

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МУХИДИНОВА МУКАДДАС АРАББАЕВНА

**ТАРҚОҚ СКЛЕРОЗ ПАТОГЕНЕЗИДА НЕЙРОСПЕЦИФИК S-100
ОҚСИЛИ ВА ЛИПОПРОТЕИДЛАРНИНГ ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мухиддинова Мукаддас Араббаевна

Таркок склероз патогенезида нейроспецифик S-100 оқсили ва
липопротеидларнинг ўрни ва аҳамияти..... 3

Мухиддинова Мукаддас Араббаевна

Роль и значение нейроспецифического белка S-100 и липопротеидов в
патогенезе рассеянного склероза..... 21

Mukhiddinova Mukaddas Arabbaevna

The role and significance of neurospecific protein S-100 and lipoproteins in
the pathogenesis of multiple sclerosis..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МУХИДИНОВА МУКАДДАС АРАББАЕВНА

**ТАРҚОҚ СКЛЕРОЗ ПАТОГЕНЕЗИДА НЕЙРОСПЕЦИФИК S-100
ОҚСИЛИ ВА ЛИПОПРОТЕИДЛАРНИНГ ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.2.PhD/Tib648 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Якубова Марҳамат Миракрамовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Алиқулова Нигора Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «8» июль соат 12:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация автореферати 2021 йил «23» июнь куни тарқатилди.
(2021 йил «____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



Х.А. Акилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Убайдуллаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.Г. Гафуров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Тарқоқ склероз ногиронликка ва жиддий асоратларга олиб келувчи, ҳамда ҳаёт сифатининг сезиларли даражада ёмонлашишига сабаб бўлувчи касаллик ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳозирги кунда бутун дунёда 2,8 млндан ортиқ беморлар тарқоқ склероз ташхиси билан рўйхатга олинган ва бу кўрсаткичларга ҳар йили 1млн бемор қўшилиб бормоқда»¹. Бу касалликнинг сурункали ривожланиб бориши, ўзига ҳос кечиши, авж олиши ва ремиссия даврларининг турлича шаклда қайталаниши ва касалликнинг бошланғич даврида специфик белгиларнинг йўқлиги, ўлим кўрсаткичларининг ўсишига сабаб бўлади. Тарқоқ склероз билан касалланган беморларда эрта юз берувчи дисфункционал ўзгаришлар, даволаш самарадорлигининг пастлиги дезадаптацияга олиб келади, ҳамда муаммонинг тиббий ва ижтимоий аҳамиятини белгилаб беради.

Жаҳон миқёсида тарқоқ склерозда юз берадиган патогенетик жараёнларни аниқлаш, ташхислаш ва даволаш мезонларини оптималлаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада касалликнинг ривожланиш хавф омилларини ва касаллик кечиш характерини аниқлаш; асоратларнинг олдини олиш чора тадбирларини белгилаш; касалликнинг клиник-патогенетик тузилишини аниқлаш; касалликнинг эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш; даволашга бўлган индивидуал ёндашувни оптималлаштириш; замонавий иновацион фармакологик давони тадбиқ қилишга қаратилган илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Тарқоқ склерозда прогностик омилларни баҳолаш, даволаш жараёнларида юқори самарадорликка эришиш, неврологик дезадаптацияни бартараф этиш, ҳамда беморларда ривожланиши мумкин бўлган асоратларининг олдини олиш долзарб масалалардан ҳисобланади.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат, ижтимоий ҳимоя ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича кенг кўламли мақсадли чора тадбирлар амалга оширилмоқда. «...Касалликларни олдини олиш ва уларни ташхислаш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»² каби белгиланган вазифаларга алоҳида эътибор қаратилган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда тарқоқ склероз билан хасталанган беморларга тиббий ижтимоий ёрдам кўрсатиш сифатини ва самарадорлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, беморларда ижтимоий адаптацияни шакллантириш, малакали тиббий ёрдам кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш, оптимал даволаш чораларини яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-

¹ World Health Organization. /world multiple sclerosis day,30 May 2020.

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

4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соҳликни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 12 июндаги ПҚ-3052-сон «Соғликни сақлаш органлари фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тарқоқ склерознинг клиник-патогенетик ривожланиши, кечиши ва даволаниши муаммосига қаратилган илмий изланишлар олиб борилмоқда, уларнинг доирасида қатор илмий изланишлар касалликни эрта ташхислашда клиник, нейровизуалогик, биокимёвий текширувлар динамикасига қаратилган. Тарқоқ склерозни эрта ташхислашда ва нейродегенерацияни баҳолашда S-100 оқсили нейроспецифик маркёр сифатида баҳоланган (Chichanovskaya L.V., Sorokina K.V.2015). S-100 оқсили кўрсаткичлари тарқоқ склерознинг шаклига, кечиш турларига, давомийлигига кўра фарқ қилиши аниқланган (Ҳакимова Г.Р., Воронина Т.А. ҳаммуал., 2016). Тарқоқ склерозда иммунопатологик комплекслар миелин липидлари иштирокида пайдо бўлиши ва бу қонда зардоби ҳамда церебротриггер суюқликда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши факторлар дисбаланси билан ифодаланиши исботланган (Васильевна И.В. 2017). Тарқоқ склерозда томирлардаги яллиғланиш жараёни бош мия томирларидан ташқарида ҳам содир бўлиши аниқланган ва бу ҳолат тарқоқ склерозда тизимли жараёнлар мавжудлигини кўрсатган (Павлов А.Л., Бисага Г.Н., 2008; Mancini M. et.al. 2012, 2014). Тарқоқ склерозда ногиронлик даражаси ва касалликнинг кечишини дисметаболик жараёнлар ва дилипидемия билан боғлиқлиги ўрганилган (Fahmi R.M., El Ebeary M.S., 2020). Тарқоқ склероз аутоиммун касаллик эмас, балки касалликнинг моддалар алмашинуви бузилиши билан боғлиқлиги исботланган (Angelique Cortals, 2011). Тарқоқ склерозда беморлардаги ногиронлик даражаси ва зичлиги паст липопротеид кўрсаткичлари орасида мутаносиблик мавжудлиги кўрсатилган (Захарова М.Н., Васильевич И.М., 2016).

Бу хусусида S-100 оқсил нейроспецифик маркёр сифатида Ўзбекистонда ҳам қатор илмий изланишлар олиб борилган, жумладан, S-100 оқсил миқдори экстарпирамидал касалликларда патологик ошиши исботланган (Матмуродов

Р.Ж., 2014). Болаларда асаб тизимининг перинатал зарарланишида S-100 оксили миқдори патологик ошиши аниқланган (Халимбетов Г.С., 2018). Ўзбекистонда туғилган европа ирқига мансуб беморларда тарқоқ склерознинг клиник белгилари ривожланишида ўзига хос хусусиятлари кўрсатилган (Халимова Х.М., Рашидов Н.С., 2007).

Дунёда тарқоқ склероз ривожланишида патогенетик омилларни аниқлаш, клиник-неврологик хусусиятларни, касалликнинг клиник шакллари, кечишини, жинслараро нисбатини баҳолаш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш долзарблигича қолмоқда. Жумладан, тарқоқ склерозда S-100 оксили кўрсаткичлари ва липопротеидлар алмашинуви, дегенерация ва демиелинизацияга таъсир қилувчи омиллар ҳамда липопротеидлар алмашинувини дегенерация жараёнидаги ўрнини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ 01.15.00156 рақамли «Ҳар хил ёш гуруҳларда-ёш, ўрта, кекса ва қарияларда инсульт ва эпилепсиянинг хусусиятларини ўрганиш, даволашга дифференциал ёндашувни ишлаб чиқиш» (2015–2020) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тарқоқ склерознинг клиник-неврологик хусусиятларини ва шунга боғлиқ ҳолда касаллик патогенезида нейроспецифик S-100 оксили ва липопротеидларнинг ўзаро алоқадорлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тарқоқ склероз билан касалланган беморларда клиник-неврологик хусусиятларни, касалликнинг клиник шакллари, кечишини, жинслараро нисбатини баҳолаш;

тарқоқ склерознинг турли шаклларида, кечишида беморларда нейроспецифик S-100 оксил миқдорини касалик клиникасига боғлиқ ҳолда аниқлаш;

тарқоқ склероз касаллигининг клиник кечиши, шакллари, кечиш даражаси ва проградентлиги бўйича липопротеидлар алмашинувининг бузилишини аниқлаш;

тарқоқ склероз билан касалланган беморларда S-100 оксили миқдори ва зичлиги паст липопротеидлар орасида корреляцион боғлиқликни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1-сон Республика клиник шифохонасида, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-клиникасида амбулатор ва стационар шароитда даволанаётган 100 нафар бемор ҳамда назорат гуруҳида 20 та амалий соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон, нейровизуалагик ва морфологик текширувлар натижалари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник-неврологик,

нейровизуализацион, биохимик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тарқоқ склероз билан касалланган беморларда нейроспецифик S-100 оқсили ва липопропротеидлар кўрсаткичларининг дегенерация ҳисобига патологик ошиши касалликнинг шакли ва кечишига боғлиқлиги аниқланган;

тарқоқ склерозда S-100 оқсили ва зичлиги паст липопропротеид кўрсаткичлари нейродегенерация жараёнининг активлигини кўрсатувчи прогностик омил эканлиги асосланган;

илк бор S-100 оқсили кўрсаткичлари ва зичлиги паст липопропротеид кўрсаткичлари орасида ўзаро мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланган ва шу асосида нейродегенерация ва дислипидемия орасида тўғри пропорционал мутаносиблик мавжудлиги исботланган;

тарқоқ склерозда S-100 оқсили ва зичлиги паст липопропротеид кўрсаткичлари назоратида касаллик кечишини прогноз қилиш исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот натижаларига асосан тарқоқ склерозга шубҳа қилинган беморларда клиник ва нейровизуалагик текширувлардан ташқари беморлар қон зардобидида S-100 оқсили ва зичлиги паст липопропротеидлар миқдорини текшириш тавсия этилган;

тарқоқ склероз билан касалланган беморларда S-100 оқсили ва зичлиги паст липопропротеидлар миқдорини назорат қилиб туриш касалликни авж олишининг олдини олишга ёрдам бериши аниқланган;

тадқиқот натижаларининг таҳлилига кўра, тарқоқ склерозда умумий медикаментоз даволаш билан бирга холестеринни камайтиришга қаратилган дори воситалари ва пархезни тавсия қилиш, мақсадга мувофиқ эканлигини исботланган;

тарқоқ склероз касаллигини прогнозлаш ва унинг оғир кечишини камайтириш мақсадида клиник, нейровизуализацион ва биокимёвий тадқиқотлар асосида назорат қилиш ва ташхислаш ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, тадқиқот предмети, мақсади ва вазифаларига муносиб услублар, услубий тўғри бажарилган тажрибалар, етарлича беморлар сони, тақиқотнинг клиник-неврологик ва нейровизуализациявий текширув натижаларини статистик усуллар билан қайта ишланганлиги, шу билан бирга тадқиқотдан олинган натижаларнинг халқаро ва миллий маълумотлар билан солиштирилганлиги ҳамда хулоса ва олинган натижаларнинг тегишли давлат муассасаларида тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти: Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалликнинг эрта босқичида беморларни аниқлаш, касалликнинг ривожланиши ва патогенетик жараёнларни баҳолаш, касалликнинг клиник шакли, кечиши ва давомийлигини, прогнозини ҳам илмий-тадқиқот маркази, ҳамда неврологик стационар ёки амбулатор шароитда аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, тарқоқ склерозда зичлиги паст липопротеидлар кўрсаткичларини ва қон зардобида ИФА усули ёрдамида S-100 оқсил миқдорини аниқлаш таҳлилининг жорий қилиниши, махсус ишлаб чиқилган мезонлар асосида қиёсий ташхислашни амалга ошириш, шунингдек касалликни прогноз қилиш, дифференциал-даволаш ва профилактик чора-тадбирларни такомиллаштириш билан изоҳланади.

Натижаларнинг жорий қилиниши. Тарқоқ склерознинг турли шаклларида ва кечишида ташхислашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

тарқоқ склерозни ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Тарқоқ склерозни ташхислашда янгича услуб» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 мартдаги 8н-д/49-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома тарқоқ склероз билан касалланган беморларни ташхислаш, клиник таҳлил қилиш ва касалликни назорат қилиш ва бошқариш имконини берган;

тарқоқ склерозни ташхислаш ва патогенетик омилларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти Қибрай тиббиёт бирлашмаси ва Тошкент шаҳар 46-оилавий поликлиникаси амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 5 февралдаги 8н-з/28-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижалари касалликни илк босқичида ташхислаш ва ўхшаш касалликлардан тафовутлаш жараёнларини оптималлаштириш, даволаш тадбирларини тўғри ва эрта даврда бошлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуман, жумладан, 2та ҳалқаро ва 3 та республика илмий – амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий ишлар, жумладан 1 та услубий тавсиянома чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, 4 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 105 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалари келтирилган, тадқиқот объекти ва предметлари тавсифланган, республикамизнинг таълим ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига илмий ишларнинг мувофиқлиги кўрсатилган. Илмий изланишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган мақолалар ва диссертация тузилиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган

Диссертациянинг **«Тарқоқ склероз касаллигининг клиник кечиши, клиник кўринишлари, прогностик мезонлар ва касалликни эрта аниқлашда биохимик ўзгаришларнинг ўрни ва аҳамияти»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича бажарилган маҳаллий ва ҳорижий изланишларнинг илмий манбаалари батафсил таҳлил қилинган. Этиология ва патогенез, клиника ва ташхислаш усуллари пухталиқ билан таҳлил этилган. Умуман, тўрт қисмдан иборат бўлган манбаалар таҳлили йилдан йилга учраш частотаси ортиб бораётган ва аҳоли меҳнатга лаёқатли қатламининг ногиронлигига олиб келувчи тарқоқ склероз касаллигининг муаммосига бағишланган бўлиб, ушбу йўналишда изланишларни давом эттириш зарурлигидан далolat беради.

Диссертациянинг **«Тарқоқ склерознинг клиник-патогенетик хусусиятларини ташхислаш материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг асосий материаллари ва усуллари келтирилган, бунда тадқиқотда иштирок этган беморларга тавсиф берилган, шунингдек, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган.

Илмий тадқиқот ишини олиб боришда тарқоқ склероз ташхиси қўйилган 100 нафар бемор иштирок этган бўлиб, улар Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси неврология бўлимида ва 1- Республика клиник шифохонасида стационар ва амбулатор даволанганлар. Биокимёвий текширувлар 54 та беморда ўтказилди. Назорат гуруҳини эса 20 нафар соғлом шахслар ташкил этган. Беморлар ёши 19 ёшдан 55 ёшгача бўлиб, ўртача $34,4 \pm 0,9$ ёш. Касаллик давомийлиги ўртача $6,46 \pm 0,62$ йилни ташкил этди.

Умумий ҳолатларнинг 30 тасида (30%) эркаклар учради ва уларнинг ўртача ёши $33,5 \pm 0,8$ ёшни ташкил этди. Аёллар – 70 (70%) ҳолатда кузатилган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $34,8 \pm 0,8$ ёшни ташкил қилди. Тадқиқот натижалари жинси ва ёши бўйича (ўртача ёши $34,1 \pm 0,5$) мос келувчи 20 амалий соғлом шахслар (7 та эркак (35%) ва 13 та аёл (65%)) кирган назорат гуруҳи билан таққосланди. Назорат гуруҳига субъектив шикоятлари ва объектив неврологик симптоматикаси йўқ бўлган мезонлар ҳисобга олинди.

Беморлар МКБ-10 (1990 йил 43-Халқаро ассамблеясида қабул қилинган)

бўйича таклиф қилинган таснифлаш асосида баҳоланди, бунда беморлар учта гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни тарқоқ склерознинг церебрал шакли билан оғриган 6 нафар (6%) беморлар, 2- гуруҳни эса тарқоқ склерознинг цереброспинал шакли билан касалланган 67 (67%) нафар беморлар, 3-гуруҳни мияча шакли билан касалланган 26 (26%) нафар беморлар ташкил қилди.

Тарқоқ склероз касаллигига чалинган 100 та бемордан: цереброспинал шакли 67 та бемор 17та эркак(25,3%) ва 50та аёл(74,6%). Церебрал шаклида 6 та бемор 2та эркак (40%)ва 4 та аёл(60%). Мияча шаклида 27та бемор 11та эркак (40%)ва 16(60%) та аёл. Аёллар ва эркаклар орасидаги нисбат тарқоқ склерознинг цереброспинал шаклида 1:2,9; церебрал шаклида 1:2 нисбатни; мияча шаклида 1:1,5 нисбатни ташкил қилди. Тарқоқ склероз касаллигининг кечишига кўра беморлар гуруҳларга ажратилди. Улардан иккиламчи прогрессиловчи 19 та бемор; бирламчи прогрессиловчи 5 та бемор; реммитирловчи кечиши 73та бемор, прогрессиранувчи авж олиш билан 3та. Касалликнинг давомийлигига кўра ҳам 3 гуруҳга ажратилди. Касаллик 5 йилгача давом этган беморлар 33 та 33% , касаллик 5-10 йилгача давом этган беморлар 37 та (37%) ва касаллик 10 йилдан узоқ давом этган беморлар 30та (30%). Демак, тарқоқ склерознинг цереброспинал шакли ва реммитирловчи кечиши 70% ни ташкил қилди. Ушбу беморларнинг жинс бўйича градацияси 1 –жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Тарқоқ склероз билан касалланган беморларнинг ёш ва жинсга мувофиқ тақсимланиши

Тарқоқ склерознинг клиник шаклига кўра	Умумий беморлар сони	аёл	эркак
цереброспинал шакли	67 та (67%)	50(74,6)	17(25,3%)
Церебрал шакли	6та (6%)	4(61%)	2(39%)
Мияча шакли	27(27%)	16(59%)	11(41%)
Тарқоқ склерознинг кечишига кўра			
Реммитирловчи	73(73%)	51(69,8)	22(30,2%)
Иккиламчи прогрессиловчи	19(19%)	14(73%)	5(27%)
Бирламчи-прогрессиловчи	5(5%)	3(60%)	2(40%)
Иккиламчи прогрессиловчи авж олишлар билан	3(3%)	2(66%)	1(34%)
Тарқоқ склерознинг давомийлигига кўра			
Давомийлиги 5 йил	35 (35%)	30(85,7%)	5(14,3%)
Давомийлиги 5-10 йилгача	35 (37%)	27(77%)	8(23%)
касаллик 10 йилдан узоқ давом этган беморлар	30(30%)	13(43%)	16(57%)

Барча текширилган беморларга клинико-неврологик, нейровизуализацион, молекуляр-генетик ва морфологик текширувлар ўтказилди. Беморларда нерв системаси фаолияти 1983 йилда қабул қилинган Курцке шкаласи ёрдамида ва ногиронлик даражасини баҳолаш мақсадида модифицирланган EDSS (англ. Expanded Disability Status Scale- ногиронлик даражасини аниқловчи киритма) шкаласи қўлланилди. Беморларни EDSS шкала бўйича баҳолашда қуйидаги тизимлар фаолияти ҳисобга олинди: пирамидал тизим; кўрув тизими; мия устунни фаолияти; мияча фаолияти; сезги тизими фаолияти; чанок аъзолари фаолияти; олий асаб тизими фаолияти.

МНС нинг церебрал структура ҳолати, анатомик субстрат – демиелинизация ўчоқлари локализациясини аниқлаш мақсадида бош мия МРТ дан иборат бўлган нейровизуализацион текширув ўтказилди. Бунда 1,5 Тесла магнит майдони кучланишли очик типдаги «OPART» Toshiba аппаратидан фойдаланилди.

Беморлар қон зардобида ТС биомаркерини аниқлаш мақсадида биокимёвий текширув ўтказилди. Нейроспецифик S-100 оқсилни аниқлашда ELISA kit for S-100 Calcium Binding protein B (S-100B) текшируви тўпламидан фойдаланилди. Иммунофермент анализ (ИФА) усули ёрдамида лаборатор текширув ўтказилди. Липопротеид фракцияларини аниқлашда эса холестерин HDL ЛПВП IFCC 5*100 мл №1F03100(диалабГмбХ, АВСТРИЯ) ; холестерин LDL ЛПНП прямой 5*50 мл №1F05365(диалабГмбХ, АВСТРИЯ) ; холестерин VLDL ЛПОНП прямой 5*50 мл №1F07345(диалабГмбХ, АВСТРИЯ) текширув тўплamlаридан фойдаланилди. Қон зардобида S-100 миқдори ва липопротеид фракциялари миқдори таҳлил этилди ва таққосланди. Беморлардаги умумий холестерин миқдори ва атерогенлик коэффиценти формулалар орқали ҳисоблаб топилди.

- Умумий холестерин = ЗПЛП+ЗЮЛП+ЗЖЮЛП
- А К (Атерогенлик коэффиценти) = (умумий ХС – ЗЮЛП)/ЗЮЛПП.
- Атерогенлик коэффиценти 2-3.

Олинган натижалар статистик қайта ишлашда ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик катталиги (M), ўртача квадрат силжиши ($\pm\sigma$), ўртача арифметик катталик хатоликлари ($\pm m$) ва нисбий катталикларини (частота%) ҳисобга олган ҳолда вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усули қўлланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўзгаришларнинг статистик аҳамияти Стьюдент мезони бўйича аниқланди (t) 12 ва бунда хатоликлар эҳтимоли ҳисобланди (P). Статистик белгилар ўзгариши учун $P < 0,05$ ишончлилик даражаси қабул қилинди. Кўрсаткичлар боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг (r) жуфт корреляция коэффиценти ҳисобланди. S-100 оқсил ва ЗПЛП нинг миқдори орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди. Юқорида кўрсатилган барча тадқиқот объекти ва унинг усуллари жадваллар орқали кўрсатилган.

Дессертациянинг “Тарқок склерознинг клиник-неврологик белгиларининг ўзига хослиги ва МРТ белгилари билан ўзаро боғлиқлиги” деб номланган учинчи бобида беморлардаги касалликнинг субъектив ва объектив неврологик белгилари таҳлил қилинган. Нерв системасининг патологик зарарланиш даражаси касалликнинг кечишига, шаклига кўра ўрганилган. Шунингдек, бу гуруҳларда неврологик тизимлар фаолияти Курцкенинг EDSS шкаласи ёрдамида баҳолаш натижалари келтирилган. МРТ текшируви натижалари орқали тарқок склерозда патологик ўчоқларнинг тавсифи, ўзига хос хусусиятлари кўрсатиб берилган.

Маълумки тарқок склероз касаллигида бир қанча система функциялари бузилганлигини кўришимиз мумкин. Касалликнинг шаклига кўра қайси системанинг кучли ифодаланганлигини таҳлил қилдик. Таҳлил натижаларига кўра, касалликнинг церебрал шаклида чанок аъзолари функцияси, сезги сфераси, пирамида системаси ўзгаришларини кучлироқ ифодаланганлиги аниқланди.

Тарқок склерозда клиник неврологик ўзгаришларни касалликнинг кечиши ва давомийлигига қараб ҳам таҳлил қилинди. Унга кўра тарқок склерознинг бирламчи ва иккиламчи прогрессирланувчи кечишида неврологик белгилар яққол ифодалаган. Айниқса пирамидал тизим патологияси 92% беморларда аниқланди. 89% беморларда чанок аъзолари тизимида патологик ўзгаришлар аниқланди.

2-жадвал

Тарқок склерознинг клиник шаклларида нерв системаси патологиясининг ифодаланиш даражаси.

	Церебрал шакли	Мияча шакли	Церебро-спинал
Бемор сони	6	27	67
Пирамидал тизим фаолияти	6та (100%)	22та (66,6%)	64 (95,5%)
Мияча фаолияти	2та (32%)	27та (100%)	50 (74,6%)
Сезги тизими фаолияти	4 та(65%)	21 (63,8%)	64 (95,5%)
Чанок аъзолари фаолияти	4та (65%)	5 (15%)	57 (85%)
Кўрув тизими фаолияти	3та (50%)	17 (51%)	18 (27%)
Олий асаб тизими фаолияти	5та (83%)	24 (87,8%)	42 (62,6%)

Кўрув тизими фаолияти. Кўрув ўткирлигининг пасайиши, кўз олдида туман бўлиши, диплопия каби симптомлар, касалликнинг биринчи белгилари сифатида (дебют) намоён бўлади. Кўрув ўткирлигининг сезиларли пасайиши ва бутунлай йўқолиши ретробульбар неврит сифатида аниқланади. Бу кўрув нервининг бирламчи демиелинизацияси билан боғлиқ бўлиб, бир томонлама

ёки икки томонлама бўлади ва аёлларда кўпроқ учрайди.

Пирамидал функция. Ҳаракат системасидаги ўзгаришлар беморларда спастиканинг ошиши ва парезлар билан ифодаланади. Демиелинизация ўчоқлари жойлашувига кўра гемипарез, парапарез, монопарез кузатилади. Беморларимизнинг 80% ида пирамидал тизим ўзгаришлари аниқланди. *Мияча фаолияти.* Мияча функцияси изоляциялашган ҳолда жуда кам учрайди. Асосан пирамида системасининг мушаклар спастикасидаги ўзгаришлар билан кўшилади. Мияча фаолияти бузилиши мича атаксияси, интенцион тремор ва скандирлашган нутқ кўринишида учрайди. Беморларимизнинг 87% ида интенцион тремор ва 63% ида атаксия аниқланди.

Сезги тизими фаолияти. Сезги тизими фаолиятининг бузилиши касалликнинг илк белгилари сифатида намоён бўлади. Беморларда парестезия, гиперестезия, сенситив атаксия кўринишида ривожланади. Чуқур сезгининг бузилиши эса беморларда актив ҳаракатлар чекланишига сабаб бўлади. 69% беморларда юзаки сезги бузилишларини, 65% беморларда чуқур сезги бузилишлари аниқланди.

Чаноқ аъзолари фаолияти. Асосан сийдик тута олмаслик ва гиперактив сийдик пуфаги каби симптомлар билан намоён бўлади. Чаноқ аъзолари фаолияти бузилиши ижтимоий фаолликни пасайтиради ва ҳаёт сифатини оғирлаштиради. 45% беморларда чаноқ аъзолари функцияси бузилганлиги аниқланди. Касаллик узоқ давом этган сари бу кўрсаткич ҳам ошиб бориши кузатилди.

Олий асаб тизими фаолияти. Тарқоқ склерозда асосий когнитив ўзгаришлар депрессия ёки эйфория кўринишида кузатилади. Депрессия касалликнинг илк босқичларида умумий холсизлик билан намоён бўлади. Касаллик ривожланган сари беморларда кайфиятнинг кўтарилиши - эйфория ҳолати ривожланади.

Касалликнинг давомийлигига кўра таҳлил қилганимизда, беморларни 3 гуруҳга бўлдик. 33% беморларда касаллик 5 йилгача, 37% беморларда 5-10 йилгача, 30% беморларда касаллик 10 йилдан узоқ давом этган. 70% беморларда касаллик 1-10 йилгача давом этган. Нерв тизими фаолияти ўзгаришлари касаллик давом этган сари кучли ифодаланиб борган. 93% беморларда пирамидал тизим фаолияти кучли ривожланиб борган, 56% беморларда чаноқ аъзолари фаолияти кучайиб борган.

Тарқоқ склерозда касалланган беморларни касалликнинг кечишига кўра таҳлил қилинди: касалликнинг бирламчи прогрессирловчи кечиши кеч бошланади ва асосан мияча ва пирамида системаси ўзгаришлари билан (80-85%) намоён бўлади, деярли барча тизимларда кучли патологик ўзгаришлар кузатилган; тарқоқ склерознинг реммитирловчи кечиши (73%) эрта бошланиши ва неврологик танқисликнинг секин ривожланиши билан ифодаланди, кейинчалик авж олиш даврларининг кўпайиши билан иккиламчи прогрессирловчи кечишга ўтиши мумкин; тарқоқ склерознинг иккиламчи

прогрессирловчи кечишида (19%)биринчи ремиссия даври кам бўлади, авж олишлар бир йилда бир маротаба бўлади, аммо неврологик дефицит реммитирловчи кечишига қараганда кучли бўлади; тарқоқ склерознинг бирламчи прогрессирланувчи кечиши (5%) кеч бошланади аммо, ривожланиши жуда тез (бир йил ичида) бўлади, неврологик танқислик юқори даражада бўлади.

Касалликнинг кечишига кўра ҳам беморларда системалар фаолияти бузилишини таҳлил қилдик. Чанок аъзолари функцияси ва пирамида системаси деярли касалликнинг барча турларида ифодаланган даражада бузилади. Бу ногиронликка сабаб бўлувчи асосий кўрсаткичлардан биридир. Беморларда ногиронлик даражасини баҳолаш учун беморлар ҳолатини EDSS шкала бўйича кузатдик. Натижаларда, EDSS шкаласининг кўрсаткичлари касаллик давомийлиги ошган сари кўтарилиб боришини куришимиз мумкин. Баъзан хар бир авж олиш даврида шкаланинг 1-2 балл дан кўпайиб бориши кузатилди.

Тарқоқ склероз мавжуд 100 та беморда демиелинизация ўчоқларини баҳолаш мақсадида МРТ текшируви ўтказилди. МРТ хулосаларини патологик ўчоқларнинг ўлчамига қараб гуруҳларга бўлдик. Унга кўра 31% беморларда кичик ҳажмли (0,2-0,8см) ўчоқлар; 45% беморларда ўрта ҳажмли (0,9-1,4см) ўчоқлар; 24% беморларда йирик ҳажмли (1,5-1,9%) патологик ўчоқлар аниқланган. Демиелинизация ўчоқлари асосан субкортикал (77%) ва перивентрикуляр-субкортикал соҳада (60%) жойлашган. МРТ текширувида 83% беморларда ён қоринчалар кенгайиши ва 78% беморларда ён қоринчаларнинг ассиметрияси учради.

3- жадвал

Тарқоқ склерозда МРТ даги ўчоқли ўзгаришларнинг учраш даражаси.

Зарарланиш соҳаси	Тарқоқ склероз n-100 (%)
Ягона субкортикал ўчоқ	4та (4%)
Ягона перивентрикуляр ўчоқ	8та (8%)
Бир нечта субкортикал ўчоқ	11та (11%)
Бир нечта перивентрикуляр ўчоқ	77та (77%)
Ён қоринчалар кенгайиши	83та (83%)
Ён қоринчалар ассиметриклиги	78 та (78%)

МРТ ўчоқларининг ҳажми касалликнинг давомийлиги ва EDSS шкаланинг кўрсаткичлари билан алоқаси таҳлил этилди. Ушбу корреляцион

таҳлил натижаси 4-жадвалда келтирилган.

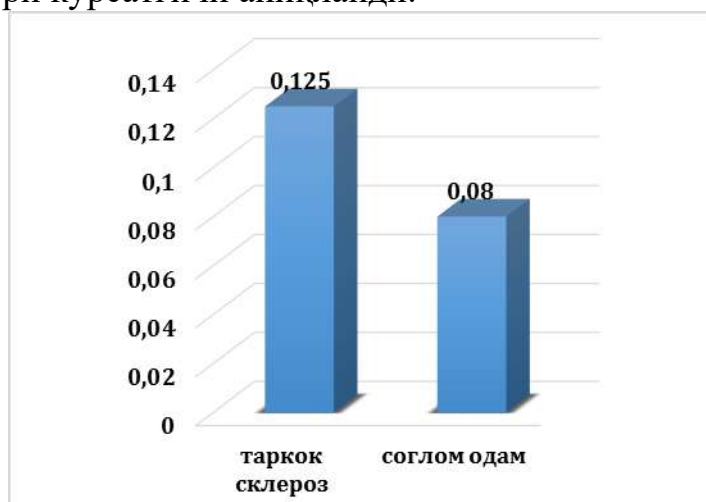
4-жадвал

МРТ ўчоқларининг ҳажми касалликнинг давомийлиги ва EDSS шкаланинг кўрсаткичлари билан боғлиқлиги

Касал сони N=100	Касаллик давомийлиги	Бош мия МРТ сидаги ўчоқлар ўлчами	EDSS шкала Балл
N=35	5 йил	0,2-0,8мм	6,0 балл
N=37	5-10 йил	0,9-1,4мм	7,2 балл
N=30	10 йил	1,4-1,9мм	8 балл

Диссертациянинг «Тарқоқ склерознинг клиник шакллари, кечиши билан S-100 оксиди ва липопротеидлар кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобида беморларда s-100 оксил ва ЗЮЛП, ЗПЛП, ЗЖПЛП кўрсаткичлари таҳлил қилинган ва улар орасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланган.

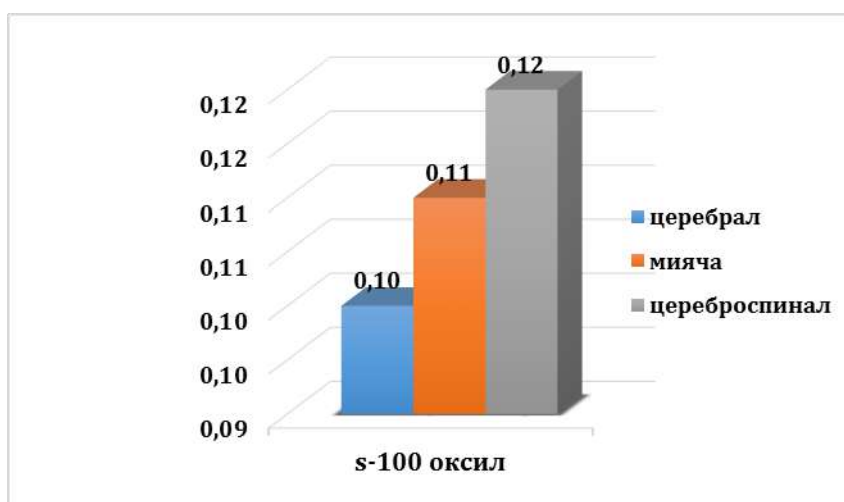
Тарқоқ склероз билан оғриган беморларда нейронлар учун махсус бўлган S100 оксил ва липопротеидларни ўрганиш учун 54 та бемор ва 20 та соғлом одам қон зардобиди текширилди. Булардан ТС бўлган беморлар сони 54 та (37 та аёл ва 17 та эркак) (асосий гуруҳ). Беморлар 21 дан 45 ёшгача. Ўртача $33,82 \pm 0,9$ ёш. Назорат гуруҳидаги соғлом одамлар 20та (13 та аёл ва 7 та эркак). Ўртача $34,11 \pm 0,1$ ёш. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, асосий гуруҳдаги беморлар қон зардобиди S100 миқдори $0,115 \pm 0,006$ мкг/л ни ташкил этди ($p < 0,05$) (соғлом одамда бу кўрсаткич 0,09 дан кам бўлади). Назорат гуруҳида s-100 оксиди миқдори кўрсаткичи $0,05 \pm 0,05$ га тенг бўлди. Яъни беморларда S100 оксил миқдорининг юқорилиги аниқланди. Таҳлил натижаларига кўра, ТС га чалинган беморларнинг 69% ида (37 тасида) s-100 оксидининг юқори кўрсаткичи аниқланди.



1- расм. Тарқоқ склероз билан касалланган беморлар ва соғлом одам қон зардобида S100В оқсил миқдорининг кўрсаткичлари (мкг/л).

Шуни таъкидлаб ўтиш лозимки S100 оқсил ҳар қандай жароҳатга ўта сезгирдир ва астроцитар глиа учун махсус бўлган оқсилдир. Тарқоқ склероз нафақат демиелинизация касаллиги бўлиб, шу билан бирга нейродегенератив касаллик ҳамдир. Маълумки, нейродегенерация ривожланишида астроцитлар, яъни глиал ҳужайраларинг ўрни каттадир. S100 оқсили эса нейродегенератив касалликларда цитокинларга ўхшаб таъсир кўрсатади.

Тарқоқ склерознинг клиник шакли ва кечишига кўра дегенерация даражасини баҳолаш учун s-100 оқсили кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Беморларда s-100 оқсил миқдорини касалликнинг клиник шаклига кўра таҳлил натижалари 2-расмда келтирилган.



2-расм. Тарқоқ склерознинг клиник шаклларида s-100 оқсил миқдори кўрсаткичлари.

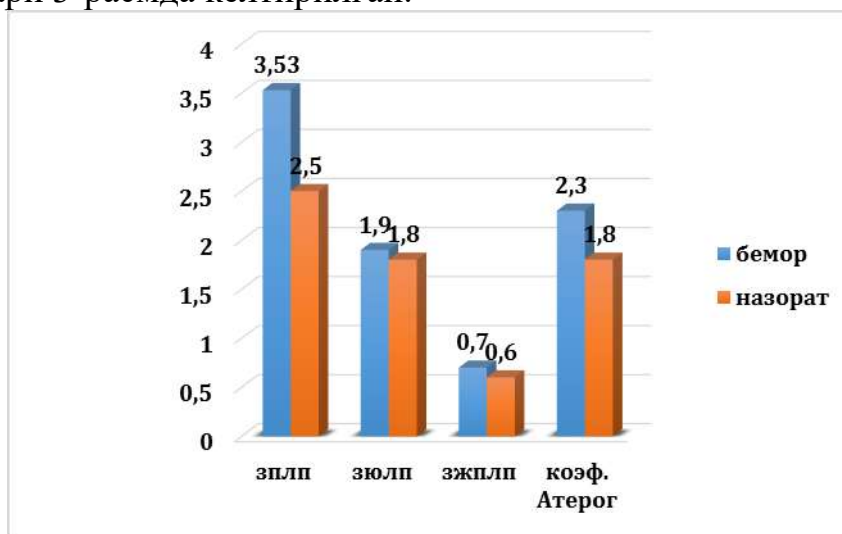
Бунда, ТС нинг церебрал шаклида s-100 оқсил миқдори $0,1 \pm 0,03$ мкг/л, мияча шаклида 0,11 мкг/л, цереброспинал шаклида эса $0,12 \pm 0,01$ мкг/л га тенг. $P < 0,05$ Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, дегенерация жараёни тарқоқ склерознинг церебро-спинал шаклида кучлироқ намоён бўлар экан. Биз тарқоқ склероз билан касалланган беморларни касалликнинг кечишига кўра ҳам гуруҳларга ажратдик ва s-100 оқсил миқдорини таҳлил қилдик. Бунга кўра s-100 оқсил кўрсаткичлари: тарқоқ склерознинг бирламчи прогрессиранувчи кечишида $0,1 \pm 0,003$ мкг/л, иккиламчи прогрессиранувчи кечишида - $0,12 \pm 0,02$ мкг/л, реммитирловчи кечишида - $0,13 \pm 0,01$ мкг/л, прогрессиранувчи кечиши авж олишлар билан шаклида - $0,11 \pm 0$ мкг/л . $P < 0,05$. Натижаларни таҳлил қиладиган бўлсак дегенерация жараёни тарқоқ склерознинг реммитирловчи кечишида фаолроқ кечганини кўрамиз. Тарқоқ склерознинг кечишида унинг давомийлиги ҳам катта аҳамиятга эга. Масалан, касалликнинг йилдан йилга янги белгилар билан оғирлашиб бориши дегенератив жараёнларнинг фаоллашиб борганини кўрсатади. Тарқоқ

склерознинг давомийлигига кўра, дегенерацияни баҳолаш мақсадида куйидаги гуруҳларда s-100 оксил миқдорини текширдик. Тарқоқ склероз 5 йилгача давом этганда: s-100 оксили- $0,1\pm 0,02$ мкг/л; касаллик 5-10 йил давом этганда: s-100 оксили- $0,12\pm 0,1$ мкг/л; касаллик 10 йилдан узоқ давом этганда s-100 оксили- $0,14\pm 0,3$ мкг/л; Бу кўрсаткичлар касалликнинг давомийлигига кўра дегенерация жараёнини фаллашиб боришини исботлайди.

Олинган натижаларга асосланиб шундай хулосага келиш мумкинки, нейроспецифик S100 оксили тарқоқ склерозда дегенерация даражасини кўрсатувчи асосий мезондир. Бу кўрсаткичлар тарқоқ склероз ташхислаш мезонларини тўлдиради ва бизнинг натижалар тарқоқ склерозни эрта ташхисотида ва патологик жараёнларни аниқлаш мақсадида ушбу тестни кўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатди.

Тарқоқ склерозда дегенерация жараёнини ривожланишига ва унинг фаоллашишига бир қатор ташқи муҳит омиллари ҳам таъсир қилади. Сўнгги йиллардаги илмий изланишлар хулосаларига кўра тарқоқ склероз касаллигида махсус ёғсизлантирилган пархезнинг аҳамияти муҳим эканлигини таъкидламоқда. Яъни, тарқоқ склерознинг кечишида липопротеидлар алмашинувининг ҳам аҳамияти бор. Шунинг учун ҳам биз тарқоқ склероз билан касалланган беморларда липопротеидларнинг миқдорий ўзгаришини ўргандик. 54 та беморда кон таҳлилида липопротеидларни 3та гуруҳини текширдик. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, фақатгина ЗПЛП лар миқдори беморларда патологик ($3,53$ ммоль/л) ўзгарган. ЗЮЛП ($0,7-1,9$ ммоль/л) ва ЗЖПЛП ($0,13-1,63$ ммоль/л) кўрсаткичлари эса меъёрий ҳолатда қолмоқда. Атерогенлик коэффиценти юқорида келтирилган махсус формулалар ёрдамида ҳисобланди. Атерогенлик коэффиценти ҳам беморларда меъёрий кўрсаткичларда аниқланди. Демак, беморларда ЗПЛП лар миқдори атеросклероз ҳисобига эмас, дегенерация ҳисобига баланд деб ҳисоблаш мумкин.

Беморларда липопротеидлар ва атерогенлик коэффиценти кўрсаткичлари 3-расмда келтирилган.



3-расм. Тарқоқ склероз касаллигида липопроteid фракцияларни кўрсаткичлари.

Натижалар таҳлил қилинганда тарқоқ склерознинг клиник шаклларида ЗПЛП миқдори куйидагича: мияча шакли $3,5 \pm 0,1$ ммоль/л, церебрал шакли $3,5 \pm 0,2$ ммоль/л, цереброспинал шакли $3,6 \pm 0,1$ ммоль/л. Унга кўра касалликнинг цереброспинал ва церебрал шаклида ЗПЛП ларнинг миқдори юқори чиқди.

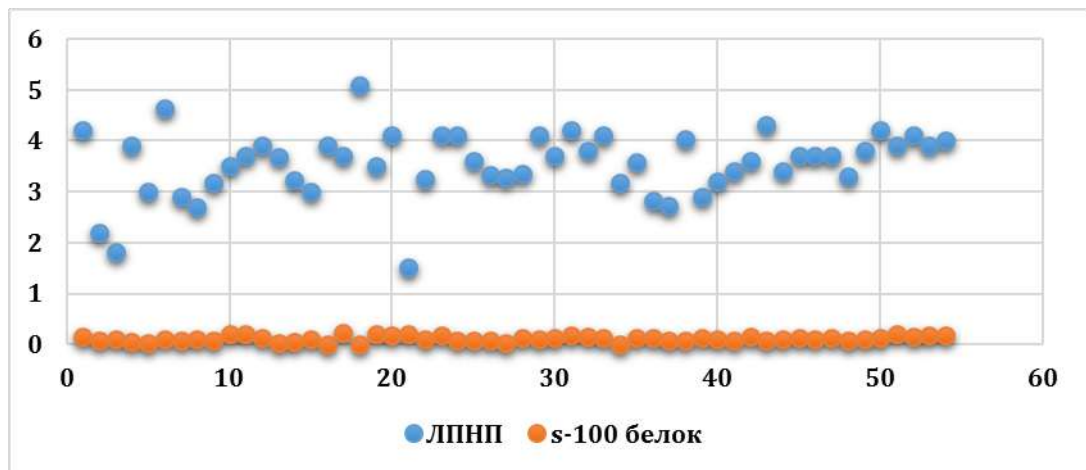
Тарқоқ склерозни клиник кечиши бўйича гуруҳларда ЗПЛП кўрсаткичлари бўйича таҳлил ўтказилганда куйидаги натижалар олинди: бирламчи прогрессирланувчи кечишида $3,6 \pm 0,1$ ммоль/л, иккиламчи прогрессирловчи кечишида $3,4 \pm 0,2$ ммоль/л, реммитирловчи кечишида $3,5 \pm 0,1$ ммоль/л, прогрессирловчи кечиши авж олиш билан $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л. $P < 0,001$. Бирламчи прогрессирловчи ва прогрессирловчи кечиши авж олишлар билан шаклида ЗПЛП кўрсаткичи бошқа гуруҳларга нисбатан юқори чиқди.

ЗПЛП ва EDSS шкаласи кўрсаткичлари орасида тўғри пропорционал боғлиқлик аниқланди. Яъни, 17% беморларда ЗПЛП кўрсаткичлари $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л бўлганда EDSS шкаласи $6,1 \pm 0,04$ га тенг бўлди. 21% беморларда ЗПЛП кўрсаткичлари $3,4 \pm 0,01$ га тенг бўлганда EDSS шкаласи $7,2 \pm 0,02$.

Тарқоқ склероз билан касалланган беморларда s-100 оксил ва ЗПЛП кўрсаткичлари солиштирилганда дегенерация кучли ифодаланган гуруҳларда ЗПЛП миқдорининг ҳам юқорилигини кўришимиз мумкин. Бу эса дегенерация ва липопроteidлар алмашинуви нинг орасида тўғри пропорционал боғлиқлик борлигини кўрсатади.

Таҳлил натижалари бўйича s-100 оксил ва ЗПЛП лар орасидаги корреляцион боғлиқлик 0,5 га тенг. Яъни ЗПЛП ва дегенерация орасида мусбат ўртача корреляцион боғлиқлик мавжуд.

Тарқоқ склерозда ЗПЛП лар миқдорининг ўзгариши муҳим томони шуки, тарқоқ склероз билан касалланган беморларимизнинг ўртача $33,82 \pm 0,9$ ёшда. Липопроteidлар алмашинуви бузилиши эса физиологик тарзда 45-50 ёшдан сўнг бошланади. Натижаларни таҳлил қилганимизда тарқоқ склероз билан касалланган беморларда липопроteidларнинг патологик ўзгариши ўртача 25-30 ёшларда бошланган. Бу эса нафақат касалликнинг бошланишига таъсир кўрсатади, балки дегенерация жараёнининг авж олишига, касалликнинг кўзиш даврларининг тез тез қайталанишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун ҳам биз ўз илмий изланишимизда тарқоқ склерознинг пайдо бўлиши ва кечишида ташқи муҳит омилларининг таъсири яъни липопроteidлар алмашинуви бузилишини дегенерация жараёни билан боғламоқдамиз.



4–расм. s-100 оқсил ва ЗПЛП лар орасидаги корреляцион боғлиқлик.

Бу корреляцион боғлиқлик, тарқоқ склероз касаллигининг ривожланишида липопротеидларнинг ахамияти борлигини кўрсатади. Шунингдек, ЗПЛП ларни коррекция қилиш орқали касалликнинг кечишига таъсир қилиш мумкин деган хулосани беради.

ХУЛОСАЛАР

1. Тарқоқ склерозда демиелинизация жараёни касалликнинг клиник шаклига, кечишига ва жинсга нисбатан бир бирдан фарқ қилади ва касалликнинг реммитирловчи кечиши кўпроқ эркакларда ва нисбатан енгилроқ ўтиши билан, бирламчи ва иккиламчи прогрессируловчи кечиши эса кўпроқ аёлларда ва оғирроқ ўтиши билан кузатилди, бу эса касаллигининг узок давом этиши ва ногиронлик даражасининг ошиб боришига ва қайтмас органик ўзгаришларнинг ривожланишига сабаб бўлади.

2. МРТ текшируви билан тарқоқ склерознинг клиник белгилари орасида яққол боғлиқлик мавжуд бўлиб, МРТ даги ўчоқларни кузатиш орқали касалликнинг кечишини, локализациясига қараб, беморнинг функционал ҳолатини тахмин қилиш мумкин ва МРТ даги ўчоқлар ҳажмининг катталаниши тарқоқ склерозда янги белгиларнинг намоён бўлганини ва ногиронлик даражасининг ошганлигини кўрсатади.

3. Тарқоқ склерозининг авж олган даврида, беморларнинг қон зардобидаги s-100 оқсил миқдори концентрациясининг юқорилиги кузатилиши сабабли бу кўрсаткич ёрдамида тарқоқ склерознинг авж олиш ва ремиссия даврларини ажратиш олиш ва неврологик дезадаптациyani прогноз қилиш мумкин.

4. Тарқоқ склероз касаллиги кечишининг прогностик омилларидан бири бу организмда зичлиги паст липопротеидлар миқдорининг ошиши бўлиши мумкин, жумладан, бу кўрсаткичнинг тарқоқ склерознинг бирламчи ва иккиламчи прогрессируланувчи кечишида, касаллик авж олганда ва касаллик давомийлиги ошган сари йилдан йилга ошиб бориши, зичлиги паст

липопротеидлар бевосита демиелинизация жараёнини фаоллаштирувчи ва касаллик кечишининг оғирлашувини кўрсатувчи белги бўлиши мумкин.

5. Тарқоқ склероз билан касалланган беморларда s-100 оксил ва зичлиги паст липопротеидлар кўрсаткичлари орасида ўзаро корреляцион боғлиқлик борлиги кузатилиши тарқоқ склероз билан касалланаган беморларда нейроспецифик s-100 оксил ва зичлиги паст липопротеидлар миқдорини чуқур ўрганишга, касалликни прогноз қилишга, қиёсий ташхис ўтказишга, шу асосида даволаш муолажаларини ўз вақтида ўтказилишига ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/03.12.2019.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НАВЫКОВ МЕДИЦИНСКОГО
ПЕРСОНАЛА**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МУХИДДИНОВА МУКАДДАС АРАББАЕВНА

**РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКОГО БЕЛКА S-100 И
ЛИПОПРОТЕИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib648.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.timpe.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyounet» (www.ziyounet.uz).

Научные руководитель:

Якубова Мархамат Миракрамовна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Аликулова Нигора Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится « 8 » июль 2021 г. в 12:00 часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@timpe.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за № ___). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан « 23 » июль 2021 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от « ___ » _____ 2021 года).



Х.А. Акилов
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Убайдуллаева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Б.Г. Гафуров
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рассеянный склероз заболевание которые в результате увеличивается частоты заболеваемости и риска возможных осложнений, которые могут привести к инвалидности, и способствовать серьёзному ухудшению качества жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... настоящее время в мире насчитывается около 2,8 млн больных рассеянным склерозом и каждый год вырастает частота заболеваемость на 1млн»¹. Хроническое развитие болезни, ее специфическое течение, чередование периодов обострения и ремиссии, а также отсутствие специфических симптомов на ранних стадиях болезни, еще больше усложняют диагностику заболевания. Рост заболеваемости рассеянного склероза, ранние дисфункциональные изменения у пациентов, высокая частота смертельности, приводят к дезадаптации, а также подчеркивается медицинская и социальная значимость проблемы.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для достижения оптимизации в диагностике и лечении рассеянного склероза. По этой причине, особое внимание уделяется факторы риска и характер течение заболевания; определение профилактические меры осложнение; определение клинико патогенетической структуры заболевания; разработка алгоритмов ранней диагностики заболевания, оптимизация индивидуальнй подход к лечению; внедрение современные инновационные фармакологическое лечение. Научные исследования, направленные на внедрение современных инновационных фармакологических методов лечения, продолжаютя. Важными вопросами являются оценка прогностических факторов при рассеянном склерозе, достижение высокой эффективности лечебных процессов, устранение неврологической дезадаптации, а также профилактика возможных осложнений у пациентов.

На сегодняшний день в нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе «... профилактике и диагностике заболеваний, широкому внедрению современных технологий, оказанию высококвалифицированной и качественной медицинской помощи»². В связи с этим среди населения важно разработать современные высокотехнологичные методы раннего выявления факторов риска и профилактики их осложнений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и № УП-5590 от 7 декабря

¹ Атлас-международная федерация рассеянного склероза (MSIF) 3-е изд, сентябрь 2020

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

2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях № 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 приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ведутся научные исследования по неврологическим нейровизуалогическим и биохимическим биомаркёров РС с целью установления ранней диагностики этого заболевания. Иммуноферментный анализ белка S-100 в сыворотке крови, как способ ранней диагностики рассеянного склероза и оценки эффективности патогенетической терапии. (Чичановская Л.В., Сорокина К.Б., 2015). Протеин S100 был выявлен в повышенном количестве у пациентов при рассеянном склерозе, что позволило использовать его в качестве маркера и прогностического критерия повреждения головного мозга. (Хакимова Г.Р., Воронина Т.А. соавтор., 2016). При РС выявляется сложный комплекс иммунопатологических реакций с участием липидов миелина, характеризующегося дисбалансом противовоспалительных факторов в крови и ЦСЖ. (Васильевна И.В. 2017). Сосудистый воспалительный процесс выявляется не только в сосудах мозга, но и в сосудах сетчатки, где нет миелина и, соответственно, нет демиелинизации, т. е. носит системный характер. (Павлов А.Л., Бисага Г.Н., 2008; Mancini M. et.al. 2012,2014). Длительность заболевания и применяемые лекарства, а также некоторые компоненты метаболического синдрома, такие как ИМТ, дислипидемия, были значительно связаны с инвалидностью у пациентов с РС (Fahmi RM., El Ebeary M.S. 2020). Дислипидемия является одной из существенных особенностей патогенеза рассеянного склероза. (Angelique Cortals 2011). Существует корреляция между степенью инвалидности у больных рассеянным склерозом и показателями ЛПНП. (Захарова М.Н., Васильевич И.М., 2016).

В связи с этим белок S-100 использовался в качестве нейроспецифического маркёра в Узбекистане во многих научных исследованиях, и получены положительные результаты. Уровни белка S-100 изучены при экстрапирамидных заболеваниях, и было показано, что они патологически повышаются. (Матмуродов Р.Ж. 2014). Выявлено патологическое увеличение количества белка S-100 при перинатальном поражении нервной системы у детей. (Халимбетов Г.С..2018). Клинические особенности рассеянного склероза у жителей европейской популяции, родившихся в Узбекистане (Халимова Х.М., Рашидов Н.С. 2007).

Несмотря на проведенные исследования, в зарубежной литературе, в частности в Узбекистане, нет единого мнения о диагностических критериях РС. Было сделано много научных выводов об уровне белка S-100 и метаболизме липопротеинов при рассеянном склерозе. Но, влияние дислипидемии на дегенерацию до конца не изучено. Это требует продолжения исследований по направлению изучения этого вопроса.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии (2015–2020) в рамках проекта «Изучение гендерных особенностей течения инсульта и эпилепсии в различных возрастных группах – молодой, средний, пожилой, старческий с разработкой дифференцированных подходов к терапии». Государственная регистрация № 01.15.00156

Целью исследования является изучение клинико-неврологических особенностей рассеянного склероза и определение взаимосвязи между нейроспецифическим белком S-100 и липопротеинами в патогенезе заболевания.

Задачи исследования:

определение клинико-неврологических особенностей по клиническим формам заболевания, течения, полового соотношения у больных с рассеянным склерозом;

определение содержания и изменение нейроспецифического белка S-100, у пациентов с рассеянным склерозом, с различными формами в зависимости от клиники заболевания;

определение липопротеидных нарушений в клинических формах, течении, степени прогрессирования и прогрессии рассеянного склероза;

исследование взаимосвязи нейроспецифического белка S-100 и ЛПНП у пациентов с рассеянным склерозом.

Объект исследования: Исследовательская работа основана на наблюдении 100 пациентов с рассеянным склерозом, проходившим лечение в Республиканской клинической больнице №1, Клинике №1 Ташкентской медицинской академии в амбулаторных и стационарных условиях. 20 здоровых человек.

Предметом исследования явились венозная кровь, результаты нейровизуального и морфологического исследований.

Методы исследования. Для решения поставленных задач в исследовании использовались клинико-неврологические, нейровизуализационные и статистические методы. Степень инвалидности оценивалась по шкале EDSS.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

определено, что патологическое повышение уровня нейроспецифического белка S-100 и липопротеинов у пациентов с рассеянным склерозом связано с формой и течением заболевания;

оценены показатели белка S100 и липопротеинов низкой плотности при рассеянном склерозе как маркёр нейродегенерации и прогностический фактор при прогрессировании заболевания;

впервые выявлена положительная корреляция между показателями нейроспецифического белка S100 и липопротеиды низкой плотности, на основе пропорциональной связанности с нейродегенерацией и дислипидемией;

доказано, что прогнозировать прогрессирование заболевания при рассеянном склерозе под контролем показателей белка S-100 и липопротеинов низкой плотности.

Практические результаты исследования, следующие:

результаты исследования показали, что в дополнение к клиническим и нейровизуальным обследованиям у пациентов с подозрением на рассеянный склероз необходимо контролировать уровень сывороточного белка s-100 и липопротеинов низкой плотности;

установлено, что контроль уровня белка s-100 и липопротеинов низкой плотности у пациентов с рассеянным склерозом помогает предотвратить прогрессирование заболевания;

согласно анализу результатов исследования, рекомендация понижающих холестерин препаратов и диеты, наряду с общим медикаментозным лечением рассеянного склероза, оказалась уместной;

для прогнозирования рассеянного склероза и уменьшения его тяжести показаны контроль и диагностика на основе клинических, нейровизуализационных и биохимических исследований.

Достоверность результатов исследования подтверждается применёнными в исследованиях теоретическими подходами и методами, методически правильно проведёнными экспериментами, достаточным количеством больных, обработанными статистическими методами клинико-неврологических, нейропсихологических и нейровизуализационных результатов исследования, а также сопоставлением результатов международных и местных данных, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость исследования:

Научная значимость результатов исследования позволяет выявлять больных рассеянным склерозом на ранних стадиях заболевания, прогнозировать заболевание в исследовательском центре, а также в неврологических стационарных или амбулаторных условиях.

Практической значимостью результата исследования является определение анализа параметров ЛПНП и содержания белка S-100 в

сыворотке крови при рассеянном склерозе, проведение сравнительной диагностики по специально разработанным критериям, а также оптимизация дифференциально-терапевтических и профилактических мероприятий.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при изучении форм, течения, патогенетических факторов и диагностики рассеянного склероза утверждена методическая рекомендация «Новый метод диагностики рассеянного склероза». (Справка Минздрава № 8н-д /324 от 22 июля 2019 г.). Эта рекомендация дала возможность анализировать, диагностировать и прогнозировать рассеянный склероз.

Результаты диссертации внедрены в практику семейной поликлиники № 46 города Ташкента, а также в клиническую практику Кибрайского медицинского объединения Ташкентской области (справка Минздрава от 55 февраля 2021 г. № 8 н-з / 28). Внедрение результатов позволило усовершенствовать дифференцированный подход к профилактике, выявить течение и осложнения заболевания, оптимизировать меры по предупреждению осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Это исследование обсуждалось на 5 научно-практической конференции в том числе 2 международных и 3 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов. Всего по теме диссертации подготовлено 10 научных работ, в том числе 1 методическая рекомендация и 5 статей в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных результатов докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 3 в национальных и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Вводная часть диссертации состоит из 4 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы 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 «**Клиническое течение, клинические проявления, прогностические критерии, а также роль и значение биохимических изменений в раннем выявлении рассеянного склероза**» подробно проанализированы научные источники местных и зарубежных исследований, приведенных по теме диссертации. Тщательно

проанализированы этиология и патогенез, клиника и методы диагностики. В целом обзор литературы, состоящий из четырех под глав, посвящен проблеме сосудистых заболеваний головного мозга, частоте, которая нарастает из года в год и приводит к инвалидности населения трудоспособного возраста, что доказывает необходимость продолжения научных исследований в этом направлении.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Описание личного материала и прикладных методов исследования»**, представлены основные материалы и методы исследования, описаны пациенты, участвовавшие в исследовании, а также методы статистической обработки результатов.

В исследовании приняли участие 100 пациентов с диагнозом «рассеянный склероз», находившиеся на лечении в неврологическом отделении 3-й клиники Ташкентской медицинской академии и в 1-й республиканской клинической больнице. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Возраст пациентов от 19 до 55 лет, средний возраст - $34,4 \pm 0,9$ года. Средняя продолжительность заболевания составила $6,46 \pm 0,62$ года. В 30 (30%) случаях присутствовали мужчины, средний возраст которых составлял $33,5 \pm 0,8$ года. Женщины наблюдались в 70 (70%) случаях, средний возраст $34,8 \pm 0,8$ года. Сравнение результатов исследований проводили с контрольной группой, в которую вошли 20 здоровых добровольцев (7 мужчин (35%) и 13 женщин (65%)), сопоставимых по возрасту (средний возраст $34,5 \pm 0,5$ лет) и полу. Критериями включения являлось отсутствие субъективных жалоб и объективной неврологической симптоматики.

Оценка пациентов проводилась на основе предложенной классификации согласно МКБ-10 (принятой 43-й Международной ассамблеей в 1990 г.), в которой пациенты были разделены на две группы: 1-группу включены 6 больных с церебральной формой рассеянного склероза (6%) и во 2-группу включены 67 (67%) больных с цереброспинальной формой рассеянного склероза, в 3-группу включены 27 больных с мозжечковой формой рассеянного склероза.

Из 100 пациентов с цереброспинальной формой рассеянного склероза 67 пациентов составили 17 мужчин (25,3%) и 50 женщин (74,6%). Соотношение женщин и мужчин 1: 2,9. При церебральной форме у 6 пациентов было 2 мужчин (39%) и 4 женщины (61%), и это было соотношение 1:2, при мозжечковой форме 27 пациентов составили 11 мужчин (40%) и 16 женщин (60%) соотношение 1:1,5.

Если мы сравним по течению заболевания, то ремитирующее течение наблюдалось у 73 пациентов: 21 мужчина (28,7%) и 52 женщины (71,2%). Соотношение составляет 1:1,25. Пациенты снова были разделены на группы в зависимости от течения рассеянного склероза. Из них 19 пациентов со вторичным прогрессирующим; 5 пациентов с первичным прогрессирующим; 73 пациента с ремитирующим течением, 3 пациента с прогрессирующим течением и обострением. Таким образом, на

цереброспинальную форму и ремитирующее течение рассеянного склероза приходилось 70%.

Градации по возрасту и полу обследуемых пациентов приведены на таблице 1.

Всем обследованным больным выполнены клинико-неврологическое, нейровизуализационное и биохимическое, морфологическое обследования. Для оценки степени инвалидности и функциональной независимости пациента использовалась модифицированная шкала EDSS (Расширенная шкала статуса инвалидности) и шкала Куртцке (шкала состояния функциональных систем) 1983 года. При оценке пациентов по шкале EDSS учитывалась функция следующих систем: пирамидная система; зрение; ствол мозга; мозжечок; функция сенсорной системы; функция органов малого таза; когнитивные нарушения.

Таблица 1

Разделение на группы по форме и течению рассеянного склероза.

В зависимости от клинической формы рассеянного склероза	Количество пациентов	женщина	мужчина
Цереброспинальная форма	67 (67%)	50(74,6)	17(25,3%)
Церебральная форма	6 (6%)	4(66%)	2(34%)
Мозжечковая форма	27(27%)	16(60%)	11(40%)
В зависимости от течения рассеянного склероза			
ремитирующий	73(73%)	51(69,8)	22(30,2%)
Вторично-прогрессирующий	19(19%)	14(73%)	5(27%)
Первично-прогрессирующий	5(5%)	3(60%)	2(40%)
Вторично-прогрессирующий с обострениями	3(3%)	2(66%)	1(34%)
В зависимости от длительности рассеянного склероза			
с длительностью заболевания до 5 лет	35 (35%)	30(85,7%)	5(14,3%)
с длительностью заболевания 5-10 лет	35 (35%)	27(77%)	8(23%)
с длительностью заболевания более 10 лет.	30(30%)	13(43%)	16(57%)

Для определения состояния церебральной структуры, локализации анатомического субстрата – демиелинизирующие очаги, больным проводилось нейровизуализационное исследование, при помощи МРТ

головного мозга. При этом использован аппарат «OPART» Toshiba открытого типа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

Также было проведено биохимическое исследование сыворотки крови больных для определения биомаркера S-100. Определение нейроспецифического S-100 осуществляли с помощью коммерческих наборов Immunol FA-DGEA-S.

Сывороточно-специфический белок S-100 тестировали с помощью иммуноферментного анализа (IFA). Мы исследовали фракции липопротеинов у больных рассеянным склерозом, с помощью коммерческих наборов: холестерин HDL ЛПВП IFCC 5*100 мл №1F03100(диалабГмбХ, АВСТРИЯ); холестерин LDL ЛПНП прямой 5*50 мл №1F05365(диалабГмбХ, АВСТРИЯ); холестерин VLDL ЛПОНП прямой 5*50 мл №1F07345(диалабГмбХ, АВСТРИЯ). Уровни S-100 в сыворотке и фракции липопротеинов было проведено сравнение и анализ.

Количество общего холестерина у пациента и коэффициент атерогенности был рассчитан по формулам.

- Общий холестерин = ЛПНП + ЛПВП + ЛПОНП
- А К (коэффициент атерогенности)=(общий холестерин - ЛПВП)/ЛПВП
- Коэффициент атерогенности 2-3.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ Microsoft Office Excel-2013 «Statistica for Windows 7.0». При статистической обработке данных опроса использовался метод вариационной параметрической и непараметрической статистики с учетом среднего арифметического (M), стандартного отклонения ($\pm s$), ошибок среднего арифметического ($\pm m$) и относительных величин (частота%) изучаемого показателя. Статистическая значимость изменений, полученных при сравнении средних значений, определялась в соответствии с критерием Стьюдента (t) 12 и рассчитывалась вероятность ошибок (P). Для изменения статистических характеристик определён уровень достоверности $R < 0,05$. Для анализа корреляции показателей был рассчитан коэффициент двойной корреляции Пирсона (r). Была обнаружена корреляция между количеством белка S-100 и ЛПНП. Все перечисленные объекты исследования и их методы представлены в таблицах.

В третьей главе диссертации «**Специфика клинико-неврологических признаков рассеянного склероза и их взаимодействие с симптомами МРТ**» анализируются субъективные и объективные неврологические симптомы заболевания у пациентов, степень патологического поражения нервной системы. Изучена степень патологического поражения нервной системы в зависимости от течения и формы заболевания. Также активность неврологических систем в этих группах оценивалась с помощью шкалы Курцке EDSS. Результаты магнитно-резонансной томографии показывают описание патологических очагов при рассеянном склерозе и их особенности.

Известно, что при рассеянном склерозе можно увидеть несколько системных дисфункций. В зависимости от формы заболевания, мы проанализировали, какая система была сильно выражена. При цереброспинальной форме заболевания заметно, что сильнее выражены изменения функции органов малого таза, сенсорной сферы, пирамидной систем.

Таблица 2

Степень выраженности патологии нервной системы при клинических формах рассеянного склероза.

	Церебральная форма	Мозжечковая форма	Цереброспинальная форма
Количество пациентов	6	27	67
Пирамидальная функция	6 (100%)	22 (66,6%)	64 (95,5%)
Мозжечок	2 (32%)	27 (100%)	50 (74,6%)
Сенсорная система	4 (65%)	21 (63,8%)	64 (95,5%)
Тазовые органы	4 (65%)	5 (15%)	57 (85%)
Зрение	3 (50%)	17 (51%)	18 (27%)
Когнитивные нарушения	5 (83%)	24 (87,8%)	42 (62,6%)

Клинические неврологические изменения при рассеянном склерозе также анализировались в зависимости от течения и продолжительности заболевания. Неврологические симптомы при первичном и вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза уникальны. В частности, патология пирамидной функции обнаружена у 92% пациентов. У 89% пациентов выявлена патология функции тазовых органов.

Просмотр функции. Такие симптомы, как снижение остроты зрения, нечеткость зрения, диплопия, появляются как первые признаки заболевания (дебют). Значительное снижение и полная потеря остроты зрения определяется как ретробульбарный неврит. Он связан с первичной демиелинизацией зрительного нерва, бывает односторонним или двусторонним и чаще встречается у женщин.

Пирамидная функция опорно-двигательного аппарата характеризуется повышенной спастичностью и парезом у пациентов. В зависимости от локализации очагов демиелинизации развиваются гемипарез, парапарез, монопарез. Изменения пирамидной функции выявлены у 80% наших пациентов.

Функция мозжечка. Изолированная функция мозга редка. В основном это связано с мышечной спастичностью пирамидной системы. Функция мозжечка проявляется в виде атаксии, намеренного тремора и сканированной речи. Интенсивный тремор выявлен у 87% наших пациентов, атаксия - у 63%.

Чувствительная сфера. Это один из первых симптомов болезни. У пациентов развиваются парестезия, гиперестезия, сенсорная атаксия. Нарушение глубокой чувствительности приводит к ограничению активных

движений пациентов. Мы обнаружили, что сенсорные нарушения были сильно выражены у 69% наших пациентов.

Функция тазовых органов. В основном это проявляется недержанием мочи и гиперактивным мочевым пузырем с меньшим количеством симптомов, снижает социальную активность и ухудшает качество жизни. У 45% пациентов нарушена функция тазовых органов. Чем дольше длится болезнь, тем выше вероятность.

Когнитивные изменения. При рассеянном склерозе основные когнитивные изменения наблюдаются в виде депрессии или эйфории. Депрессия сопровождается общей слабостью на ранних стадиях болезни. По мере прогрессирования болезни эйфория у пациента возрастает.

Больные разделены на 3 группы в зависимости от длительности заболевания. 33% пациентов с длительностью заболевания до 5 лет, 37% пациентов с длительностью заболевания 5-10 лет и 30% пациентов с длительностью заболевания более 10 лет. Когда мы проанализировали продолжительность заболевания, у 70% пациентов болезнь длилась от 1 до 10 лет. По мере прогрессирования заболевания изменения в деятельности нервной системы становились более выраженными. У 93% пациентов была сильно развита функция пирамидной системы, у 56% пациентов была повышена функция органов малого таза.

Пациенты с рассеянным склерозом были проанализированы по течению заболевания: первично-прогрессирующее течение болезни начинается поздно и проявляется в основном изменениями церебральной и пирамидной системы (80-85%), сильные патологические изменения наблюдались практически во всех системах. Ремитирующее течение рассеянного склероза (73%) характеризовалось ранним началом и медленным развитием неврологического дефицита, который в дальнейшем может перейти во вторично-прогрессирующее течение с увеличением периодов обострения; при вторично-прогрессирующем течении рассеянного склероза (19%) период первой ремиссии меньше, обострения случаются раз в год, но неврологический дефицит сильнее, чем при ремитирующем течении; первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза (5%) начинается поздно, однако развитие очень быстрое (в течение года), неврологический дефицит высокий.

Мы также проанализировали дисфункцию систем у пациентов в зависимости от течения болезни. Функция органов малого таза и пирамидной системы нарушается в такой степени, которая выражается почти при всех типах заболеваний. Это один из основных показателей инвалидности. Для оценки степени инвалидности пациентов проводили мониторинг состояния пациентов по шкале EDSS. По результатам видно, что показатели шкалы EDSS увеличиваются с увеличением длительности заболевания. Иногда наблюдалось увеличение шкалы на 1-2 балла в каждый пиковый период.

MPT была проведена для оценки очагов демиелинизации у 100 пациентов с рассеянным склерозом. Результаты MPT раздавались группам в

зависимости от размера патологических образований. У 31% пациентов наблюдаются мелкие (0,2-0,8 см) очаги; у 45% пациентов среднего размера (0,9–1,4 см) очаги; крупные (1,5–1,9%) патологические очаги выявлялись у 24% больных. Демиелинизирующие очаги в основном расположены в подкорковых (77%) и перивентрикулярно-подкорковых областях (60%). При МРТ-обследовании в 83% случаях наблюдалось расширение боковых желудочков, и в 78% случаев была выявлена асимметрия боковых желудочков.

Таблица 3

Частота очаговых изменений при МРТ у пациентов с рассеянным склерозом

Область поражения	Рассеянный склероз n-100 (%)
Единичный субкортикальный очаг	4 (4%)
Единичный перивентрикулярный очаг	8 (8%)
Множественное субкортикальные очаги	11 (11%)
Множественное перивентрикулярные очаги	77 (77%)
Расширенные боковые желудочки	83 (83%)
Ассиметричные боковые желудочки	78 (78%)

Проанализирована взаимосвязь объёма очагов МРТ с длительностью заболевания и показателями шкалы EDSS. Результаты этого корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4

Размер очагов МРТ зависит от длительности заболевания и шкалы EDSS.

Количество пациентов N=100	Течение заболевания	Размер очаги при МРТ головного мозга	Балл по шкале EDSS
N=35	5 лет	0,2-0,8мм	6,0 балл
N=37	5-10 лет	0,9-1,4мм	7,2 балл
N=30	10 лет	1,4-1,9мм	8 балл

В третьей главе диссертации «**Клинические формы, течение рассеянного склероза и взаимосвязь признаков МРТ с белком s-100 и показателями ЛПНП**» у пациентов проанализированы показатели белка s-100 и ЛПНП и установлена взаимосвязь между ними.

Для изучения роли и значения белка S100B, который специфичен для нейронов у пациентов с рассеянным склерозом, 54 пациентам и 20 здоровым людям была введена IFA-специфическая сыворотка. Из них количество пациентов с РС составило 54 (37 женщин и 17 мужчин) (основная группа).

Возраст пациентов от 21 до 45 лет. Среднее значение составило $33,82 \pm 0,9$ года. В контрольной группе было 20 здоровых людей (10 женщин и 10 мужчин). Средний возраст составил $34,11 \pm 0,1$ года. Результаты показали, что уровень S100B в сыворотке крови в основной группе пациентов составил $0,115 \pm 0,006$ мкг / л ($r < 0,05$) (в норме у здорового человека этот показатель менее 0,09) и был выше, чем в контрольной группе, т.е. у пациентов в группе. Уровень белка S100B оказался высоким. Значения s-100 в контрольной группе составили $0,05 \pm 0,05$. В то время высокий уровень белка s-100 был обнаружен у 69% пациентов (37).

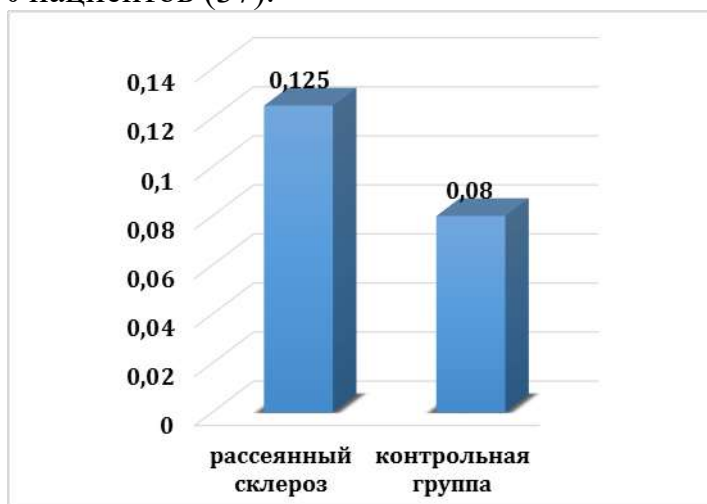


Рисунок 1. Уровни белка S100B в сыворотке у пациентов с рассеянным склерозом и у здорового человека (мкг / л).

Следует отметить, что белок S-100 очень чувствителен к любым повреждениям и является белком, специфичным для астроцитарной глии. Рассеянный склероз - это не только демиелинизирующее заболевание, но и нейродегенеративное заболевание. Известно, что астроциты, т.е. глиальные клетки, играют важную роль в развитии нейродегенерации. С другой стороны, белок S100B действует аналогично цитокинам при нейродегенеративных заболеваниях.

Мы знаем, что существуют клинические формы и определенные типы рассеянного склероза. Соответственно, развитие дегенеративного процесса варьируется в каждой клинической форме рассеянного склероза и в каждом течении. Например, при церебральной форме рассеянного склероза повреждаются только клетки белого вещества головного мозга. При цереброспинальной форме повреждаются клетки головного и спинного мозга. Следовательно, выражение процесса вырождения также варьируется. Учитывая это, мы проанализировали количество специфического белка s-100 для нейронов при всех формах и типах рассеянного склероза в соответствии с их клиническим течением. Прежде всего, мы проанализировали количество белка s-100 в сыворотке крови пациентов в церебральной форме количество белка s-100 составляет $0,1 \pm 0,03$ мкг / л, а в цереброспинальной - $0,12 \pm 0,01$ мкг / л. $P < 0,05$.

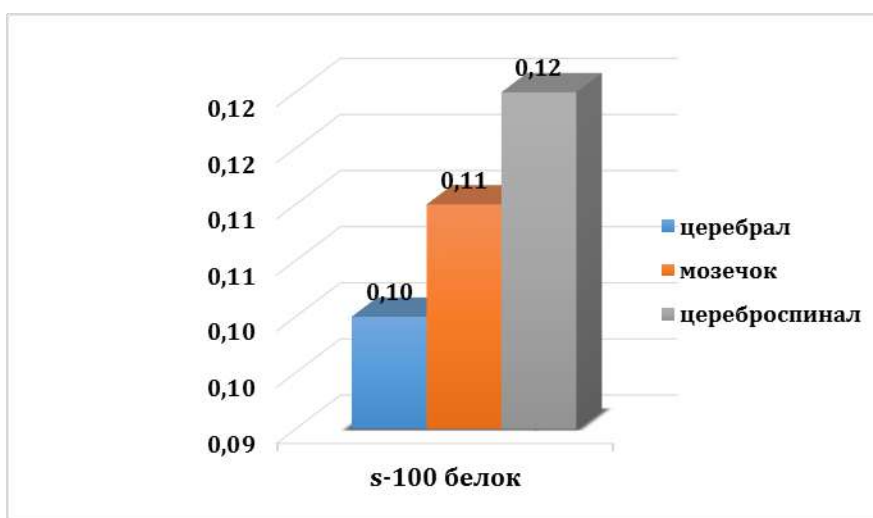


Рисунок 2. Показатели содержания белка s-100 при клинических формах рассеянного склероза.

Результаты анализа показывают, что процесс дегенерации более выражен при цереброспинальной форме рассеянного склероза. Теперь мы разделили пациентов с рассеянным склерозом на группы в соответствии с течением заболевания и рассмотрели количество белка s-100. Соответственно, содержание белка в s-100 составляет $0,1 \pm 0,003$ мкг/л при первичном прогрессирующем течении рассеянного склероза, $0,12 \pm 0,02$ мкг/л при вторичном прогрессирующем течении, $0,13 \pm 0,01$ мкг/л при течении ремиссии, при прогрессирующем течении обострений - $0,11 \pm 0$ мкг / л. $P < 0,05$. Если проанализировать результаты, то можно увидеть, что процесс дегенерации был более активным при ремитирующем течении рассеянного склероза. Продолжительность заболевания также имеет большое значение при рассеянном склерозе. Например, то, что болезнь год от года усугубляется новыми симптомами, свидетельствует об активизации дегенеративных процессов. Чтобы оценить дегенерацию в зависимости от продолжительности рассеянного склероза, мы исследовали количество белка s-100 в следующих группах. При рассеянном склерозе до 5 лет: протеин s-100 - $0,1 \pm 0,02$ мкг / л; при длительности заболевания 5-10 лет: белок s-100 - $0,12 \pm 0,1$ мкг / л; протеин s-100 - $0,14 \pm 0,3$ мкг / л при сохранении заболевания более 10 лет. Эти показатели доказывают, что процесс дегенерации замедляется в зависимости от длительности заболевания.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что белок S-100, специфичный для нейронов, является одним из основных факторов рассеянного склероза. Это можно объяснить тем, что белок S100B - это особый белок для астроцитарной глии. Роль этой глии в повреждении ЦНС, в возникновении рассеянного склероза, очень велика.

Ряд факторов внешней среды также влияет на развитие и активацию процесса дегенерации при рассеянном склерозе. Недавние научные исследования подчеркивают важность специальной диеты с низким

содержанием жиров при рассеянном склерозе. То есть метаболизм липопротеинов также важен при рассеянном склерозе. Поэтому мы изучили количественные изменения липопротеинов у больных с рассеянным склерозом.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) полезны. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), напротив, изменяются только тогда, когда патологические процессы очень глубокие. Когда мы исследовали 3 группы липопротеинов в анализе крови 54 пациентов, патологически изменилось только количество ЛПНП. ЛПВП (норма 0,7-1,9 ммоль / л) и ЛПОНП (норма 0,13-1,63 ммоль / л) остаются в норме.

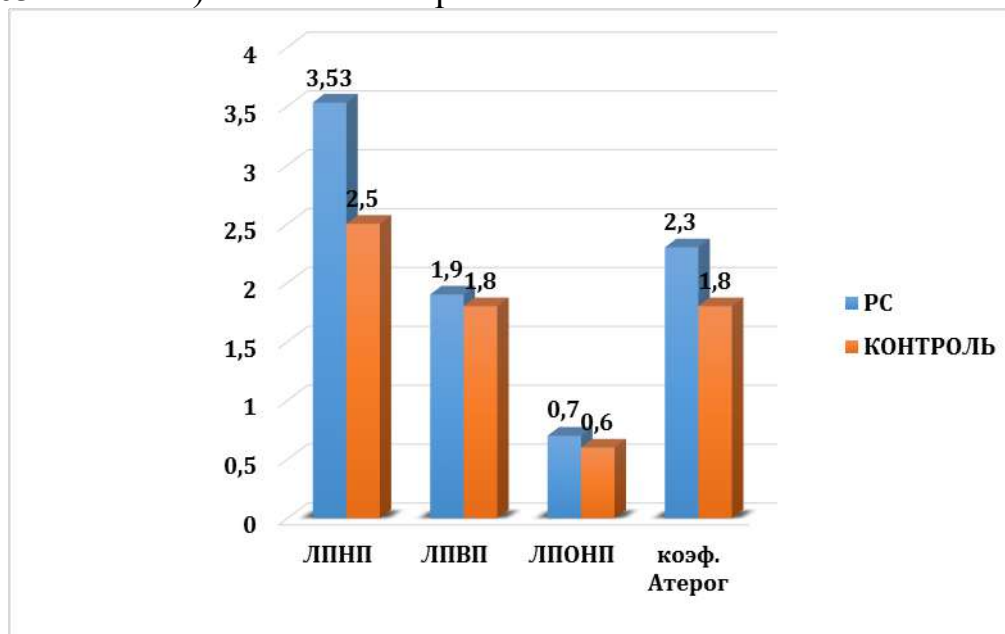


Рисунок 3. Показатели фракции липопротеидов при рассеянном склерозе.

Коэффициент атерогенности у пациентов также в норме. Следовательно, количество ЛПНП у пациентов можно считать высоким из-за дегенерации, а не из-за атеросклероза. При анализе результатов количество ЛПНП при клинических формах рассеянного склероза было следующим: церебральная форма $3,5 \pm 0,1$ ммоль / л, церебральная форма $3,6 \pm 0,2$ ммоль / л, цереброспинальная форма $3,6 \pm 0,1$ ммоль / л. Напротив, количество ЛПНП в цереброспинальной и церебральной формах заболевания было высоким.

При анализе клинического течения рассеянного склероза получены следующие результаты: при первично-прогрессирующем течении показатели ЛПНП $3,6 \pm 0,1$ ммоль / л, при вторично-прогрессирующем течении $3,4 \pm 0,2$ ммоль / л, ремиттер $3,5 \pm 0,1$ ммоль / л, при прогрессирующем течении с увеличением на $3,9 \pm 0,1$ ммоль / л. $P < 0,001$. Количество ЛПНП в виде пиков первичной прогрессивной и увеличивающейся прогрессии оказалось высоким.

Между показателями шкалы ЛПНП и EDSS обнаружена правильная пропорциональная корреляция. То есть у 17% пациентов шкала EDSS составила $6,1 \pm 0,04$ при значении ЛПНП $3,1 \pm 0,02$ ммоль / л. У 21% пациентов шкала EDSS составила $7,2 \pm 0,02$ при ЛПНП $3,4 \pm 0,01$.

У пациентов с рассеянным склерозом мы видим, что количество ЛПНП также выше в группе, где дегенерация сильно выражена, по сравнению с показателями количества белка s-100 ЛПНП. Это позволяет определить правильную пропорциональную взаимосвязь между дегенерацией и метаболизмом липопротеинов.

Важным аспектом изменения количества ЛПНП при рассеянном склерозе является то, что средний возраст наших пациентов с рассеянным склерозом составлял $33,82 \pm 0,9$ года. Нарушения обмена липопротеидов в 90% физиологических случаев начинаются после 45-50 лет. Когда мы проанализировали результаты, патологические изменения липопротеинов у больных рассеянным склерозом начинались в среднем в возрасте 25-30 лет.

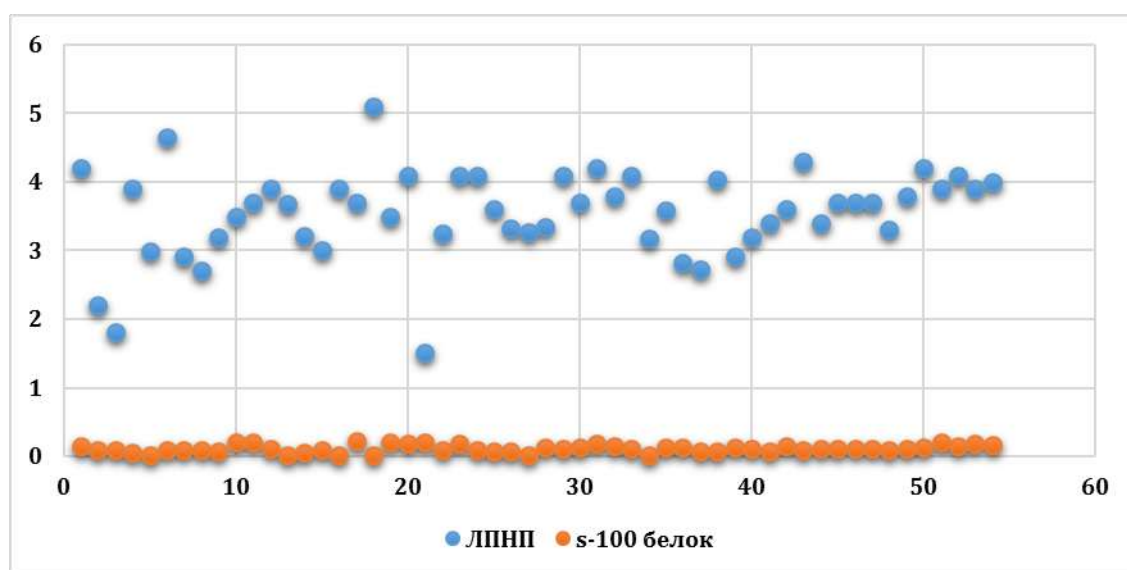


Рисунок 4. Корреляционная связь между белком s-100 и ЛПНП

Это не только влияет на начало заболевания, но также может привести к обострению дегенеративного процесса, быстрому повторению циклов лактации. Поэтому в наших научных исследованиях мы связываем влияние факторов внешней среды на возникновение и течение рассеянного склероза, то есть нарушения обмена липопротеинов, с процессом дегенерации.

По результатам анализа корреляция между белком s-100 и ЛПНП составляет 0,5. То есть существует положительная средняя корреляция между ЛПНП и дегенерацией. Эта корреляция предполагает, что липопротеины играют важную роль в развитии рассеянного склероза. В нем также делается вывод о том, что можно повлиять на течение болезни путем коррекции ЛПНП.

ВЫВОДЫ

1. Процесс демиелинизации при рассеянном склерозе различается в зависимости от клинической формы, течения и пола заболевания. Ремитирующее течение болезни было более выраженным у мужчин и

относительно легким, в то время как первичное и вторично-прогрессирующее течение было более тяжелым у женщин, и большая продолжительность рассеянного склероза приводит к увеличению показателя инвалидности и развитию необратимых органических изменений.

2. Существует четкая корреляция между МРТ-обследованием и клиническими признаками РС, а наблюдение очагов на МРТ позволяет прогнозировать течение заболевания, функциональное состояние пациента в зависимости от локализации и увеличение размеров очагов на МРТ свидетельствует о появлении новых симптомов при рассеянном склерозе и увеличении степени инвалидности.

3. В период обострения рассеянного склероза наблюдались высокие концентрации белка s-100 в сыворотке крови пациентов с прогрессирующим течением и этот индикатор можно использовать для различения периодов обострения и ремиссии рассеянного склероза и для прогнозирования развития неврологических симптомов.

4. Одним из патогенетических факторов, вызывающих рассеянный склероз, может быть увеличение количества липопротеиды низкой плотности в этом организме и это связано с тем, что было замечено, что этот показатель увеличивается из года в год при первичном и вторично-прогрессирующем течении РС, по мере прогрессирования заболевания и увеличения его продолжительности, следовательно, липопротеиды низкой плотности может быть прямым индикатором активации процесса демиелинизации и обострения течения заболевания.

5. Была обнаружена корреляция между количеством белка s-100, ЛПНП у пациентов с рассеянным склерозом и это, в свою очередь, позволяет проводить углубленное изучение пациентов с рассеянным склерозом с клиническими формами и стадиями нейроспецифического белка s-100 и уровнями ЛПНП для ранней диагностики, сравнительной диагностики, раннего подозрения на эту патологию и, следовательно, своевременного лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MUKHIDDINOVA MUKADDAS ARABBAYEVNA

**THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF NEUROSPECIFIC PROTEIN S-100
AND LIPOPROTEIDS IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE
SCLEROSIS**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2021

The theme of PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under № B2018.2.PhD/Tib648.

The PhD dissertation was carried out at Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is published on the website of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the Information educational portal «ZiyoNet» web-site www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Yakubova Marhamat Mirakramovna**
Doctor of medical sciences

Official opponents: **Alikulova Nigora Abdukadirovna**
Doctor of medical sciences, professor

Djurabekova Aziza Takhirovna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

The defense will be held on "8" July 2021 y. at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: info@tipme.uz).

The PhD dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (is registered under № ____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44).

Abstract of dissertation sent out on "23" July 2021 year.
(Registry record № ____ from " ____ " ____ 2021 year.)



Kh.A. Akilov
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, docent

B.G. Gafurov
Chairman of the Scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy (PhD) dissertation)

The aim of the research: to study the clinical and neurological features of multiple sclerosis and the interaction of the neurospecific protein S-100 and lipoproteins in the pathogenesis of diseases.

The object of the research. 100 patients treated on an outpatient and inpatient basis in the RCS No. 1, 3 polyclinics of the TTA and other medical institutions. A total of 54 patients with multiple sclerosis were examined. The control group consisted of 20 healthy people without multiple sclerosis.

Scientific novelty of the research is as follows: In patients with multiple sclerosis, biologically neurospecific parameters of the S100 protein were analyzed in accordance with the clinical form, course, and duration of the disease. The S100 protein has also been evaluated as a marker of neurodegeneration. The metabolism of lipoproteins is analyzed in detail. The clinical form, course and duration of the disease were analyzed using the EDSS scale.

For the first time, the relationship between indicators of protein S100 and indicators of LDL was revealed. Based on this connection, it was concluded that there is a proportional correlation between neurodegeneration and dyslipidemia.

Practical significance of the research:

Studying the clinical forms, course and factors influencing the degeneration of multiple sclerosis can help in early diagnosis, comparison and improvement of the patient's health.

Multiple sclerosis patients can detect TS at an early stage, learn the degree of degeneration, and learn more about the disease by testing serum S100 protein using an ELISA method.

It is recommended that practicing neurologists test serum S100 and lipoprotein levels to improve patient health. This means that their ability to work is gradually recovering, and the incidence of disability decreases.

Implementation of the research results. The results of the dissertation implementation into practice of the Tashkent regional medical association and 46 family polyclinics of the city of Tashkent and the Kibray medical association of the Tashkent region. Practical recommendations developed based on the results of the dissertation are of great importance in the work of therapists and neurologists.

According to the results of the study, in the educational process, a neurology course is used at the Department of Neurology of the Tashkent Medical Academy of the Tashkent Dental Institute to master the topic "New methods of early diagnosis of multiple sclerosis."

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters of author's research, conclusion, practical recommendations, list of references. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Якубова М.М., Мухиддинова М.А. Факторы влияющие на демиелинизирующий процесс при рассеянном склерозе // Вестник ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2019. - №3. - С.-166-168 (14.00.00; №13).

2. Yakubova M.M., Mukhiddinova M.A. Change in lipoprotein with multiple sclerosis in the process of demyelination // European journal of pharmaceutical and medical research/ Austria, 2018, №5 (11) pp. 651-653 (IF-4.897)

3. Якубова М.М., Мухиддинова М.А. Тарқоқ склерозда липопротеидлар алмашинуви ва дегенерациянинг ўзаро боғлиқлиги // Вестник ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2020. - №5. - С.-174-176 (14.00.00; №13).

4. Yakubova M.M., Mukhiddinova M.A. The value of neuro-specific protein S-100 and lipoproteins in the development of Multiple Sclerosis // Medico-Legal Update Q3 international journal/India,2020, №4(20) pp. 984-986 (Scopus)

5. Якубова М.М., Мухиддинова М.А. Значение нейроспецифического белка s-100 и липопротеидов при развитии рассеянного склероза// Вестник ташкентской медицинской академии - Ташкент, 2021. - №1. - С.-203-205 (14.00.00; №13).

II бўлим (Часть II; Part II)

6. Якубова М.М., Мухиддинова М.А. Определения активность и степени инвалидизации пациентов при стадии рассеянного склероза/Материалы конференции Журнал Неврология Ташкент,2018. - №4. - С.-100 (14.00.00, №4).

7. Якубова М.М., Мухиддинова М.А. Роль нейроспецифического белка s-100 при развитии рассеянного склероза/Доклад конференция. Журнал Неврология Ташкент, 2019. - №4. - С.-103-104 (14.00.00, №4).

8. Yakubova M.M., Mukhiddinova M.A., Parpiyeva Y.R. Dependence of indicators of quality of life of patients with multiple sclerosis from the degree of disabilities Пострный доклад //Uluslararası Turk Dünyası Multipl Scleros Kongresi International Turkic World Congress of Multiple Sclerosis Abstracts book. Turkia,2019.pp-14

9. Mukhiddinova M.A. The value of neuro-specific protein S-100 and lipoproteins in the development of multiple sclerosis/Материалы конференции For participating in the international scientific and practical conference USA, September 2020 pp72-74

10. Якубова М.М., Мухиддинова М.А.Тарқоқ склерозни эрта ташхислашда янгича услуб//Услубий тавсиянома Тошкент ,2020.- 22бет.

