериев Банка Головного Мозга Общества БП Великобритании, степень тяжести БП оценивалась в соответствии со шкалой Хен и Яра, оценка выраженности двигательных нарушений проводилась по III-части шкалы UPDRS, исследование когнитивной функции по шкалам MMSE и MoCA, импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) по опроснику I-QUIP, качество жизни определялось по шкале PDQ-8. Для объективной оценки противопаркинсонической терапии проводился подсчет леводопы эквивалентных доз.

Лабораторные исследования пациентов проводились на базе научно-исследовательского Университета Ютсудо, Токио Япония и в лабораторно-диагностическом центре «SitoDiagnosis», г.Бухара, Узбекистан. Пациентам предлагалось ответить на вопросы относительно того, назначалось ли им когда-либо обследование для оценки уровня обеспеченности витамином D, а также назначались ли им какие-либо препараты витамина D, и если да, то требовалось уточнить дозу, режим и продолжительность рекомендованной терапии. Ни один из участников не принимал лекарств, которые могли бы влиять на метаболизм костей или витамин D, таких как антиостеопоротические препараты (например, глюкокортикоиды, гепарин, варфарин, тироксин, половые гормоны, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (СМРЭ), кальцитонин или кальцитриол).

Взятие крови проводилось следующим образом: непосредственный забор крови из вены (~5 мл) натощак утром для дальнейшего определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови согласно инструкции, прилагаемой к набору для определения 25-OH Vitamin D total (vit-D-Direct) test system; Уровень обеспеченности витамином D оценивался согласно критериям Международного общества эндокринологов (2011) и Hojickom. Сравнивалась распространенность недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой с использованием точного критерия Фишера. Международное эндокринное общество приводит следующие критерии оценки витамина D: достаточность / недостаточность / дефицитность с использованием уровня сыворотки 25(OH)D. 1) Уровень

сыворотки 25(OH)D, равный или превышающий 30 нг / мл, считается достаточным для витамина D. 2) Уровень сыворотки 25(OH)D менее 30 нг / мл, но не менее 20 нг / мл, считается недостаточным для витамина D. 3) Уровень сыворотки 25(OH)D менее 20 нг / мл считается дефицитом для витамина D.

Полученные при исследовании данные подвергн статистической обработке на персональном компьютере Mac с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-16.13.1, Prism 7 включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической и непараметрического показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Для анализа нормально распределённых количественных признаков при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Стьюдента. Для всех видов статистического анализа различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $P < 0,05$ .

Исходя из феноменологической классификации, пациенты подразделялись на следующие группы: пациенты с преимущественно дрожательной формой болезни Паркинсона (ДФ БП), пациенты с преимущественно акинетико-ригидной формой болезни Паркинсона (АРФ БП) и смешанная форма (СФ БП). Средн форм БП, в узбекской группе наиболее часто встречалась смешанная форма  $49,5 \pm 4,97\%$ , реже дрожательная форма  $19,4 \pm 3,90\%$ , в японской группе наиболее часто встречались акинетико-ригидная  $35,5 \pm 4,07\%$  и дрожательная формы  $49,3 \pm 4,26\%$ , реже смешанная  $15,2 \pm 3,06\%$  ( $P < 0,05$ ).

Для оценки динамики двигательных нарушений были применены следующие стадии в соответствии со шкалой тяжести заболевания по Хен-Яру: Ранняя (I-II стадия по Хен-Яру) стадия заболевания выявлена у  $29 \pm 3,86\%$  больных, развернутая (III стадия по Хен-Яру) стадия у  $60,9 \pm 4,15\%$  больных, поздняя (IV-V стадия по Хен-Яру) стадия у  $10,1 \pm 2,57\%$  больных в японской группе и  $31,1 \pm 4,56\%$ ,  $52,4 \pm 4,92\%$  и  $16,5 \pm 3,67\%$  соответственно в узбекской группе. Таким образом, в обеих группах преобладали больные с III стадией по Хен-Яру.

По развитию болезни больные мы разделены на раннее до  $< 49$ , среднее 50-69 лет и позднее начало  $> 70$  лет. Частый возраст дебюта заболевания в обеих группах приходился на среднее начало заболевания ( $P < 0,05$ ).

В третьей главе диссертации «Клинические проявления БП у лиц узбекской и японской национальностей» приведен сравнительный анализ клинических проявлений и фармакологических осложнений больных БП в половом аспекте у лиц узбекской и японской национальности.

По данным анализа средний возраст начала заболевания (момента, с которого пациент стал замечать симптомы БП) составил в японской группе  $50,7 \pm 0,93$  у мужчин и  $57,8 \pm 0,99$  лет у женщин, в узбекской группе  $54,5 \pm 1,15$  у мужчин и  $55,4 \pm 1,53$  лет у женщин. В японской группе мужчины моложе женщин японской группы ( $P < 0,05$ ), при сравнении женщин обеих



групп различий не выявлено ( $P > 0,05$ ). Пациенты мужского пола японской группы моложе мужчин узбекской группы ( $P < 0,05$ ).

При распределении больных в гендерных группах в зависимости от клинических форм болезни Паркинсона были выявлены следующие данные: в узбекской группе мужчин с АРФ (30,9±5,60%) достоверно меньше, а со СФ (44,1±6,02%) достоверно больше, чем мужчин в соответствующих группах японской национальности (52,8±5,97% и 14,3±4,18% соответственно),  $P < 0,05$  (табл. 1).

**Таблица 1**  
Распределение больных в гендерных группах в зависимости от формы болезни Паркинсона

Группы больных	АРФ		ДФ		СФ		P
	n	%	n	%	n	%	
Узбекистан							
Мужчины, n=68	21	30,9±5,60*	17	25,0±5,25	30	44,1±6,02*	$P_{ARF} < 0,05$
Женщины, n=35	11	31,4±7,84	3	8,6±4,74*	21	60,0±8,28*	$P_{DF} < 0,001$ $P_{SF} < 0,01$
Япония							
Мужчины, n=70	37	52,8±5,97	23	32,9±5,62	10	14,3±4,18	$P_{ARF} < 0,001$ $P_{DF} < 0,05$
Женщины, n=68	31	45,6±6,04	26	38,2±5,89	11	16,2±4,47	$P_{ARF} < 0,001$ $P_{DF} < 0,05$

Примечание: подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от показателей однородной группы Японии; \* - наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии.

Женщины со СФ статистически значимо больше в узбекской группе (60,0±8,28%), чем в японской (16,2±4,47%).

Согласно классификации по степени инвалидизации Хен и Яр выявили, что значительно преобладают пациенты с III стадией в обеих группах. В узбекской группе мужчин 39 (57,3±7,92%), женщин 14 (40,0±13,1%), в японской группе мужчин 34 (48,6±8,57%), женщин 50 (73,5±6,24%) (смотри Таблицу 3.3). В узбекской группе пациентов женского пола достоверно больше во II и III стадиях (42,9±8,37% и 40,0±8,28%), чем женщин в японской группе (19,1±4,76% и 73,5±5,35% соответственно,  $P < 0,05$ ). Женщины со II стадией раннего течения 57,9±1,96, чем женщины с аналогичной стадией в японской группе 64,8±2,18 ( $P < 0,05$ ). В японской группе дебит заболевания у мужчин II и III стадий более ранний по сравнению с аналогичной группой женщин. В узбекской группе у женщин с II стадией начало заболевания более раннее 51,4±2,40 по сравнению с женщинами из японской группы 58,5±2,06, ( $P < 0,05$ ). В узбекской группе у мужчин длительность заболевания увеличивается по мере прогрессирования болезни ( $P < 0,05$ ), у женщин такая тенденция не прослеживается. В поздних стадиях длительность заболевания у мужчин достоверно больше, чем у женщин (8,3±0,80 и 4,7±0,71,  $P < 0,05$ ).

В японской группе длительность заболевания у мужчин с IV-V стадией меньше по сравнению со II стадией. При сравнении продолжительности заболевания между двумя странами выявлено, что мужчины ранней и развернутой стадии японской группы имеют большую продолжительность заболевания (II стадия 9,7±0,88 и III стадия 9,0±0,83), чем узбекской (II стадия 4,7±0,54 и III стадия 6,1±0,38), а в поздних стадиях отмечалась обратная тенденция (IV стадия 5,7±0,91 у мужчин японской группы и 8,3±0,80 у мужчин узбекской группы,  $P < 0,05$ ). В узбекской группе когнитивные нарушения достоверно ухудшаются по мере прогрессирования болезни как у мужчин, так у женщин. В японской группе отмечается достоверное отличие только у мужчин с ранней и поздней стадией, где в IV-V стадиях ухудшается когнитивные функции по шкале MMSE. При сравнении двух стран по когнитивным функциям выявилось, что у мужчин узбекской группы с развернутой стадией познательные функции намного хуже, чем мужчин в японской группе (24,6±0,49 и 26,1±0,36,  $P < 0,05$ ).

Выраженность моторных нарушений, оцениваемая по III части UPDRS, коррелировала со стадией по Хен-Яру. Гипокинезия проявлялась замедленностью движений, затруднением инициации движений, расстройством выполнения последовательных движений с быстрым уменьшением их амплитуды и скорости, так же характеризовалась гипомимией, редким морганием, гипофонией, слюнотечением, микрографией, ахейрокинезом, микробазией, затруднением при вставании со стула и поворотах в постели. Средние баллы общей оценки тяжести моторных проявлений БП по международной шкале UPDRS у мужчин и женщин узбекской группы увеличивались по мере развития болезни БП (II стадия 16,8±0,85, III стадия 24,2±0,67 и IV стадия 32,2±2,06 у мужчин и 16,9±1,46, 25,2±1,33, 33,8±2,02 баллов у женщин соответственно,  $P < 0,05$ ). Пациенты с III и IV стадией достоверно отличаются по выраженности моторных проявлений у лиц узбекской и японской национальности ( $P < 0,05$ ).

По степени тяжести в обеих странах преобладают пациенты с развернутой (III) стадией по Хен-Яру в обеих странах. По мере прогрессирования БП однонаправленно ухудшаются такие показатели, как когнитивные функции, качество жизни и концентрация витамина D как в узбекской, так и в японской группе. Анализируя проведенное гендерное исследование по стадиям БП, отметили, что в узбекской группе двигательные нарушения в развернутой и поздней стадиях выражены намного хуже, а также у пациентов мужского пола с III-стадией когнитивные нарушения хуже, чем в японской группе. Отличительным показателем односторонней группы внутри каждой страны явилось то, что в узбекской группе у мужчин на поздних стадиях длительность заболевания дольше чем у женщин. В японской группе средний возраст начала заболевания у мужчин в II-III стадиях меньше, чем у женщин, а также пациенты мужского пола III стадии моложе пациентов женского пола (табл. 2).



Таблица 2  
Отличительные особенности в клинической картине БП у лиц японской и узбекской национальности

Показатели	Мужчины			Женщины		
	I-II	III	IV-V	I-II	III	IV-V
Число больных, %				+	-	-
Возраст, годы				-		
Дебют заболевания, годы				-		
Продолжительность заболевания, годы	-	-	+			-
MoCA (баллы)		+				
MMSE (балл)		+			+	
UPDRS III (баллы)		+	+			+
PDQ-8 (баллы)						
Вит D (нг/мл)						

Примечание: + - показатели выше в Узбекистане; - показатели ниже в Узбекистане

Все пациенты были опрошены на предмет наличия классических моторных симптомов БП у родителей и их родственников первой и второй линии (бабушки, дедушки, тети и дяди). В японской группе у 15 (10,9±2,65) пациентов регистрировался положительный семейный анамнез, среди которых у 7 пациентов с ДФ БП прослеживался «положительный» семейный анамнез, из которых 3 имели семейную отягощенность БП по первой линии и 4 по второй линии. У 8 пациентов с АРФ сопровождалась «положительная» семейная история: 5 случаев БП по первой линии и 3 случая по второй, тогда как у пациентов узбекской национальности выявлялось 9 (8,7±2,77) случаев положительной семейной истории по 1- и 2 ой линии; 2 из них с ДФ, 4 с АРФ и 3 с СФ. При сравнении числа пациентов с положительным семейным анамнезом между двумя странами достоверность не выявилась (P>0,05).

Нейропсихологические тесты показали, что у больных с БП наблюдаются в той или иной степени наблюдаются нарушения когнитивных функций. В узбекской группе когнитивные нарушения выявили у 53 (78,0±5,03%) мужчин и 21 (60,0±8,28%) женщины, в японской группе у 44 (62,9±5,77%) мужчин и 51 (75,0±5,25%) женщины. Нейропсихологическое обследование показало, что в узбекской группе умеренные когнитивные нарушения у мужчин составили 57,4±6,0%, у женщин 37,1±8,17%, деменция умеренной степени - 7,4±3,18% у мужчин и 2,9±2,0% у женщин (P<0,05). В японской группе умеренные когнитивные нарушения выявились у 52,9±5,97% мужчин и у 60,3±5,93% женщин, деменция умеренной степени отмечалась у 1,4±1,4% мужчин и у 1,5±1,50% женщин (P<0,05).

При сравнении по преранализованно определенной подгруппы по выраженности когнитивных расстройств между странами по полу выявилось, что женщины японской группы с умеренными когнитивными расстройствами 60,3±5,93% больше, чем узбекской 37,1±8,17% (P<0,05). При обследовании

когнитивной сферы больных с БП выявлено преобладание умеренных когнитивных нарушений. По результатам корреляционного анализа выявлено, что выраженность когнитивной дисфункции в обеих странах достоверно зависит от стадии заболевания (P<0,05). Показатели когнитивных нарушений достоверно ниже у мужчин узбекской группы чем у представительниц больных мужского пола японской группы, умеренных когнитивных нарушений у женщин в японской группе больше, чем в узбекской (P<0,05).

При проведенном анализе качества жизни пациентов с БП зависимость от пола в узбекской группе (16,5±0,61 у мужчин и 15,6±0,57 у женщин (P>0,05) не наблюдалась. На снижение качества жизни оказали влияние выраженность двигательных нарушений, стадии заболевания и выраженность когнитивных нарушений как в японской так и в узбекской группе (P<0,05).

У пациентов с БП для первичного выявления ИКР проводился скрининговый опрос с помощью короткого вопросаника импульсивных расстройств J-QUR. При сравнении клинических проявлений БП у мужчин и женщин получены следующие результаты: в японской группе у пациентов мужского пола поведенческие расстройства 1,9 раза больше, в узбекской группе ИКР выявлены только у представителей мужского пола.

При анализе лечения больных с БП установили, что пациенты японской группы принимали препараты леводопы в 90,0±3,24% случаев. Минимальная доза ЛЭД составила 250 мг/сут, максимальная - 1257 мг/сут, в среднем 661,4±19,33 мг/сут. В узбекской группе по сравнению с японской леводопу принимали в 81,8±4,75% случаев, минимальная доза ЛЭД составила 200 мг/сут, максимальная 1200 мг/сут, в среднем 600,6±29,69 мг/сут. Препараты леводопы комбинировались с амантадином, антихолинэргическими препаратами и др.

В японской группе подавляющее большинство пациентов принимали комбинированную форму противхолинэргических препаратов 81,4±4,65% по сравнению с 33,3±5,80% в узбекской группой (P<0,05). Препараты леводопы комбинировались с другими противхолинэргическими средствами: агонистами дофаминовых рецепторов (рогитини, роллинрол), ингибитором MAO типа В (селегитин), амантадин и др. Леводопу в виде монотерапии принимали в 18,6±4,65% по сравнению с узбекской 66,5±5,80% (P<0,05). Сущность дозы леводопы достоверно было меньше в группе монотерапии (539,2±79,12) и в комбинации с препаратами леводопы (185,9±25,54) по сравнению с узбекской группой 679,0±26,77 и 610,0±65,74 соответственно, p<0,05 (табл. 3).

У 38,6±5,82% пациентов японской группы и 7,6±3,26% узбекской группы выявилось импульсивно-компульсивные расстройства по шкале J-QUR (P<0,05). Группу пациентов с выявленным ИКР составили в основном больные с ранним началом дебюта (51,9±9,62% в японской группе и 66,7±19,24% в узбекской группе).

По результатам проведенной работы в Японии, по частоте встречаемости ИКР, игромания была выявлена у 48,1±9,62 пациентов БП. Вероятно, столь значимая распространенность игромании связана с



достаточно высокой распространённостью игорных заведений и казино в Японии, а также хорошей материальной обеспеченностью пожилых больных и инвалидов. Далее по нарастающей частоте встречаемости по данным исследования следует гиперсексуальность 55,6±9,56%, компульсивный шопинг 66,7±9,07%, компульсивное переедание 74,1±8,43%, панинг 77,8±8,0% и ДДС 81,5±7,47%. Наиболее часто встречался ДДС и панинг, реже всего выявлялись игромания. В узбекской группе выявилось 33,3±19,24% гиперсексуальность, 66,7±19,24% компульсивный шопинг, по 83,3±21,5,22% компульсивное переедание и панинг и во всех случаях ДДС. Следует отметить, у исследованных больных отмечались комбинации нескольких видов ИКР. Наиболее часто встречались комбинация из панинга, компульсивного переедания и ДДС.

Таблица 3  
Сравнительная характеристика дофаминергической терапии у пациентов БП

Показатели	Япония, n=70		Узбекистан, n=66	
	Леводопа в виде монотерапии	Комб. лечение	Леводопа в виде монотерапии	Комб. лечение
Противопаркинсонические препараты				
Число больных, %	18,6±4,65	81,4±4,65	66,7±5,80*	33,3±5,80*
Доза леводопы (мг)	539,2±79,12	185,9±25,54	679,0±26,77*	610,0±65,74*
Доза АДР (мг)		226,2±13,56		0,0
Амантадин (мг)		190,7±16,24		205,6±5,56
Число ИКР, %		38,6±5,82	7,6±3,26*	

Примечание: \* - наличие достоверных различий между гендерными группами больных Узбекистана и Японии

Таким образом, частота нарушения импульсивно-компульсивного контроля у больных с БП составляет 38,6±5,8% в японской группе и 7,6±3,26% в узбекской группе, среди которых наиболее часто встречаются дофаминовый дисрегуляторный синдром, панинг и компульсивное переедание, а также их сочетание. Для выявления нарушений импульсивного контроля у больных БП целесообразно использовать краткие скрининговые вопросы, которые повышают диагностику поведенческих расстройств у больных БП. Факторами риска развития поведенческих расстройств при БП являются мужской пол, ранний дебют заболевания и комбинированное лечение леводопы с другими противопаркинсоническими препаратами.

Моторные осложнения проявлялись в виде флюктуации «период включения» и «период выключения» и дискинезии. В японской группе 19 (27,1±5,31%) и узбекской группе 17 (25,8±5,38%) пациентов имели моторные осложнения (МО) в виде «феномена истощения» (ФИ) и дискинезии. Возраст дебюта и суточная доза леводопы являются значительными факторами риска моторных осложнений в логистическом регрессионном анализе в обеих странах. Моторные флюктуации выявлены у 13 (76,5±10,29%) и 12

(63,2±11,06%) больных, а лекарственные дискинезии у 4 (23,5±10,29%) и 7 (36,8±11,06%) больных в узбекской и японской группе соответственно,  $P>0,05$ .

Таким образом, моторные осложнения встречаются без преобладающей частоты в какой-то стране, не имеют положительной связи с определенным полом. Факторами риска развития МО являются ранний возраст пациента, ранний дебют болезни и большие дозы дофаминергической терапии.

Было также оценено риск развития моторных осложнений среди АРФ, смешанной и ДФ форм. В узбекской группе у 33,3±9,62% с АРФ формой, 21,4±10,97% с ДФ и 21,4±7,75% пациентов со смешанной формой, в японской группе у 37,0±9,29% с ДФ и 28,1±7,95% с АРФ были выявлены моторные осложнения. В отличие от узбекской группы, у пациентов СФ японской группы не наблюдались моторные осложнения. Мы обнаружили, что в узбекской группе частота моторных осложнений не имеет различия в зависимости от клинических форм БП, в японской группе отметили, что моторные осложнения не выявлялись у пациентов с СФ. Следует также отметить, что в зависимости от пола не найдены достоверные отличия ни внутри подгрупп, ни между группами.

В четвертой главе диссертации «Оптимизация терапевтических подходов у лиц узбекской национальности» анализируется взаимосвязь концентрации 25(OH)D и БП и приводится оценка результатов применения витамина D у больных с БП.

В узбекской группе при оценке концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у больных с БП, дефицит витамина D был выявлен у 27 человек (40,9±6,05%) в среднем 13,1±0,57 нг/мл, недостаток у 33 человек (51,5±6,15%) в среднем 24,7±0,38 нг/мл. Лишь 6 пациентов (9,1±3,54%) имели нормальный уровень 25(OH)D. Половых различий по уровню 25(OH)D в сыворотке крови не наблюдалось ( $P>0,05$ ).

Низкий уровень витамина D, а именно, дефицит витамина D (общий 25(OH)D <20 нг/мл) и недостаточность витамина D (общий 25(OH)D <30 нг/мл) статистически значимо связаны с БП ( $P<0,05$ ). Лица с БП имели риск развития дефицита витамина D в два с половиной раза выше, чем контрольной (ОР: 2,5, 95% ДИ, 1,20-5,86,  $P<0,01$ ), а также имели в 1,2 раза выше вероятность риска развития недостаточности витамина D (ОР: 1,2, 95% ДИ, 0,77-1,90,  $P=0,38$ ). В целом, покажи уровень 25(OH)D, регистрируемый у 90% пациентов с БП, показывает по сравнению с контрольной группой высокую вероятность гиповитаминоза витамина D ( $P<0,05$ ).

При оценке концентрации витамина D в сыворотке крови у пациентов японской национальности дефицит витамина D был выявлен у 23 пациентов (32,9±5,62%), недостаток у 36 человек (51,4±5,97%). У остальных 15,7±4,35% регистрирован нормальный уровень 25(OH)D в сыворотке крови. У пациентов с БП недостаток и дефицит витамина D встречались достоверно чаще по сравнению контрольной группой ( $P<0,05$ ).

Дефицит и недостаточность витамина D статистически значимо связаны с риском развития БП ( $P<0,05$ ). Лица с БП имели риск развития дефицита



витамина D в 2,6 раза выше, чем контрольной (ОР: 2,6, 95% ДИ, 1,08-6,37), а также имели в 1,3 раза выше вероятность риска развития недостаточности витамина D (ОР: 1,3, 95% ДИ, 0,86-2,17, P=0,17).

При корреляционном анализе выявлена отрицательная зависимость между уровнем витамина D в сыворотке крови и шкалой Хена и Яра; чем выше стадия болезни, тем ниже уровень концентрации 25(OH)D ( $r = -0,58$ ,  $P < 0,001$ ). Также отмечена положительная зависимость между уровнем концентрации 25(OH)D и когнитивными функциями ( $r = 0,52$ ,  $P < 0,05$ ) и отрицательная зависимость с показателями качества жизни ( $r = -0,38$ ,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, в нашем исследовании мы выявили достоверную взаимосвязь между уровнем концентрации витамина D и клинической тяжестью БП. Дефицит витамина D по сравнению с недостаточностью витамина D имеет повышенный риск развития БП. Уровни концентрации были заметно различны в группах разной степени тяжести: отрицательно коррелировали с Хен-Яра стадиями и баллами UPDRSIII, положительно коррелировали с когнитивными функциями, но статистически значимо не коррелировали с длительностью заболевания, суточной ЛЭД и возрастом пациентов с БП.

С целью сравнительного анализа эффективности лечения с применением витамина D с использованием шкал оценок болезни Паркинсона в зависимости от клинических проявлений и уровни концентрации 25(OH)D пациентов с БП разделены на две группы. 1-основную группу составила пациенты, получавшие лечение согласно стандартам диагностики и лечения, утвержденным МЗ РУз ( $n=30$ ). 2-группу составили пациенты, получавшие наряду со стандартной терапией и витамин D ( $n=30$ ). Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина D является колекальциферол D3 (табл. 4).

Динамика клинических симптомов БП в зависимости от методов лечения

Показатели	Стандартная терапия (n=30)		Стандартная терапия + витамином D <sub>3</sub> (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	На 16-й неделе лечения
Возраст, годы	61,9±1,98		60,6±1,63	
Длительность заболевания, годы	5,8±0,41		6,2±0,52	
Стадия по Хен и Яра	2,73±0,11	2,67±0,10	2,96±0,16	2,86±0,16
MMSE, баллы	25,2±0,51	26,1±0,35	25,6±0,69	27,5±0,59*
MoCA, баллы	24,2±0,56	25,3±0,42	24,9±0,74	26,8±0,43*
PDQ-8, баллы	17,7±0,91	15,4±0,64*	16,7±0,91	13,6±0,62**
25(OH)D (ng/ml)	21,4±1,37	21,9±1,29	21,3±1,09	35,8±1,11**

Примечание: \* - достоверность различий P<0,05; \*\* - достоверность различий P<0,001.

Согласно критериям, международного общества эндокринологов рекомендуемая доза витамина D составила 7000МЕ в сутки перорально и течение 8 недель при концентрации 25(OH)D менее 20нг/мл и 7000 МЕ в день в течение 4 недель при уровне 25(OH)D 21-30 нг/мл. После коррекции уровня обеспеченности 25(OH)D переведена на поддерживающую дозу витамина D, что составило 2000МЕ ежедневно внутрь в течение 16 недель. Дозу и схему приема антипаркинсонических препаратов не изменяли до начала и во время добавления витамина D.

Результаты показывают, что обе группы показывают значительные улучшения. Выявлено статистическое достоверное влияние витамина D на проявление когнитивных функций ( $P < 0,05$ ). В группе принимавших витамин D концентрация 25(OH)D увеличилась с  $21,3 \pm 1,09$  до  $35,8 \pm 1,11$  ( $P < 0,0001$ ) на 16 неделе.

Стадии по Хен и Яру остались статистически незначимыми ( $P > 0,05$ ). Качество жизни показывает, что после применения витамина D на 16 неделе оно статистически достоверно улучшилось в обеих группах ( $P < 0,05$ ).

В результате проведенного анализа были выявлены модифицируемые и немодифицируемые факторы, достоверно влияющие на развитие, тяжесть течения и прогноз БП, которые были положены в разработку критериев прогноза развития, тяжести течения и исхода БП. В табл. 5 отражена степень выраженности признаков БП.

Таблица 5  
Прогностическая шкала вероятности риска неблагоприятного исхода болезни Паркинсона

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст дебюта, годы	> 70	50-70	< 50
Пол	жен.	муж.	
Форма БП	ДФ	СФ	АРФ
Стадии по Хен-Яру	I-II	III	IV-V
Длительность заболевания, годы	до 1	1-5	> 5
MMSE, баллы	28	27-20	< 20
MoCA, баллы	26-30	25-20	< 20
PDQ-8, баллы	0-11	12-21	22-32
Витамин D, нг/мл	> 30	21-30	< 21

Для этого были выделены основные наиболее значимые клинические, клинические, инструментально-лабораторные показатели, каждый из которых был оценен определенным баллом в зависимости от степени проявления патологической симптоматики и достоверности влияния факторов на прогноз. У больных с БП было выведено среднее-балльное значение по таблице критериев, которое разделено на количество оцениваемых параметров.

В результате этого вероятность ухудшения течения БП по данным критериям оценивается следующим образом:



- как благоприятный исход при сумме баллов 9,0 (низкий риск развития тяжелого течения БП);
- возможный неблагоприятный исход при сумме баллов 10-14, (средний риск развития тяжелого течения БП)
- неблагоприятный исход при сумме баллов >14 (высокий риск развития тяжелого течения БП)

При низком риске утяжеления течения БП необходимо к комплексному лечению БП подключать поддерживающую дозу витамина D в 2000МЕ перорально в профилактических целях.

При среднем риске утяжеления течения БП, необходимо к комплексному лечению БП подключать витамин D в дозе 7000 МЕ в день перорально в течение 4 недель.

При высоком риске утяжеления течения БП, необходимо к комплексному лечению БП подключать витамин D в дозе 7000МЕ в сутки перорально в течение 8 недель.

### ВЫВОДЫ

1. Основными достоверными различиями клинического проявления БП у мужчин узбекской национальности по сравнению с японской являются возраст дебюта (54,5 против 50,7 лет), преобладание СФ (44,1 против 14,3%), выраженность двигательных расстройств в поздних стадиях (31,3 против 22,4 баллов); у женщин - преобладание СФ (60,0 против 16,2%), меньшая встречаемость умеренных когнитивных расстройств (37,1 против 60,3%), выраженность двигательных расстройств (33,8 против 22,2 баллов).

2. Межнациональный анализ выявил различия в частоте ИКР, при этом у лиц узбекской национальности ИКР встречаются достоверно реже (7,6% против 38,5% у японской). ИКР чаще развивались у мужчин, у больных с более ранним дебютом и у больных, получающих комбинированное лечение. МО встречаются без преналирующей частоты в какой-либо стране, факторами риска МО являются ранний дебют заболевания и высокие дозы дофаминергической терапии.

3. У абсолютного большинства пациентов с БП отмечается недостаточная обеспеченность витамином D. Стадия болезни, выраженность когнитивных нарушений имеют достоверную взаимосвязь с уровнем концентрации 25(OH)D в крови, что позволяет использовать его в качестве высокочувствительного предиктора.

4. Включение кокальциферола D3 в количестве 7000МЕ в стандартный протокол лечения БП в течение 8-ми недель при исходном D-дефиците и 4-х недель, при D-недостаточности позволяет достоверно улучшить когнитивные функции и качество жизни пациентов.

5. Разработана балльная прогностическая шкала вероятности риска неблагоприятного исхода БП.



The topic of the doctoral dissertation (PhD) was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2018.2.PhD/Tib645

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.igame.uz](http://www.igame.uz) and on the website of «ZiyoNeta» Information and Educational Portal at [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz).

**Scientific consultant:**  
Prokhorova Anna Vladimirovna  
Doctor of Medicine

**Official opponents:**  
Khaydarova Dilora Qodirovna  
Doctor of Medicine

Chris H.Hawkes  
Doctor of Medicine, Professor  
(Great Britain)

**Leading organization:**  
Seoul National University Bundang Hospital  
(South Korea)


The defense of the doctoral dissertation will be held on 13 September 2020, at 14<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council PhD 04/13.05.2020.Tib.93.02 at Bukhara state medical institute (Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50).


The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Bukhara state medical institute (registered under №LED). Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was distributed on 18 September 2020.  
(Registry record N 6 dated 13 September 2020).



  
**D.T. Khondjeva**  
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

  
**S.S. Pularov**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, PhD

  
**G.A. Ibbityarova**  
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**Actuality:** Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disease. According to the World Health Organization (WHO), in 2016, 6.1 million cases of PD were recorded, including 2.9 million of women, 3.2 million of men, out of which 14.8% are in low-income countries. Uzbekistan and Japan are located in different geographical latitudes, have significant differences in both economic and nutritional aspects, which generates scientific interest for a comparative study of etiopathogenesis, clinical manifestations and characteristics of treatment regimens in these countries.

**The purpose of the study** is a comparative clinical and biochemical study of the features of Parkinson's disease in Uzbek and Japanese nationalities with further optimization of therapeutic approaches.

### The tasks of the research are:

to study in comparative aspect the features of the clinical manifestations of Parkinson's disease by gender in Uzbek and Japanese nationalities;

determine the relationship between clinical manifestations and pharmacological complications of Parkinson's disease in Uzbek and Japanese nationalities;

conduct a comparative assessment of the relationship of the concentration of vitamin D in the blood with the clinical manifestations of Parkinson's disease;

optimize therapeutic approaches for Parkinson's disease depending on the initial concentration of 25 (OH) D.

make out a prognostic scale for probability of worsening outcome of Parkinson's disease

**The object of the research.** The object of the study was patients with Parkinson's disease (241 patients with PD, of which 138 were of Japanese nationality and 103 were of Uzbek nationality).

### The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

revealed the features of the clinical manifestations of PD in men of Uzbek nationality compared with the Japanese in terms of debut age, the prevalence of the mixed form, the severity of movement disorders in the later stages, in women a lower incidence of moderate cognitive disorders, as well as the severity of disorders were revealed;

risk factors for behavioral disorders in Parkinson's disease develop mainly in males and in patients using combination therapy, including levodopa and dopamine receptor agonists;

a statistically significant relationship has been established between the level of vitamin D concentration and it statistically significantly improves indicators of cognitive functions and quality of life;

a prognostic scale has been implemented into clinical practice as a result of the analysis of the manifestations of motor and non-motor disorders in Parkinson's disease in people of Uzbek and Japanese nationalities;

**Implementation of the research results.** According to the results of a research study on the clinical and biochemical foundations of Parkinson's disease:



- the methodical recommendation "The Use of Vitamin D to Optimize the Treatment Scheme for Parkinson's Disease" was approved (certificate No. n-d/58 of the Ministry of Health on 03/01/2019). This methodological recommendation allows to increase the effectiveness of treatment and to carry out appropriate measures to prevent the development of the disease.

The results of the work were introduced into the practical activities of the Bukhara city medical association and the Vahkent district medical association (conclusion of the Ministry of Health). The introduction of the results of the dissertation improves the quality of life of patients, increases the possibility of self-care and prolongs the duration of remission.

**Publication of research results.** On the topic of the dissertation, 20 scientific papers were published (of which one was a methodological recommendation) in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, 5 articles were published, 4 of them in national and 1 in foreign journals.

**Volume and structure of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 116 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОБУБЛЕЖЕННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

### I бўлим (I часть; Part I)

1. Прохорова А.В., Мансурова Н.А. Актуальные вопросы в диагностике и лечении болезни Паркинсона // *Неврология*. - Ташкент, 2016. - №4. - С.51-55. (14.00.00, №4).
2. Прохорова А.В., Мансурова Н.А. Осложнения леводопа-терапии в поздних стадиях болезни Паркинсона и подходы к их коррекции // *Неврология*. - Ташкент, 2017. - №1. - С.45-47. (14.00.00, №4).
3. Mansurova N.A. Analysis of Motor complications in Parkinson's disease // *Phenotypes // British Journal of Medicine and Medical Research*. - Great Britain, 2018. - N25 (5). - P.1-7. (14.00.00, №5).
4. Мансурова Н.А., Прохорова А.В. Показатели распространенности недостаточности витамина D у больных с болезнью Паркинсона // *Журнал теоретической и клинической медицины*. - Ташкент, 2019. - №1. - С.126-129. (14.00.00, №3).
5. Прохорова А.В., Мансурова Н.А. Импульсивно-компульсивные расстройства при болезни Паркинсона на фоне дофаминергической терапии. // *Журнал теоретической и клинической медицины*. - Ташкент, 2019. - №1. - С.129-131 (14.00.00, №3).

### II бўлим (II часть; Part II)

6. Mansurova N.A., Prokhorova A.V. Clinical features of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease // *Journal of research in health science*. - Israel, 2017. - P.52-58.
7. Mansurova N.A., Prokhorova A.V. The role of Vitamin D deficiency in patients with Parkinson's disease // *International Journal of Pharmaceutical Research*. - Salem, 2019. - P.1267-1270.
8. Mansurova N.A., Prokhorova A.V. Clinical features and varieties of non-motor fluctuations in Parkinson's disease // *19th congress of PD and Movement Disorders*. - J.Mov Disord, USA, 2015. - P.166.
9. Prokhorova A.V, Mansurova N.A. Clinical analysis of the non-motor symptoms of Parkinson's patients with hyperextension // «Материалы научно-практической конференции студентов магистратуры». - Ташкент, 2016. - С.87
10. Sanoeva M., Mansurova N., Avezova M. Juvenile chorea: diagnostic criteria, prediction of movement disorders // *20th congress of MDS*. - Berlin, 2016. - P.281.
11. Sanoeva M., Mansurova N., Gulova M. Hyposmia as a predictor of non-motor symptom in patients with de novo Parkinson's disease // *20th congress of MDS, J.Mov Disord, Berlin, 2016*. - P.281.



12. Мансурова Н.А., Рахматова Д.И. Влияние дрожательного гиперкинеза на качество жизни у пожилых пациентов // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2016. - №3. - С.78.
13. Прохорова А.В., Мансурова Н.А. Prognostic factors and symptoms in Parkinson's disease // Неврология. - Ташкент, 2016. - №4. - С.82.
14. Мансурова Н.А., Жарылкасынова Г.Ж., Бадриддинова М.Н., Саидова Л.Б. Возможности улучшения диагностики болезни Паркинсона и деятельности врача общей практики // Материалы конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний». - Ташкент, 2016. - С.81.
15. Мансурова Н.А., Рахматова Д.И., Ахророва Ш.Б. Влияние тремора в качестве жизни пациентов, страдающих болезнью Паркинсона // Материалы конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний». - Ташкент, 2016. - С.81.
16. Mansurova N., Sanoeva N., Gulova N., Avezova N. Social importance of care and rehabilitation in restoring of psycho-emotional and movement deficits in parkinsonism // 21<sup>st</sup> International Congress of PD and Movement Disorders. - J.Mov Disord, Vancouver, 2017. - P.519.
17. Mansurova N., Khodjjeva D., Khaydarov N. 3D image as a complimentary assist in patients with Parkinson's disease // 21<sup>st</sup> International Congress of Movement Disorders. - J.Mov Disord, Vancouver, 2017. - P.504.
18. Mansurova N., Sanoeva M., Gulova N. Correlation and impact of non-motor symptoms on intensity of motor symptoms in Parkinson's disease // 21st International Congress of Movement Disorders. - J.Mov Disord, Vancouver, 2017. - P.14.
19. Sanoeva M., Mansurova N. Relationship of Vitamin D deficiency with Parkinson's disease risk // 22<sup>nd</sup> International Congress of Movement Disorders. - J.Mov Disord, 2018, Hong Kong. - P.773.
20. Мансурова Н.А., Прохорова А.В. Применение витамина Д для оптимизации схемы лечения болезни Паркинсона // Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. - 31 с.

Автореферат "Дурдона" напиретида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.



Боснига рухсат этилди: 26.09.2020 йил  
 Бичими 60x84 1/16. «Times New Roman»  
 гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
 Шартли босма табоғи 2,0. Адади 100. Бууртма №155

"Madridin Saitm Vahotiy" МЧЖ босмахонасида чоп этилди.  
 Буқоро шаҳри, М.Икбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45