

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ДУСТМУХАМЕДОВА ДИНОРА ХАМИДОВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ЭНТЕРАЛ ЕТИШМОВЧИЛИКДА
МИТОХОНДРИАЛ ДИСФУНКЦИЯНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Дустмухамедова Динора Хамидовна

Болаларда сурункали энтерал етишмовчиликда митохондриал
дисфункциянинг ахамияти 3

Дустмухамедова Динора Хамидовна

Значение митохондриальной дисфункции при хронической
энтеральной недостаточности у детей..... 19

Dustmukhamedova Dinora Hamidovna

Importance of mitochondrial dysfunction in children with chronic enteric
insufficiency 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 38

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ДУСТМУХАМЕДОВА ДИНОРА ХАМИДОВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ЭНТЕРАЛ ЕТИШМОВЧИЛИКДА
МИТОХОНДРИАЛ ДИСФУНКЦИЯНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib52 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш вебсаҳифасида ва «ZiyoNet» ахборот - таълим порталига жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Камилова Алтиной Турсунбаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайбуллина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил 10» август кунли соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (537 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «19» июл кунли тарқатилди.
(2021 йил «19» июл даги 110 рақамли реестр баённомаси.)



[Handwritten signatures in blue ink]

А.В.Алимов

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

К.Н.Хайтов

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ичакларнинг сурункали касалликлари кенг тарқалганлик даражаси, клиник кўринишларининг жиддийлиги, нохуш оқибатлари, самарали таъсир кўрсатувчи дори-дармонлар етишмовчилигига боғлиқ ҳолда педиатрия соҳасидаги долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...гастроэнтерологик патологиялар структурасида сурункали энтерал етишмовчилигига олиб келадиган Целиакиянинг турли клиник шакллари учраши 0,7 дан 1.4% гачани ташкил қилади...»¹. Энтерал етишмовчилик билан намоён бўлувчи ичак касалликлари орасида рефрактер шакллар частотаси ва асоратлари билан характерланувчи целиакия ҳамда оғир постинфекцион энтероколитлар алоҳида ўрин эгаллайди ва бу ушбу касалликлар патогенезнинг янги йулларини аниқлаш ва энтерал етишмовчиликни даволашга янги ёндашувлар ишлаб чиқилишини тақозо этмоқда.

Жаҳонда хужайрада энергия алмашинуви бузилишларининг турли патологик жараёнлар кечишидаги ролини аниқлаш, эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эҳтибор қаратилмоқда. Бу борада энергетик алмашинув модуляторлари сифатида фитоэкдистероидлардан фойдаланиш, сурункали энтерал етишмовчилиги бўлган болаларда митохондриал дисфункцияни аниқлаш, фитоэкдистероидларнинг ишқорий фосфорланиш кўрсаткичларига самарадорлигини синаб кўриш, сурункали энтерал етишмовчилик моделида ингичка ичаклар шиллиқ қавати ҳолатини ўрганиш, ўрганилаётган патологияда овқат ҳазм қилиш ҳолатига экдистеннинг таъсирини баҳолашга асосланган ҳолда даволаш тадбирларини белгилаш педиатрия соҳасида алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, хусусан, болаларда касалликларни эрта ташхислаш, даволаш, олдини олиш ҳамда асоратлар частотасини камайтиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... диагностика ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги даражага кўтариш, жумладан, болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, касалликларни эрта ташхислашнинг инновацион усулларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-

¹WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони, 2020 йил 10 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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. Хорижий адабиётлардаги маълумотларга кўра ишқорий стресс фақатгина целиакция билан боғлиқ бўлмасдан, касаллик патогенезида етакчи омил бўлиши ҳам мумкин (Vesna Stojiljković 2009). Глутатион танқислиги, глутатионпероксидаза ва глутатионредуктазалар фаоллигининг пасайиши бундай беморларнинг антиоксидант ҳимоясини камайтиради. Натижада шиллиқ қаватларда липидлар перекиси миқдори ортади ва бу миқдорнинг ортиши энтероцитларда прооксидант силжишни келтириб чиқаради ҳамда уларнинг пролифирацияси, дифференциацияси ва апоптотик жавобларга таъсир кўрсатади. Бу эса, ўз навбатида, даволанмаган целиакцияли беморларда ёмон сифатли ўсмалар ривожланишига сабаб бўлади. Митохондриял функциянинг бузилиши экспериментал колит ўтказган сичқонларда (Han J, Zhao Q., 2016), ичакнинг яллиғланиш касалликлари (IBD) (Novak E.A., Mollen K.P., 2015) зўрайишида яққол намоён бўлди. Фаол целиакцияли катта ёшли беморлар қон зардобиде суксинаддегидрогеназа фаоллиги пасайиши ҳақида маълумотлар мавжуд.

Хорижий муаллифларнинг маълумотига кўра, ичак касалликларида хужайра энергиясининг холатини ёритувчи жуда кам клиник ва экспериментал тасаввурлар мавжуд. Ичакнинг сурункали яллиғланиш касалликлари ва озикланишни етишмовчилиги бўлган беморларда нафас занжири комплексини сусайиши аниқланган (Francoise Briet 2003).

Ўзбекистонлик олимлар томонидан энергетик алмашинув модулятори сифатида левзеисофлоровид ва туркистон живучкасидан олинган, хужайралар биоэнергетикасига таъсир кўрсатувчи фитозекдистеороидлардан фойдаланишга бағишланган жигар касалликларига бағишланган тадқиқотлар эътиборга лойиқ (Сыров В.Н., Абдумажидова Ш.У. 2004).

Юқорида айтилган муаммо долзарб бўлиб, шу муносабатда болаларда ичакнинг сурункали касалликларини тўғри ташхислаш ва даволашнинг

информатив усулларини тадиқ этиб илмий тадқиқотлар олиб бориш зарурати мавжуд.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №К-11-006 рақамли «Болаларда энтерал етишмовчиликда хужайра энергетикаси бузилишининг диагностикаси ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда сурункали энтерал етишмовчиликда митохондриял дисфункциянинг аҳамиятини аниқлаш ҳамда даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали энтерал етишмовчилик (целиакия ва сурункали энтероколит) бўлган болаларда энергетик алмашинув ҳолатини баҳолаш;

сурункали энтерал етишмовчилик бўлган болаларда овқат ҳазм бўлиши ва хужайра энергетикаси бузилиши билан характерланувчи кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш;

ўсаётган каламушларда сурункали энтерал етишмовчилик моделида ингичка ичак шиллиқ қаватига ишқорий фосфорланиш кўрсаткичлари ва гистоструктурасига фитоэксдистероидларнинг таъсирини аниқлаш;

болаларда сурункали энтероколит ва целиакия касаллигида клиник кўринишлар динамикаси ва овқат ҳазм қилиш ҳолатига фитоэксдистероидларнинг таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий амалий тиббиёт марказида 130 нафар ичак касалликлари билан оғриган ҳамда 30 нафар соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети биокимёвий текширувлар учун болаларнинг периферик қон ҳамда ўсаётган каламушларнинг ўн икки бармоқ ичак биоптати, жигар биоптати материаллари ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал-инструментал (УЗД, ЭКГ), биокимёвий (АТФ, АДФ, сут ва пироузум кислоталари, ПОЛ), морфологик, статистик тадқиқот услларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

болаларда сурункали энтерал етишмовчилик (целиакия ва сурункали энтероколит) да анаэроб гликолизнинг ортиши, липидлар перекис оксидланиши тизимида прооксидантнинг ортиши ва антиоксидантнинг камайиши билан характерланувчи оксидли фосфорилланишнинг бузилиши исботланган;

целиакия ва сурункали энтероколитли болаларда ингичка ичакларда сўрилишнинг пасайиши ва қон зардобида сут кислотаси миқдорининг ортиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик исботланган;

ўсаётган каламушларда энтерал етишмовчилик моделида ингичка ичак шиллиқ қавати гиперрегенератор атрофиясига ишора қилувчи I мажмуа ва

гистоморфологик белгилар устуворлигида митохондрий суспензиясида нафас олиш занжирининг ажралиши тарқалиши асосланган;

ўсаётган каламушларда сурункали энтерал етишмовчилик моделида ингичка ичаклар морфометрик кўрсаткичларининг яхшиланиши ва митохондрийларда энергетик баланс тикланишига экдистеннинг стимулловчи таъсир кўрсатиши исботланган;

целиакия ва сурункали энтероколитли болаларда хазм қилиш транспорти конвейерининг тикланиши, клиник кўринишлар динамикасига экдистеннинг самарали таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

энтерал етишмовчилик бўлган болаларда хужайра энергетикаси бузилишларининг клиник кўринишлари исбатланган;

болаларда сурункали ичак касалликларида митохондриял етишмовчиликнинг ахборотли ва мавжуд биокимёвий маркерлари исботланган;

болаларда целиакия ва сурункали энтероколитнинг оғир шаклларида мажмуий терапия касалликнинг клиник кўринишларини бартараф этиш, ингичка ичаклар гидролитик-транспорт фаоллигини ошириш имконини берадиган экдистеннинг қўлланилиш истиқболлари асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали энтерал етишмовчилик бўлган болаларда ичакларнинг сурункали касалликлар клиник манифестацияси, кечиши ва башоратига митохондриял етишмовчиликнинг таъсири аниқланганлиги, ишлаб чиқилган энергетик бузилишларни коррекциялашнинг асосланган усуллари педиатрия соҳасида илмий тадқиқотларнинг такомиллаштирилишига хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқотларнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган янгиланган даволаш усуллари целиакия ва сурункали энтероколитли болаларда энергетик етишмовчиликни ўз вақтида аниқлаш ва коррекциялаш, ушбу контингент болаларда ногиронликни камайтириш ва яшаш сифатининг яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда сурункали ичак касалликларининг диагностикаси ва уни даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда учрайдиган ичакнинг сурункали касалликларини клиник белгиларига қараб баҳолаш ва самарали ташхислаш бўйича ишлаб чиқилган «Болаларда сурункали энтерал етишмовчиликда хужайра энергетикасининг

бузилишлари характери» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 мартдаги 8/94-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали энтерал етишмовчиликда хужайра энергетикасининг бузилишлари характерини аниқлаш асосида болаларда энергетик бузилишларни эрта аниқлаш ва шу асосда касалликнинг асоратларини олдини олиш имконини берган;

болаларда ичакнинг сурункали касалликларида митохондриял етишмовчиликни даволаш асосида ишлаб чиқилган «Болаларда сурункали энтерал етишмовчиликда энергетик алмашинувни коорекциялаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 мартдаги 8/95-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали энтерал етишмовчиликда энергетик бузилишларни эрта аниқлаш ва корекциялаш имконини берган.

Болаларда сурункали ичак касалликларининг диагностикаси ва уни даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Тошкент шаҳар Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази, Жиззах вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 апрелдаги 8н-д/91-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ташхислаш, даволашда сарф-харажатларни қисқартириш, асоратлар сонини камайтириш ҳамда беморларнинг стационар даволаниш муддатини 5,6 ўрин/кунга қисқартириш орқали тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш ҳамда ремиссия даврини узайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг «**Энтерал етишмовчилик патогенезида энергетик алмашинувнинг роли ва фитоэкидстероидларнинг хужайра энергетикаси функционал фаолияти ҳолатига таъсири**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида сурункали энтерал етишмовчиликда хужайра энергетикасини аниқлаш ҳамда фитоэкидстероидларнинг хужайра энергетикаси функционал фаолияти ҳолатига таъсири ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган. Шунингдек, ичак касалликларида энергетик алмашинувнинг роли, бузилишлар профилактикаси ва даволаш мезонлари, хужайра энергетикаси фаоллигига фитоэкидстероидларнинг таъсири борасидаги бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материал ва услублари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал, тадқиқот усуллари ва даволаш услублари батафсил баён этилган. Тадқиқотни амалга ошириш давомида ичак касалликлари билан оғриган 1 ёшдан 14 ёшгача бўлган 130 нафар бола текширувдан ўтказилди. Бунда ўғил болалар 45,4%, қиз болалар 54,6% ни ташкил этди. Уларнинг 55 нафар (42,4%)ида целиакия, 75 нафар (57,7%)ида ўткир ичак инфекцияси (ЎИИ) оғир шаклидан кейин шаклланган ва полифермент етишмовчилиги билан кечувчи сурункали энтероколит ташхисланган. Беморларнинг ўртача ёши $4,3 \pm 1,2$ ёш. Целиакия (Ц)ли болаларда касалликнинг ўртача давомийлиги – $4,7 \pm 0,3$ йил, сурункали энтероколит (СЭ) да $2,7 \pm 0,24$ йилни ташкил этди ($P < 0,01$).

Целиакия ташхиси ESPGHAN (1999) мезонлар асосида тасдиқланди.

Касалликнинг клиник кўриниши (ўтказилган ЎИИ билан боғлиқлик, ич кетишининг ич қотиши билан алмашиниши, ичакларнинг шишиши), нутритив статуснинг пасайиши (целиакия, муковисцидоз, озик-овқат аллергияси) каби ҳолатлар бўлмаганда сурункали энтероколит ташхиси кўйилди.

Ичак касалликлари бўлган болаларнинг жисмоний ривожланиши динамикада Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти стандартлари (ЖССТ, 2006) асосида баҳоланди.

Ингичка ичакнинг лактаз фаоллиги ҳолатини ўрганишда лактоза билан юклама тести ўтказилди. Бунда ингичка ичакларда сўрилиш функцияси 1г/кг тана вазни ҳисобида per os глюкоза ичирилиб, 30 ва 60 минутдан кейин глюкозаоксидаз усулида шакар миқдорини аниқлаш билан глюкозатолерант тести орқали аниқланди. Бир соат давомида гликемиянинг 1,1 ммоль/л дан ортиши норма ҳисобланди.

Пироузум ва сут кислотаси «Basis Secomat» (Франция, 2003) анализаторида аниқланди. Текширувлар КУИ лабораториясида (профессор В.Н.Сиров раҳбарлигида) ўтказилди.

Аденозинтрифосфат ва Аденозиндифосфат «ЛКВ» (Швеция) газ-суюқлик хроматографида хроматографик усулда, сўнгра спектрометлаш билан СФ «ВЕКМАН» аниқланди. Илмий текширишлар РИПИАТМ лабораториясида (профессор А.Н.Арипов раҳбарлигида) ўтказилди.

Липид переоксидланиш маҳсулотлари И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили ва V.Yshihara усулларида, каталаза ва супероксид дисмутаза эса М.А.Королюк (2008) усулида аниқланди.

Ишнинг экспериментал қисми Ўзбекистон Миллий университети лабораториясида олиб борилди. Ушбу жараёнда тажрибаларни амалга оширишда лаборатория оқ каламушларидан фойдаланилди. Каламушлар насл бергач, улар 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳ каламушларига фақат перорал физиологик эритма (1-назорат) берилди; иккинчи гуруҳ каламушларида тўйиб овқатланмаслик йўли билан сурункали энтерал етишмовчилик модели яратилди. 30-кунга бориб сурункали энтерал етишмовчилик яратилган каламушлар 3 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга 10 кун давомида, яъни ҳаётининг 30–40-кунлари 1мг/кг дозада экдистен, иккинчи гуруҳга 1мг/кг дозада аюстан юборилди. Учинчи гуруҳ назорат гуруҳи ҳисобланди. Каламушларни сўйиш улар ҳаётининг 40-кунда амалга оширилди. Тажрибада 36 та каламуш устида тадқиқотлар ўтказилди. Митохондрийлар 40 кунлик каламушлар жигаридан Шнейдер (1956) усулида дифференциал центрифугалаш билан ажратилди. Кларк ёпиқ платин электродидан фойдаланган ҳолда LP–7 поларограф (Чехия) ёрдамида оксидловчи фосфорланиш параметрлари ва митохондрийнинг нафас олиш тезлиги ўлчанди. Каламушларнинг ингичка ичаклари гистоструктураси Тошкент тиббиёт академияси Анатомиа ва оператив хирургия кафедрасида (профессор Т.А.Сагатов раҳбарлигида) ўтказилди.

Энтерал етишмовчилик бўлган болаларда мажмуий даволашда препаратлар самарадорлигини баҳолаш учун 2 гуруҳ беморлар солиштирилди: 1-гуруҳга кирувчи 60 нафар (Ц ва СЭли) болалар базис терапия (элиминацион парҳез – целиакияли беморларда сутсиз ва глютенсиз, панкреатик ферментлар, кўрсатмага кўра ичак антисептиклари, биопрепаратлар, цинк сульфати, витаминлар ва кўрсатмага кўра қисман парентерал овқатлантириш), 2-гуруҳга кўшимча дори препарати олаётган (14 кун давомида суткасига 1 мг/кг тана вазнига базис терапия + экдистен) 70 нафар (Ц ва СЭли) болалар киритилди.

Нazorат гуруҳини 1 ёшдан 14 ёшгача бўлган 30 нафар амалий соғлом болалар ташкил этди.

Олинган натижаларга Microsoft Office Excel – 2010 дастурий пакети ёрдамида статистик ишлов берилди. Бунда ўртача арифметик кўрсаткич (M), уларнинг стандарт хатоликлари (m), ишончли интерваллар (σ) ва Стъудент t-мезони бўйича ишончли фарқлар вариацион статистика усулида ҳисобланди. Натижалар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятга эга ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Беморларни клиник ва лаборатор характеристикаси**» деб номланган учинчи бобида клиник кўринишлар ва овқат ҳазм қилиш функцияси ҳолати, шунингдек, нозологиядан келиб чиққан ҳолда энергетик алмашинув бузилишлари таҳлил қилинган. Энтерал етишмовчилик бўлган болалар учун энг асосий ва ахборотли симптом тана вазнини етишмаслиги бўлиб ҳисобланади. Антропометрик кўрсаткичлар солиштирма таҳлил қилинганда ўта озиб кетиш (ОЭЕ – оксил-энергетик

етишмовчилиги) фақат Ц бўлган беморларда кузатилди (12,7%; $P<0,001$). ОЭЕ ўртача оғирлик даражаси Ц бўлган беморларда 40,0%, СЭли беморларда 20,0% ҳолатда қайд этилди ($P<0,01$).

Касалликнинг клиник кўринишлари, маҳаллий тадқиқотчилар илмий изланишларида ёритилганидек, диарея синдроми, овқат ҳазм бўлишининг турли даражали бузилишлари, метаболик бузилишлар билан ифодаланди (Н.Р.Алиева, 2018). Ц ва СЭли болаларда энергия алмашинуви бузилишлари билан боғлиқ клиник кўринишлар орасида турли даражада намоён бўлувчи белгилар – Цли беморларда тери таранглиги ($p<0,01$), юрак тонлари бўғиқлиги ($p<0,05$) устуворлик қилди.

1-жадвал

Текширилган болаларда энергия алмашинуви бузилишларининг клиник кўринишлари

Клиник белгилар	Целиакия(п=55)		СЭ(п=75)		χ^2	P
	Абс.	%	Абс	%		
Ҳолсизлик, тез чарчаш	29	52,7	34	45,3	0,69	$>0,05$
Тери таранглиги ва эластиклигининг пасайиши	39	70,9	34	45,3	8,43	$<0,01$
Мушаклар гипотонияси	46	83,6	59	78,6	0,50	$>0,05$
Юрак тонларининг бўғиқлиги	31	56,3	29	38,6	4,00	$<0,05$
Тахикардия	33	60,0	42	56,0	0,21	$>0,05$
Бош оғриғи	39	70,9	51	68,0	0,13	0,723

Тадқиқотлар давомида Ц ва СЭли беморлар қон плазмасида аденил нуклеотид АТФнинг миқдори сезиларли камайиши кузатилди. Ц бўлган беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич $118,6\pm 4,53$ нмоль/л, СЭли беморларда – $116,2\pm 5,4$ нмоль/л, назорат гуруҳида – $133,3\pm 5,3$ нмоль/л ни ташкил этди ($P<0,05$). АДФ кўрсаткичларининг камайиши Цли беморларда $11,1\pm 2,3$ нмоль/л, СЭда – $8,9\pm 1,6$ нмоль/л, меъёрда – $20,2\pm 2,1$ нмоль/л бўлди ($P<0,001$). Бу эса нафақат АДФ ишлаб чиқарилиши, балки хужайралар мембранаси транспорт механизмларининг бузилишларини ҳам исботлайди (В.С.Сухоруков, 2008). Ц ва СЭли гуруҳдаги болаларда АТФ ва АДФ коэффиценти нисбатининг ортиши (АТФ/АДФ) қайд этилди ва мос ҳолда Цда – 1,7, СЭда – 12,9, назорат гуруҳида – 6,6 ни ташкил қилди.

Ц ва СЭли беморларда анаэроб жараёнларнинг фаоллашиши ўрганилганда иккала гуруҳда ҳам қон зардобиди лактаза миқдори ортишга мойиллиги кузатилди: Цда – $10,9\pm 0,9$ мг%, СЭда – $10,0\pm 0,2$ мг% (назорат $9,04\pm 0,9$ мг%).

Липидларни перекисли оксидланиши ўрганилганда, МДА (2-жадвал) миқдорини ортиши кузатилди, Ц ва СЭда, мос равишда назоратга нисбатан 1,7 ва 1,9 мартаба юқори ($P<0,001$).

СЭ болалар гуруҳида Цли болалар гуруҳига нисбатан диенли конюгат (ДК) пастлиги аниқланди ($P<0,01$). Антиоксидант тизими (СОД ва каталаза) кўрсаткичлари ҳам иккала гуруҳда ишончли паст бўлди ($P<0,001$). Гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар аниқланмади.

Хужайрада энергия алмашинувининг бузилиши ва овқат ҳазм қилиш ҳолати орасида ўзаро боғлиқлик ўрганилганда, СЭли беморларда ичакларда сўрилишнинг пасайганлиги (-0,41) ва қон зардобида сут кислотаси миқдори орасидаги тесқари боғлиқлик аниқланди;

2-жадвал

Целиакция ва сурункали энтероколитли болаларда липидларни перекис оксидланиши ва антиоксидант фаоллиги кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ц (n=55)	СЭ (n=75)	Назорат (n=30)
МДАНмоль/м	7,8±0,6***	8,7±1,7*	4,5±0,36
ДКЕ/мл	2,4±0,3	1,9±0,2**	2,7±0,15
СОДЕд/мл	12,4±1,1***	10,8±2,5***	27,5±3,5
КТМкат/л	8,3±0,9*	8,2±0,6**	16,8±3,2

Изох: * –фарқ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли (* –P<0,05; ** – P<0,01; *** –P<0,001).

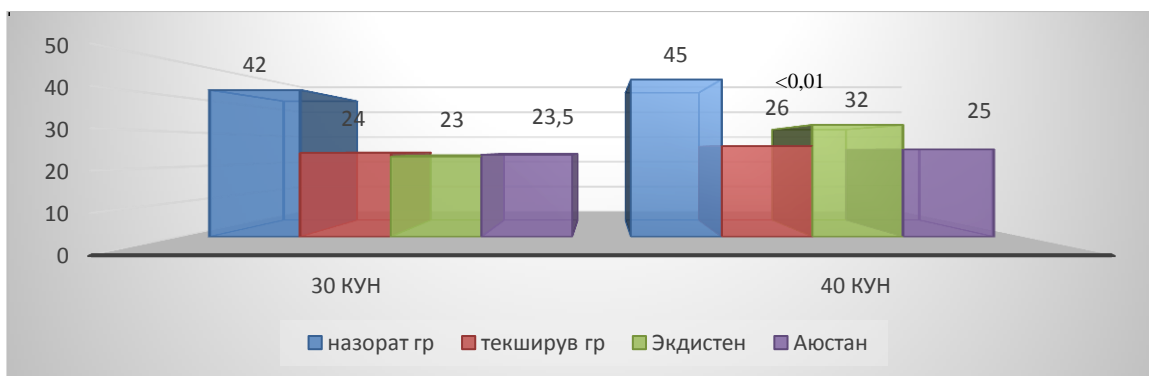
Цда мембранада ҳазм бўлиш фаоллиги ва супероксидмутаза кўрсаткичлари орасида тўғри корреляция (0,36) қайд этилди ва бу ўз навбатида СЭда сўрилишга ацидознинг таъсирини кўрсатади, Цда эса ингичка ичакда сўрилишнинг пасайиши организмнинг антиоксидант тизими пасайиши билан параллел кечганлигидан далолат беради.

Диссертациянинг «Фитоэкдистероидларни ўсаётган каламушларда сурункали энтерал етишмовчилик моделида ингичка ичак шиллиқ қавати гистоморфологик кўрсаткичлари ва нафас занжири ҳолатига – НАДН дегидрогеназанинг таъсири» деб номланган тўртинчи бобида экспериментал тадқиқотлар ҳақида маълумотлар келтирилган.

Тажрибалардан олинган маълумотларга кўра каламушларнинг лактация муддатида узоқ вақт оксилсиз праҳезда сақланиши назорат гуруҳига нисбатан 2 баравар кам вазн йиғишига олиб келишини кўрсатди. 10 кундан кейин каламушларнинг вазни тажриба гуруҳида назорат кўрсаткичига нисбатан ўртача 50% га фарқ қилиши аниқланди. Кам миқдорда оксилли парҳездеги каламушларда фосфорли оксидланиш кўрсаткичлари пастлиги қайд этилди. Митохондрий суспензиясининг кислород истеъмол қилиш тезлиги V3 функционал ҳолатда касал каламушларда назорат гуруҳидаги каламушларга нисбатан 2 баравар паст бўлди (64,15 нгатО/мин/мг оксил назорат гуруҳидаги 121,2га нисбатан). V4 ҳолатида кислород истеъмол қилиш тезлиги пасайиб, касал ҳайвонлар гуруҳида 13,27 нгат О/мин/мгт оксил, назорат гуруҳида эса тезлик 19,7 нгатО/мин/мг оксилга тенг бўлди. Одатий оксидланиш-фосфорланиш ажратувчиси 2,4-динитрофенол кўшилганда ҳам митохондрийларнинг ажралиши исботланди. Назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич – 123,9, касал ҳайвонлар гуруҳида – фақат 56,07 нгатО/мин/мг оксил. Митохондрийлар фаоллигининг функционал пастлиги ҳисобланган нафас назорати назорат гуруҳидаги ҳайвонларда 6,15, касал ҳайвонлар гуруҳида эса – 20%га пасайиб, 4,8ни ташкил қилди. АДФ/О нисбати ҳам пасайиб, назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 2,5 ва 2,8 бўлди.

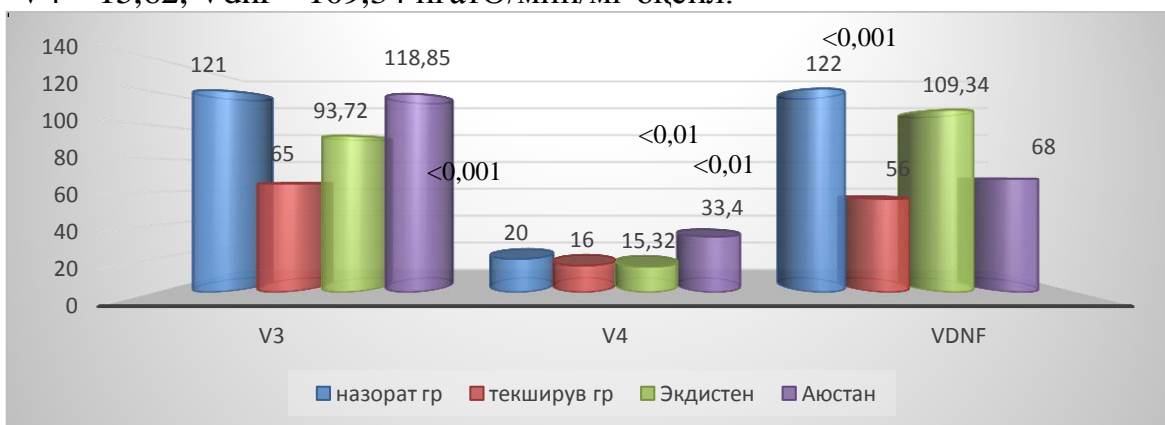
Ингичка ичак шиллик қавати морфологик гистоструктураси ўрганилганда энтерал етишмовчилик бўлган каламушлар шиллик қавати шишган ва инфилтирланган, баъзи жойларида хужайра элементи атрофияга учраганлиги аниқланди. Шиллик қават қалинлиги меъёрдан 25% камлиги қайд этилди. Эпителиал хужайраларнинг миқдор ва сифат ўзгаришлари тукчалар узунлигига таъсир қилди: назорат гуруҳига нисбатан 1,6 маротаба қисқа. Тукчалар қисқариши билан крипталарнинг ишончли чуқурлашиши кузатилди ($P < 0,001$).

Оқсил етишмовчилиги бўлган каламушлар 10 кун давомида аюстан препарати билан даволанганда яққол намоён бўлувчи терапевтик самара кузатилмади ва ушбу гуруҳда ўртача вазн кўшилиши атиги 8,7% ни ташкил қилди. Шунингдек, коррекцияловчи препарат сифатида экдистеннинг қўлланилиши каламушларда тана вазнининг сезиларли ортишига олиб келди – ўртача 45,5% га ва 10-кунга келиб ушбу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 71%ни ташкил қилди (назорат гуруҳига нисбатан тажриба гуруҳида ўртача 57,8%).



1-расм. Ҳайвонлар вазнига дори препаратларининг таъсири. Туғилгандан 40 кун ўтгач тортилган (гр).

Коррекцияловчи препарат сифатида экдистендан фойдаланилганда оксидланиш-фосфорланишнинг барча кўрсаткичлари назорат кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланди – V3 ҳолатда кўрсаткич 93,72, V4 – 15,62, Vdnf – 109,34 нгатО/мин/мг оқсил.



2-расм. Каламушлар жигари митохондриysi суспензиясининг кислород истеъмол қилиш тезлигига дори препаратларининг таъсири (V – нафас тезлиги изолир МХ, V4 – тинч, V3 – фаол АДФ).

Митохондрий суспензиясининг кислород истеъмол қилиш тезлигига ажратувчини стимуллаш таъсири нафас занжирининг қаршилигини тиклашга олиб келди. Нафас назоратининг аҳамияти ҳам назоратга яқин бўлиб, 6 тага тенг бўлди, ҳатто АДФ/О нисбати назорат кўрсаткичидан ортди ва 3,03 ни ташкил қилди. Ингичка ичаклар деворлари ҳолатига Аюстан таъсирининг гистологик тадқиқотларидан олинган натижалар ушбу аъзо морфоструктураси қисман тикланиши ва яхшиланишга мойиллиги юзага келганлигини кўрсатди. Экдистен билан даволашдан кейин барча морфометрик кўрсаткичлар сезиларли яхшиланди.

Шиллиқ қават қалинлиги 1,3, туклар узунлиги 1,7, тукларда эритроцитлар миқдори 1,5 баравар ортди (3-жадвал).

3-жадвал

Сурункали энтерал етишмовчиликда тажрибадаги каламушлар ингичка ичак шиллиқ қавати гистоструктурасининг морфологик кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат	Тажриба (ЭН)	Экдистен	Аюстан
Шиллиқ кават қалинлиги	690±35,0	524,0±25,4***	700,0±28,7^^^	580,0±26,0*°°
Тукчалар узунлиги	491±27,0	304,0±11,3***	507,5±17,8^^^	368±27,0**^°°°
Крипта чуқурлиги	201±7,6	220,0±8,4	201,0±7,6	212,0±6,3
В/К	2,4	1,4	2,5	2,2
Тукчаларни узунлиги бўйича кесмада энтероцитлар миқдори	84,0±4,5	57,0±3,1***	84,0±5,0^^^	63±4,7*°°
-крипталар	36,0±1,0	33,0±0,9*	36,9±0,60^^^	34,0±0,56°°
Тукчаларни ён кесмасида бокалсимон хужайралар миқдори	14,8±0,4	16,0±0,4*	14,8±0,50^^^	13,5±0,4*^^^°
- крипталар	17,9±0,5	19,0±0,9	17,9±05^	16,0±0,8*^°

Изох: * –назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли (* –P<0,05; ** – P<0,01; *** –P<0,001), ^ –тажриба гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли (^ –P<0,05; ^^ –P<0,01; ^^ ^ –P<0,001), ° – экдистен гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сезиларли(° –P<0,05; °° –P<0,01; °°° –P<0,001).

Диссертациянинг «Болаларда сурункали энтерал етишмовчилик мажмуий терапиясида экдистеннинг смарадорлигини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида ичакларнинг сурункали касалликлари бўлган болаларда экдистен билан коррекциялаш самарадорлиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Экдистенни тайинлаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида болалар икки гуруҳга ажратилди. Асосий гуруҳни 30 нафар Ц бўлган, 40 нафар СЭли, ўзгартирилган даволаш шакли олаётган (базис терапия + экдистен) 70 нафар болалар ташкил қилди. Экдистен 14 кун давомида суткасига 1мг/кг дозада

қўлланилди. Ўтказилган терапия самарадорлиги даволашдан кейин ва 6 ойдан сўнг баҳоланди. Назорат гуруҳини базис терапия олган 25 нафар Ц бўлган ҳамда 35 нафар СЭли, жами 60 нафар бола ташкил этди.

Терапия фонида ичак диспепсияси белгиларининг яхшиланиши қорин шиши, ёўлдираши, абдоминал оғриқларнинг камайиши, полифекалия (Ц янгиланган усулда даволанган болалар гуруҳида 3 маротаба кўпроқ), стеаторея, амилорея ва креатореянинг камайиши (Ц янгиланган усулда даволанган болалар гуруҳида 4 маротаба кўпроқ) қайд этилди. СЭли болалар гуруҳида экдистен билан даволаш фонида қорин шиши ва оғриқлар кузатилмади ($P < 0,001$).

Бўй-вазн кўрсаткичлари динамикаси ўрганилганда базис терапия олган болаларда иккала гуруҳда ҳам тана вазни етишмаслиги сақланиб турди. Янгиланган даволаш усулида даволанган беморларнинг иккала гуруҳида ҳам ишончли вазн кўшилиши кузатилди. Кескин кам вазн Цли болаларнинг 20,0% ида аниқланди ва ушбу кўрсаткич даволанишдан кейин 3 баравар камайди (3,0%, $p < 0,01$). Солиштириш гуруҳида эса ушбу кўрсаткич 12,0% дан 8,0% ($> 0,05$) гача камайди. Худди шундай натижалар аввалдан ўртача-оғир даражада тана вазнини етишмаслиги бўлган СЭли болаларда ҳам кузатилди.

4-жадвал

Сурункали энтерал етишмовчиликда болаларда ТВИ кўрсаткичлари динамикаси

Болалар гуруҳлари	Даволанишгача				Даволанишдан 6 ой кейин			
	-2СО– -3СО		-3СО дан наст		-2СО– -3СО		3С–0 дан наст	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ц								
Асосий гуруҳ, n=30	12	40,0	4	13,3	6	20*	1	3,0*
Солиштириш гуруҳи, n=25	10	40,0	3	12,0	8	32,0^	2	8,0^
СЭ								
Асосий гуруҳ, n=40	10	25,0	0	0	4	10,0*	0	0
Солиштириш гуруҳи, n=35	5	14,2	0	0	3	8,5^	0	0

Изох:* –маълумотларнинг даволанишгача ва даволанишдан кейин ишончилиги ($p < 0,01$); ^ –асосий ва солиштириш гуруҳидаги даволанишдан кейинги ишончилик ($p < 0,05$).

Янги даволаш шакли мембранада овқат ҳазм қилиниши кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатди. Бунда иккала гуруҳ болаларида ҳам гликемиянинг ишончли ортиши тасдиқланди ($P < 0,001$).

Базис терапиядан кейин Цли гуруҳ болаларида гликемия миқдорининг ортиб боришга мойиллиги қайд этилди, бироқ уларнинг ишончли ортиши янгиланган усулда даволаш терапияси қўлланилишидан кейин кузатилди ($P < 0,001$). ГТТ кўрсаткичлари – $1,2 \pm 0,04$ ммоль/л, ЛТТ – $1,0 \pm 0,05$ ммоль/л. СЭли болалар гуруҳида янгича даволаш терапиясидан кейин ГТТ нинг ишончли ортиши ($1,4 \pm 0,07$ ммоль/л) ва ЛТТ ($1,2 \pm 0,03$ ммоль/л) қайд этилди

($P < 0,01$). Қон плазмасида аденил нуклеотидлар миқдори текширилганда, энтерал етишмовчиликда базис терапиядан кейин қон плазмасида АТФ миқдорининг ишончли ортиши кузатилмаганлигини таъкидлаш мумкин. Энтерал етишмовчиликда янгича даволаш терапияси фонида ушбу кўрсаткичнинг ишончли ортиши фақат СЭли гуруҳда қайд этилди, бироқ назорат кўрсаткичига етиб бормади ($P < 0,05$).

АДФ ни аниқлашда барча гуруҳ болаларида ушбу кўрсаткичнинг ишончли ортиши кузатилди ($P < 0,05$). Янгича мажмуий даволаш таъсирида АТФ ва АДФ коэффицентлари меъёргача камайди. Анаэроб гликолиз кўрсаткичлари иккала гуруҳ болаларида ҳам ўтказилган базис терапиясидан кейин қон плазмасида сут кислотаси миқдори дастлабки даражада қолганлигини кўрсатди.

5-жадвал

Энтерал етишмовчилик бўлган болалар қон плазмасида аденил нуклеотидлар миқдори динамикаси

нМоль/л	Назорат	СЭ		
		Даволанишгача (n=75)	Базис терапия (6 ойдан сўнг) (n=35)	Янги терапия (6 ойдан сўнг) (n=40)
АТФ	133,3±5,3	116,2±5,4*	128,6±6,2	131,5±5,8
АДФ	20,2±2,1	8,9±1,6***	16,5±2,9^	19,3±4,0^
АТФ/АДФ	6,6	12,9	7,79	6,82
нМоль/л	Назорат	Ц		
		Даволанишгача (n=55)	Базис терапия (6 ойдан сўнг) (n=25)	Янги терапия (6 ойдан сўнг) (n=30)
АТФ	133,3±5,3	118,6±4,5*	124,5±6,1	129,6±5,9
АДФ	20,2±2,1	11,1±2,3**	18,1±2,1^	19,3±3,2^
АТФ/АДФ	6,6	10,7	6,88	6,71

Изох: * –фарқ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли ($* - P < 0,05$; *** – $P < 0,001$), ^ –даволанишгача маълумотлар фарқи сезиларли ишончли ($^ - P < 0,05$), ° –базис терапия гуруҳидаги маълумотлар билан фарқи сезиларли ишончли ($P > 0,05$).

Ушбу кўрсаткичнинг ишончли ортиши ҳатто янгича даволаниш ўтказилгандан кейин ҳам кузатилмади. Базис терапия ва янгиач даволаш усули ўтказилгандан кейин ОВП томонидан ишончли яхшиланиш қайд этилди ($P < 0,001$).

Қон зардобида сут кислотаси миқдори базис терапиядан кейин 2-гуруҳдаги болаларда дастлабки даражасида қолди, Ц – $9,56 \pm 0,8$, СЭда – $9,4 \pm 0,9$ мг%. Базис терапия ва янгиланган терапиядан кейин ОВП томонидан пасайиш кузатилди ($P < 0,001$).

Иқтисодий самарадорлиги. Таклиф этилаётган даволаш схемасининг оптималлаштирилиши ремиссия даврини узайтириш ва шу орқали стационарда даволаниш учун ётқизишлар сонини камайтириш имконини берди. Фитозекдистероид – экдистен олган болалар гуруҳида стационарда даволаниш учун ётқизишлар сони йилига $1,4 \pm 0,02$ мартаба, одатий терапия

олган болалар гуруҳида ушбу кўрсаткич йилига – $2,1 \pm 0,01$ мартабани ташкил қилди.

ХУЛОСА

1. Целиакия ва сурункали энтероклитли беморлар учун АТФ/АДФ нисбатининг ортиши хос бўлиб, бу фосфорланишнинг тезлашиши ва катаболизм реакцияси ривожланиши билан нафас назорати протон градиентининг пасайишини кўрсатади. Энтерал етишмовчилик бўлган болаларда антиоксидант тизим ҳолатини мажмуий баҳолаш липидлар перекисли оксидланиши фаоллигининг ишончли пасайиши билан кечади.

2. Хужайра энергия алмашинуви бузилиши ва овқат ҳазм қилиш ҳолати ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилганда, СЭли беморларда ичакларда сўрилишнинг пасайиши ($-0,41$) ва қон зардобидида сут кислотаси миқдори ўртасида тескари боғлиқлик мавжудлиги аниқланди; Цда мембранада ҳазм бўлиш фаоллиги ва супероксидмутаза кўрсаткичлари орасида тўғри корреляция ($0,36$) қайд этилди.

3. Ўсаётган каламушларда сурункали энтерал етишмовчилик моделида экдистен, аюстанга нисбатан ингичка ичакда оксидланиш-фосфорланиш (V3, V4, Vdnf, АДФ/О ҳолатларида митохондриларни нафас олишни тиклайди) жараёнларини фаоллаштириш, ичакларда ҳазм бўлиш ва сўрилишни стимуллаш йўли билан тана вазнининг 1,5 бараварга ортишига олиб келди.

4. Ўсаётган каламушларда сурункали энтерал етишмовчилик моделида экдистен ингичка ичак шиллиқ қаватида гистоморфологик кўрсаткичларни яхшилади: назорат гуруҳига нисбатан шиллиқ қават қалинлигини 1,3, тукчалар узунлигини 1,6 бараварга оширади, криптилар чуқурлигини 1,4 бараварга камайтиради.

5. Мажмуий базис терапияга экдистеннинг қўшилиши ингичка ичакларда ҳазм қилишнинг барча бўғимларида касаллик симптомлари давомийлигини камайтиради ва уларнинг функциясини тиклайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ МЗ РУз**

ДУСТМУХАМЕДОВА ДИНОРА ХАМИДОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ–2021

Тема диссертациидоктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.1.PhD/Tib52.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: КамиловаАлтинойТурсунбаевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Шамансурова Эльмира Аманулаевна
доктор медицинских наук, профессор
Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «10» августа 2021 г. в «13⁰⁰» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.:/факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №539), (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел.:/факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «19» июля 2021 года.
(реестр протокола рассылки №110 от 19 июля 2021 года).



[Handwritten signature]

А. В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

[Handwritten signature]

К.Н. Хаитов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

[Handwritten signature]

Д. И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хронические заболевания кишечника остаются одной из самых актуальных проблем педиатрии в мире из-за распространенности, тяжести клинических проявлений, побочных эффектов, отсутствия эффективных лекарственных препаратов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... частота различных клинических форм целиакии, приводящих к хронической энтеральной недостаточности, в структуре гастроэнтерологической патологии колеблется от 0,7 до 1,4% ...»². Целиакия и тяжелый постинфекционный энтероколит, характеризующиеся частотой и осложнениями рефрактерных форм, занимают особое место среди кишечных заболеваний, характеризующихся энтеральной недостаточностью, что требует разработки новых подходов к патогенезу этих заболеваний и лечению энтеральной недостаточности.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на выявление роли нарушений энергетического обмена в клетке в течении различных патологических процессов, улучшение ранней диагностики, лечения и профилактики. В качестве модуляторов энергетического обмена интерес представляют исследования по использованию фитостероидов, что отражается, прежде всего, в положительных изменениях функционирования митохондрий. Выявление проявлений митохондриальной дисфункции у детей с хронической энтеральной недостаточностью, определение сравнительной эффективности фитостероидов на показатели окислительного фосфорилирования и состояние слизистой тонкой кишки в модели хронической энтеральной недостаточности и оценка эффективности эрдистена на состояние пищеварения и восстановление клеточной энергетики при изучаемой патологии определяет актуальность данного исследования в области педиатрии.

В то же время в нашей стране проводится широкомасштабная работа, направленная на совершенствование системы здравоохранения и социальной защиты населения, в частности, раннюю диагностику, лечение, профилактику заболеваний у детей и снижение частоты осложнений. В рамках мероприятий по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан "...поставлены важные задачи по внедрению современных методов диагностики и лечения, предоставлению высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрению и развитию телемедицины"³. При выполнении этих задач важно поднять качество медицинских услуг на новый уровень, в том числе укрепить здоровье детей, разработать инновационные методы ранней диагностики заболеваний.

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: №УП – 6610 от 12 ноября

² WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

³ Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения»

2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления сферой здравоохранения», ПП-4887 от 10 октября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП-4891 от 16 декабря «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики V. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В зарубежной литературе имеются единичные исследования описания нарушения перекисного окисления липидов у взрослых пациентов с целиакией, согласно которых окислительный стресс не только связан с целиакией, но может быть важным фактором в патогенезе заболевания (Vesna Stojiljković 2009). Дефицит глутатиона, снижение активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы значительно уменьшает антиоксидантную защиту этих пациентов, что приводит к высокой концентрации в слизистой оболочке перекиси липидов, повышение которых может вызывать прооксидантный сдвиг в энтероцитах, влияя на их пролиферацию, дифференциацию и апоптотические ответы, что является одной из причин развития злокачественных новообразований у нелеченных больных целиакией. Нарушение митохондриальной функции было продемонстрировано при обострении воспалительных заболеваний кишечника (IBD) (Novak E.A., Mollen K.P. 2015) и у мышей, перенесших экспериментальный колит (Han J., Zhao Q. 2016). Имеются сообщения о снижении активности суксинаддегидрогеназы в сыворотке у взрослых пациентов с активной целиакией.

В литературе имеются описания единичных экспериментальных и клинических исследований, освещающие вопросы состояния клеточной энергетики при заболеваниях кишечника. Исследованиями, проведенными Francoise Briet и др. (2003), установлено угнетения комплекса дыхательной цепи у больных с хроническими воспалительными болезнями кишечника при недостаточности питания.

В качестве модуляторов энергетического обмена интерес представляют исследования отечественных исследователей по использованию фитостероидов, выделенных из левзеисофлоровидной и живучки туркестанской на биоэнергетику клеток, характеризующегося прежде всего резкими изменениями функционирования митохондрий при заболеваниях печени (Сыров В.Н., Абдумажидова Ш.У. 2004).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском научно-практическом медицинском центре педиатрии по теме: К-11-006 «Разработка методов диагностики и лечения нарушения клеточной энергетики при энтеральной недостаточности у детей».

Целью исследования является определить значение митохондриальной дисфункции при хронической энтеральной недостаточности у детей, совершенствовать лечение.

Задачи исследования:

Изучить состояние энергетического обмена у детей с хронической энтеральной недостаточностью (целиакия и хронический энтероколит).

Выявить корреляционные взаимосвязи между состоянием и значениями, характеризующими нарушение клеточной энергетики у детей с хронической энтеральной недостаточностью.

Определить эффективность влияния фитоэкдистероидов на показатели окислительного фосфорилирования и гистоструктуру слизистой оболочки тонкой кишки модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс.

Оценить эффективность влияния фитоэкдистероидов на динамику клинических проявлений и состояние пищеварения при целиакии и хроническом энтероколите у детей.

Объектом исследования явились 130 детей с заболеваниями кишечника и 30 практически здоровых детей, наблюдавшиеся в Республиканском научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Предмет исследования: сыворотка венозной крови, фекалии, биоптаты из 12-перстной кишки у растущих крыс, печень растущих крыс.

Методы исследования. Общеклинические, функционально-инструментальные (УЗД, ЭКГ), биохимические (АТФ, АДФ, мочевиная и пировиноградная кислоты, ПОЛ), морфологические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Установлены нарушения окислительного фосфорилирования при хронической энтеральной недостаточности у детей (целиакия и хронический энтероколит), характеризующиеся повышением анаэробного гликолиза, прооксидантной функции, снижением антиоксидантной системы перекисного окисления липидов;

выявлена взаимосвязь между снижением всасывания в тонкой кишке и повышением уровня молочной кислоты в сыворотке крови у детей с целиакией и хроническим энтероколитом;

на модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс доказано разобщение дыхательной цепи в суспензии митохондрий, преимущественно I комплекса и гистоморфологические признаки, указывающие на гиперрегенераторную атрофию слизистой тонкой кишки;

установлено стимулирующее влияние эрдистена на восстановление энергетического баланса в митохондриях и улучшение морфометрических показателей тонкой кишки в модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс;

доказана эффективность эрдистена на динамику клинических проявлений, восстановление пищеварительно-транспортного конвейера у детей с целиакией и хроническим энтероколитом.

Практические результаты исследования:

определены клинические признаки нарушения клеточной энергетики у детей с энтеральной недостаточностью;

установлены наиболее информативные и доступные биохимические маркеры митохондриальной недостаточности при хронических заболеваниях кишечника у детей;

обоснована перспективность применения эрдистена в комплексной терапии целиакии и тяжелых форм хронического энтероколита у детей, позволяющая добиться нивелирования не только клинических проявлений заболевания, но и повышения гидролитическо-транспортной активности тонкой кишки.

Достоверность результатов исследования подтверждена правильностью применения современных методов и подходов в исследовании, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность обследований, адекватность количества пациентов, основанная на клинических, общеклинических, функционально-инструментальных, биохимических, морфологических, статистических данных; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов заключается в том, что получены научные результаты по определению нарушений клеточной энергетики при хронической энтеральной недостаточности. Определена значимость митохондриальной недостаточности на клиническую манифестацию, течение и прогноз хронических заболеваний кишечника у детей. Разработанные обоснованные методы коррекции энергетических нарушений вносят существенный вклад в совершенствовании научных исследований в области педиатрии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят достичь эффективных результатов в своевременном выявлении и коррекции энергетических нарушений у детей с Целиакией и хроническим энтероколитом, что повысит качество лечения, способствует уменьшению инвалидизации и повышению качества жизни данного контингента детей.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования по диагностики и лечения хронических заболеваний кишечника у детей оформлено и утверждено:

методические рекомендации «Характер нарушения клеточной энергетики при хронической энтеральной недостаточности у детей» (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8/94 от 18.03.2019 г.). Данная методическая рекомендация позволила на раннем этапе выявить энергетические нарушения у детей на основе определения характера клеточных нарушений при хронической энтеральной недостаточности и на этой основе добиться безрецидивного течения;

методические рекомендации «Коррекция нарушений энергетического обмена при хронической энтеральной недостаточности у детей» (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8/95 от 18.03.2019 г.). Данная методическая рекомендация позволила своевременно выявить и коррелировать энергетические нарушения при хронической энтеральной недостаточности.

Научные результаты диагностики и лечения хронических заболеваний кишечника у детей внедрены в систему здравоохранения, в том числе в Республиканском специализированном педиатрическом научном медицинском центре Педиатрии, Ташкентском областном многопрофильном детском медицинском центре, Джизакском областном многопрофильном детском медицинском центре (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/91 от 24.04.2019 г.). Внедрение результатов исследования у детей с хроническими заболеваниями кишечника, улучшило качество жизни больных, позволило снизить пребывание пациентов в стационаре на 5,6 койко-дней и удлинить сроки ремиссии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе, 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК РУз, из них 6 в Республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Роль энергетического обмена в патогенезе энтеральной недостаточности и влияние фитостероидов на состояние функциональной активности клеточной энергетике»** анализируются теоретические аспекты современных взглядов на определение клеточной энергетике при хронической энтеральной недостаточности и влияние фитостероидов на состояние функциональной активности клеток на основе данных местной и зарубежной литературы. Проанализированы не изученные стороны энергетического обмена при кишечных заболеваниях, критерии профилактики и лечения нарушений энергетического обмена, влияние фитостероидов на энергетическую активность клеток.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертации подробно описаны материалы, методы исследования и лечение.

Обследовано 130 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, с заболеваниями кишечника. Мальчики составили 45,4%, девочки 54,6%. Из них у 55 (42,4%) диагностирована целиакия, средний возраст составил $7,5 \pm 2,2$ лет, у 75 (57,7%) – хронический энтероколит, сформировавшийся после тяжелых форм ОКИ и сопровождающийся полиферментной недостаточностью, средний возраст $4,3 \pm 1,2$ лет. Средняя продолжительность заболевания у детей с Ц - $4,7 \pm 0,3$ года, при ХЭ составила $2,7 \pm 0,24$ ($P < 0,01$).

Диагноз целиакии верифицировался на основании критериев ESPGHAN (1999).

Диагноз хронического энтероколита выставлялся на основании клинических проявлений заболевания (связь с перенесенным ОКИ, чередования поносов с запорами, вздутие кишечника), снижения нутритивного статуса, исключение других причин, вызывающих данное состояние (целиакия, муковисцидоз, пищевая аллергия).

Оценка физического развития детей с заболеваниями кишечника в динамике наблюдения проводилась по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006).

Для изучения состояния лактазной активности тонкой кишки использовались нагрузочные тесты с лактозой (ЛТТ), функцию тонкокишечного всасывания определяли глюкозотолерантным тестом (ГТТ). За норму считали подъем гликемии в течение часа более 1,1 ммоль/л.

Пировиноградную и молочную кислоты определяли на биохимическом анализаторе «Basis Secomat» (Франция, 2003г). Исследования были проведены в лаборатории ИХРВ (руководитель-профессор Сыров В. Н.)

Определение Аденозинтрифосфата и Аденозиндифосфата проводили хроматографическим методом на газо-жидкостном хроматографе «LKB» (Швеция), с последующим спектрометрированием на СФ «ВЕКМАН». Продукты перекисного окисления липидов определяли методом И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили и V.Yshihara. Определение каталазы и супероксиддисмутазы проводили методом М.А.Королюк (2008 г.). Исследования были проведены в лаборатории РСНПМЦП (руководитель-профессор Арипов А. Н.)

Экспериментальная часть работы была проведена в лаборатории Национального Университета Узбекистана. Для выполнения экспериментальной части работы в опытах были использованы лабораторные белые крысы, которых после появления потомства делили на 2 группы. В первой группе крысам вводили только перорально физиологический раствор (Контроль 1), во второй группе (Контроль 2) у крыс создавали модель энтеральной недостаточности, путем хронического недоедания. На 30-й день крыс с вызванной хронической энтеральной недостаточностью делили на 3 группы. Первой группе в течение 10 дней, т.е. с 30 до 40 день жизни вводили *per os* экдистен в дозе 1 мг/кг, второй группе - аюстан в дозе 1 мг/кг, третья группа получала физ раствор *per os*. Забой крыс проводили на 40-й день постнатальной жизни. В эксперименте исследования проводили на 36 крысах. Измерение параметров окислительного фосфорилирования и скорости дыхания митохондрий производили при помощи полярографа LP-7 (Чехия) с использованием закрытого платинового электрода Кларка. Гистоструктура тонкой кишки крысят проведена на кафедре анатомии с оперативной хирургией ТМА (профессор Сагатов Т.А.).

Для оценки эффективности препарата в комплексном лечении детей с энтеральной недостаточностью сравнивались 2 группы больных: первая группа, включавшая в себя 60 детей (с Ц и с ХЭ), получала базисную терапию (элиминационная диета – безмолочная и безглютеновая у больных с целиакией, панкреатические ферменты, кишечные антисептики по показаниям, биопрепараты, сульфатцинк, витамины и частичное парентеральное питание по показаниям), 70 детей (с Ц и ХЭ) вошли в группу больных, находившихся на модифицированном лечении (базисная терапия + экдистен в дозе 1 мг/кг веса в сутки в течении 14 дней).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, в возрасте от 1 года до 14 лет.

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel – 2010, методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по *t*-критерию Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе «**Клиническая и лабораторная характеристика больных**» диссертации анализируются особенности клинических проявлений и состояние пищеварительной функции, а также нарушения энергетического обмена в зависимости нозологии.

Основным и одним из значимых информативных симптомов, характерных для детей с энтеральной недостаточностью является дефицит массы тела. Сравнительный анализ антропометрических показателей, показал, что тяжелое истощение (БЭНП – белково-энергетическая недостаточность питания) встречался только у детей с Ц (12,7%) ($P < 0,001$). БЭНП средне тяжелой степени наблюдался у 40,0% больных с Ц и 20,0% больных с ХЭ ($P < 0,01$).

Клинические проявления заболевания характеризовались диарейным синдромом, различной степенью нарушения пищеварения, метаболическими нарушениями, подробно описанные ранее и другими исследователями в нашем регионе (Алиева Н.Р. 2018 г.). Среди клинических признаков, связанных с нарушением энергетического обмена у детей с Ц и ХЭ отмечались с различной степенью выраженности признаки с преобладанием частоты встречаемости у детей с Ц: снижение тургора кожи ($p < 0,01$) глухость сердечных тонов ($p < 0,05$).

Таблица 1

Клинические проявления нарушения энергетического обмена у обследованных детей

Клинический признак	Целиакия (n=55)		ХЭ (n=75)		χ^2	P
	абс.	%	Абс	%		
Слабость, быстрая утомляемость.	29	52,7	34	45,3	0,69	>0,05
Снижение тургора и эластичности кожи	39	70,9	34	45,3	8,43	<0,01
Гипотония мышц	46	83,6	59	78,6	0,50	>0,05
Глухость сердечных тонов	31	56,3	29	38,6	4,00	<0,05
Тахикардия	33	60,0	42	56,0	0,21	>0,05
Головные боли	39	70,9	51	68,0	0,13	>0,05

При исследовании содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови у больных Ц и ХЭ выявлено достоверно значимое снижение содержание АТФ. В группе детей с Ц эти значения составили $118,6 \pm 4,53$ нмоль/л, с ХЭ $116,2 \pm 5,4$ нмоль/л, значения контрольной группы – $133,3 \pm 5,3$ нмоль/л ($P < 0,05$). Снижение значений АДФ было еще более значимыми, при Ц составили $11,1 \pm 2,3$ нмоль/л, при ХЭ $8,9 \pm 1,6$ нмоль/л, при норме $20,2 \pm 2,1$ нмоль/л ($P < 0,001$), что свидетельствовало не только о нарушении продукции АДФ, но и транспортных механизмов мембран клеток (Сухоруков В.С. 2008 г.). В группах детей с Ц и ХЭ имело место повышение коэффициента отношения АТФ и АДФ (АТФ/АДФ), соответственно 10,7 при Ц и 12,9 при ХЭ (контроль 6,6).

Изучение активации анаэробных процессов у больных Ц и ХЭ показало, что значения лактата в сыворотке крови имели тенденцию к повышению в обеих группах пациентов: при Ц $10,9 \pm 0,9$ мг%, при ХЭ $10,0 \pm 0,2$ мг% (контроль $9,04 \pm 0,9$ мг%).

Изучение активности состояния перекисного окисления липидов продемонстрировало повышение содержание МДА у детей с Ц и ХЭ соответственно 1,7 и 1,9 раза выше контроля ($P < 0,001$).

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей с целиакией и хроническим энтероколитом

	Ц (n=55)	ХЭ (n=75)	Контроль (n=30)
МДА нмоль/м	$7,8 \pm 0,6^{***}$	$8,7 \pm 1,7^*$	$4,5 \pm 0,36$
ДКЕ/мл	$2,4 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2^{**}$	$2,7 \pm 0,15$
СОДЕд/мл	$12,4 \pm 1,1^{***}$	$10,8 \pm 2,5^{***}$	$27,5 \pm 3,5$
КТМкат/л	$8,3 \pm 0,9^*$	$8,2 \pm 0,6^{**}$	$16,8 \pm 3,2$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных группы Ц незначимы ($P > 0,05$)

ДК был достоверно ниже в группе детей с ХЭ ($1,9 \pm 0,2$ Е/мл), по сравнению с контрольной группой ($P < 0,01$). Показатели антиоксидантной системы (СОД и Каталаза) были также достоверно снижены в обеих группах. ($P < 0,001$). Достоверных различий между группами выявлено не было.

Проведение корреляционных взаимосвязей нарушения клеточного энергообмена и состоянием пищеварения выявили обратную связь между снижением всасывания в кишечнике и уровнем молочной кислоты в сыворотке крови ($-0,41$) у больных с ХЭ; у больных с Ц активность мембранного пищеварения прямо коррелировало со значениями супероксиддисмутазы ($0,36$), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии ацидоза на всасывание при ХЭ, а при Ц снижение тонкокишечного всасывания шло параллельно со снижением антиоксидантных возможностей организма.

В четвертой главе **«Влияние фитоэкдистероидов на состояние комплекса дыхательной цепи –НАДН дегидрогеназы и гистоморфологические показатели слизистой тонкой кишки в модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс (эксперимент)»** диссертации приведены сведения об экспериментальных исследованиях.

Экспериментальные данные показали, что содержание крыс в течение всего срока лактации на безбелковой диете приводит к значительно более низкому весу крысят по сравнению с контрольной группой – практически в 2 раза. Через 10 дней было обнаружено, что вес крысят в опытной группе по-прежнему отличался в среднем на 50% от контрольных значений. В группе животных, находившихся на диете, бедной белками показатели окислительного фосфорилирования были значительно снижены. Скорость потребления кислорода суспензией митохондрий в функциональном состоянии V3 у больных животных была практически в 2 раза меньше, чем у контрольных животных ($64,15$ нгатО/мин/мг белка по сравнению с $121,2$ в контрольной группе). Скорость потребления кислорода в состоянии V4 также была снижена и составляла $13,27$ нгат М/мин/мг белка в группе больных животных, в то время как в контроле скорость равнялась $19,7$ нгатО/мин/мг белка. При добавлении классического разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола было также получено подтверждение разобщения митохондрий – в контрольной группе этот показатель равнялся $123,9$, а в группе больных животных – только $56,07$ нгатО/мин/мг белка. Дыхательный контроль, являющийся показателем функциональной интактности митохондрий, в группе контрольных животных равнялся $6,15$, в то время как в группе больных животных этот показатель был снижен на 20% и составлял $4,8$. Отношение АДФ/О было также снижено и составляло $2,5$ против $2,8$ в контрольной группе.

Результаты морфологического изучения гистоструктуры слизистой оболочки тонкой кишки показали, что у крыс с энтеральной недостаточностью слизистая оболочка была набухшей и инфильтрированной, местами встречались атрофированные клеточные элементы. Толщина слизистой оболочки была в среднем на 25% меньше нормы. Количественные и качественные изменения эпителиальных клеток повлияли на длину ворсинок: она была в 1,6 раза короче показателя контроля. Одновременно с укорочением ворсинки нами прослеживалось достоверное углубление крипт ($P < 0,001$).

Лечение крысят с белковым дефицитом в течение 10 дней препаратом аюстан не имело ярко выраженного терапевтического эффекта, средняя прибавка массы тела в этой группе составила всего 8,7%. В то же время применение в качестве корректирующего препарата экдистена привело к значительному росту массы тела крысят – в среднем на 45,5% - и к 10 дню лечения эта величина составляла 71% от значений в контрольной группе (средняя масса в опытной группе составляла 57,8% от контроля).

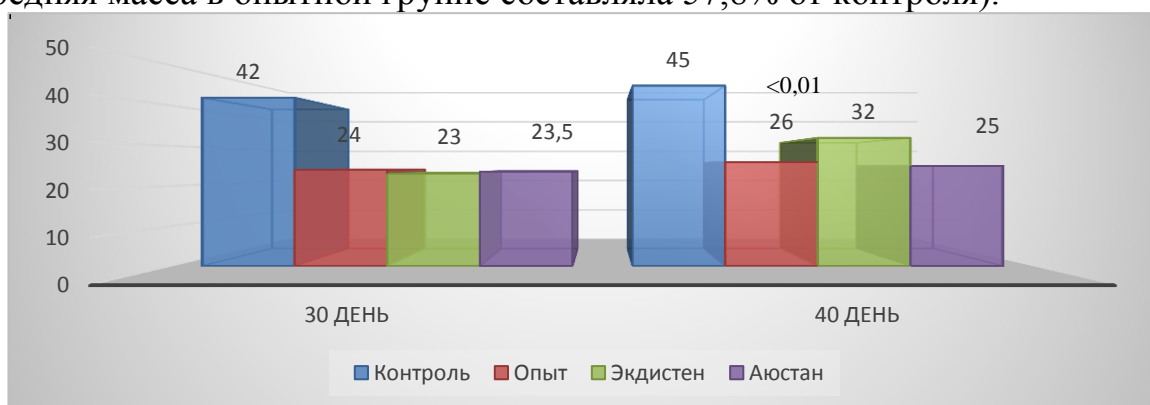


Рис 1. Влияние лекарственных препаратов на вес животных. Взвешивание проводилось на 40 день после рождения (гр).

При использовании в качестве корректирующего препарата экдистена было обнаружено, что практически все показатели окислительного фосфорилирования приближались к контрольным значениям. Так, состояние V_3 имело значение 93,72, V_4 – 15,62, а V_{dnf} – 109,34 нгатО/мин/мг белка. Стимулирующее действие разобщителя на скорость потребления кислорода суспензией митохондрий свидетельствует о восстановлении сопряжения в дыхательной цепи. Значение дыхательного контроля также было близко к контрольному и равнялось 6, а отношение АДФ/О даже несколько превышало контрольное значение и равнялось 3,03.

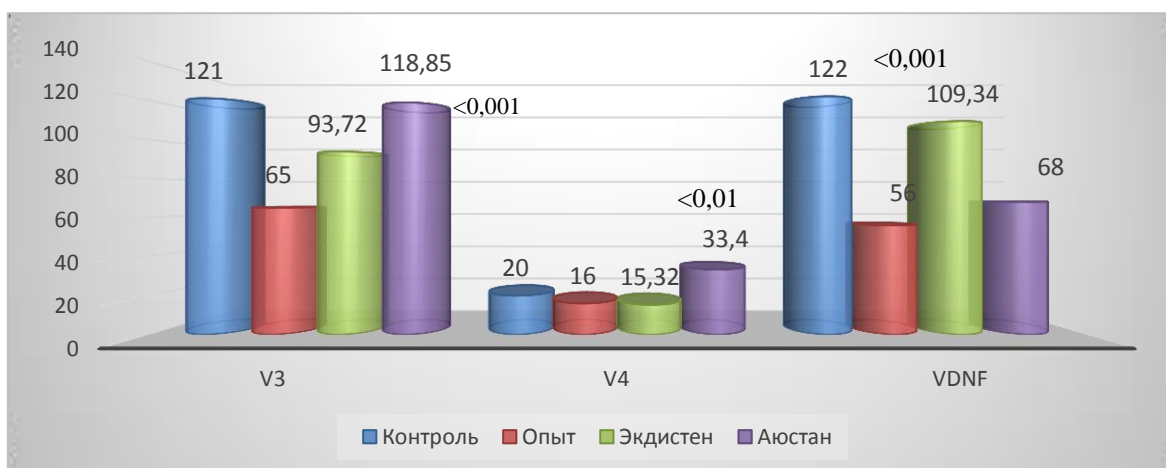


Рис 2. Влияние лекарственных препаратов на скорость потребления кислорода суспензией митохондрий печени крыс (V-скорость дыхания изолир МХ, V4-покой, V3 –актив АДФ)

Результаты гистологического исследования влияния Аюстана на состояние стенок тонкой кишки свидетельствует лишь о частичном восстановлении морфоструктур данного органа и о наличии тенденций к улучшению. После лечение экдистеном все морфометрические показатели достоверно улучшились. Так, толщина слизистой оболочки увеличивалась в 1,3, длина ворсинки в 1,7, количество энтероцитов в ворсинке в 1,5 раза.

Таблица 3

Морфологические показатели гистоструктуры слизистой оболочки тонкой кишки у экспериментальных крыс при хронической энтеральной недостаточности

Показатель	Контроль	Опыт (ЭН)	Экдистен	Аюстан
Толщина слизистой оболочки	690±35,0	524,0±25,4***	700,0±28,7^^^	580,0±26,0*°°
Длина ворсинок	491±27,0	304,0±11,3***	507,5±17,8^^^	368±27,0**^°°°
Глубина крипт	201±7,6	220,0±8,4	201,0±7,6	212,0±6,3
ВК	2,4	1,4	2,5	2,2
Кол-во энтероцитов на продольном срезе –ворсинки	84,0±4,5	57,0±3,1***	84,0±5,0^^^	63±4,7*°°
-крипты	36,0±1,0	33,0±0,9*	36,9±0,60^^^	34,0±0,56°°
Кол-во бокаловидных клеток, на продольномсрезе - в ворсинке	14,8±0,4	16,0±0,4*	14,8±0,50^^^	13,5±0,4*^^^°
- крипты	17,9±0,5	19,0±0,9	17,9±05^	16,0±0,8*^°

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных опытной группы значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,001$), ° - различия относительно данных группы экдистен значимы (° - $P < 0,05$, °° - $P < 0,01$, °°° - $P < 0,001$),

В пятой главе «Оценка эффективности эрдистена в комплексной терапии хронической энтеральной недостаточности детей» диссертации представлены данные об эффективности коррекции эрдистеном детей с хроническими заболеваниями кишечника.

С целью оценки эффективности назначения эрдистена дети были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 70 детей: 30 с Ц, и 40 детей с ХЭ, находившихся на модифицированном лечении (базисная терапия + эрдистен). Эрдистен применен в дозе 1 мг на кг массы в сутки в течении 14 дней. Оценка эффективности проводимой терапии проводилась после лечения и через 6 месяцев. Контрольную группу составили 60 детей: 25 детей с Ц, и 35 детей с ХЭ, получавшие базисную терапию.

На фоне терапии достоверно улучшились признаки кишечной диспепсии, которые выражались в уменьшении вздутия живота, урчания, абдоминальной боли, полифекалии, нормализации полостного и мембранного пищеварения ($p < 0,05$). В группе детей с ХЭ на фоне лечения с применением эрдистена полностью купировались вздутие живота и боли ($P < 0,001$).

Изучение динамики масса-ростовых значений показало, что у детей, получавших базисную терапию (БТ) дефицит массы тела в обеих группах сохранялся. После модифицированного лечения пациенты достоверно прибавляли в массе в обеих группах. Крайне низкая масса тела, которая была констатирована у 20,0% больных с Ц в после лечения отмечалась у детей менее чем в 3 раза (3,0%, $p < 0,01$). Тогда как в группе сравнения этот показатель снизился с 12,0% до 8,0% ($> 0,05$). Такие же результаты были получены у детей с ХЭ с исходным дефицитом массы тела средне-тяжелой степени. Модифицированная терапия положительно влияла на показатели мембранного пищеварения, что подтверждено достоверным повышением прироста гликемии у детей обеих групп ($P < 0,001$).

Таблица 4

Динамика показателей ИМТ у детей с хронической энтеральной недостаточностью

Группы детей	До лечения				После лечения (чз 6 мес)			
	-2СО – -3СО		Ниже -3СО		-2СО – -3СО		Ниже -3СО	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ц								
Основная группа, n=30	12	40,0	4	13,3	6	20*	1	3,0*
Группа сравнения n=25	10	40,0	3	12,0	8	32,0^	2	8,0^
ХЭ								
Основная группа, n=40	10	25,0	0	0	4	10,0*	0	0
Группа сравнения n=35	5	14,2	0	0	3	8,5^	0	0

Примечание: * - достоверность различий данных до и после лечения ($p < 0,01$); ^ - достоверность после лечения между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$)

После базисной терапии в группе детей с Ц отмечалась тенденция к повышению уровня прироста гликемии, но достоверное его повышение наблюдалось только после использования модифицированной терапии ($P < 0,001$). Показатели ГТТ составили $1,2 \pm 0,04$ ммоль/л, ЛТТ $1,0 \pm 0,05$ ммоль/л после модифицированной терапии ($P < 0,01$). В группе детей с ХЭ отмечалось достоверное повышение ГТТ ($1,4 \pm 0,07$ ммоль/л) и ЛТТ ($1,2 \pm 0,03$ ммоль/л) ($P < 0,01$) после модифицированного лечения.

При исследовании содержания адениловых нуклеотидов в плазме крови, необходимо отметить что, после проведения базисной терапии при энтеральной недостаточности достоверного повышения содержания в сыворотке крови АТФ нами не наблюдалось.

Таблица 5

Динамика содержание адениловых нуклеотидов в плазме крови у детей с энтеральной недостаточностью

нМоль/л	Контроль	ХЭ		
		до лечения (n=75)	базисная терапия после лечения через 6 мес (n=35)	модиф терапия после лечения через 6 мес (n=40)
АТФ	133,3±5,3	116,2±5,4*	128,6±6,2	131,5±5,8
АДФ	20,2±2,1	8,9±1,6***	16,5±2,9 [^]	19,3±4,0 [^]
АТФ/АДФ	6,6	12,9	7,79	6,82
нМоль/л	Контроль	Ц		
		до лечения (n=55)	базисная терапия после лечения через 6 мес (n=25)	модиф терапия после лечения через 6 мес (n=30)
АТФ	133,3±5,3	118,6±4,5*	124,5±6,1	129,6±5,9
АДФ	20,2±2,1	11,1±2,3**	18,1±2,1 [^]	19,3±3,2 [^]
АТФ/АДФ	6,6	10,7	6,88	6,71

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), [^] - различия относительно данных группы до лечения значимы ([^] - $P < 0,05$), [°] - различия относительно данных группы базисной терапии незначимы ($P > 0,05$)

На фоне модифицированной терапии энтеральной недостаточности достоверное повышение этого показателя нами прослежено только в группе детей с ХЭ, но до контрольного значения не доходила ($P < 0,05$). При определении же АДФ во всех группах детей наблюдалась достоверное повышение этого показателя ($P < 0,05$). Под действием модифицированного комплексного лечения коэффициент АТФ и АДФ снизился до нормальных цифр.

Показатели анаэробного гликолиза продемонстрировали, что содержание молочной кислоты в сыворотке крови после проведения базисной терапии в обеих группах детей оставалось на исходном уровне. Достоверного повышения данного показателя не наблюдалось даже после проведения модифицированного лечения. После проведения базисной

терапии и после модифицированной терапии зарегистрировано достоверное снижение со стороны ОВП ($P < 0,001$).

Содержание молочной кислоты в сыворотки крови после проведения базисной терапии в обеих группах детей оставалось на исходном уровне, при Ц - $9,56 \pm 0,8$, при ХЭ - $9,4 \pm 0,9$ мг%. Достоверное снижение данного показателя наблюдалось после проведения модифицированного лечения (при Ц - $9,2 \pm 0,2$ и при ХЭ $9,11 \pm 1,8$ мг%). После проведения базисной терапии и после модифицированной терапии зарегистрировано достоверное снижение со стороны ОВП ($P < 0,001$).

Экономическая эффективность предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в удлинении сроков ремиссии, что в свою очередь способствует снижению числа госпитализаций, так если у детей, получавших фитоэкдистероид – экдистен, среднее число госпитализаций составляет $1,4 \pm 0,02$ раз в год, тогда как в группе детей, получавших традиционную схему лечения, этот показатель составляет – $2,1 \pm 0,01$ раз в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для пациентов целиакией и хроническим энтероколитом характерно повышение соотношения АТФ/АДФ, указывающее на ускорение фосфорилирования и снижение протонного градиента дыхательного контроля с развитием реакции катаболизма. Комплексная оценка состояния антиоксидантной системы у детей с энтеральной недостаточностью сопровождается достоверным снижением антиоксидантной активности перекисного окисления липидов.

2. Проведение корреляционных взаимосвязей нарушения клеточного энергообмена и состоянием пищеварения выявили обратную связь между снижением всасывания в кишечнике и уровнем молочной кислоты в сыворотке крови ($-0,41$) у больных с ХЭ; у больных с Ц активность мембранного пищеварения прямо коррелировало со значениями супероксидсмутазы ($0,36$).

3. В модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс экдистен по сравнению с аюстаном приводит к увеличению массы тела в 1,5 раза, стимуляции кишечного пищеварения и всасывания путем активизации процессов окислительного фосфорилирования в тонкой кишке (восстанавливает дыхание митохондрий в состояниях V3, V4, Vdnf, АДФ/О).

4. Экдистен в модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс улучшает гистоморфологические показатели слизистой тонкой кишки: увеличивает толщину слизистой в 1,3 раза, длину ворсинок в 1,6 раза, уменьшает глубину крипт в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

5. Включение в комплекс базисной терапии экдистена уменьшает сроки продолжительности клинических симптомов заболевания и восстанавливает функцию всех звеньев пищеварения в тонкой кишке.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES ATTASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF PEDIATRICS OF THE MN OF THE RU**

DUSTMUKHAMEDOVA DINORA HAMIDOVNA

**IMPORTANCE OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN
WITH CHRONIC ENTERIC INSUFFICIENCY**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2021

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under NoB2017.1.PhD/Tib52.

The doctoral (PhD) dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor

Komilova Altina Tursunbaevna
Doctor of Medicine Sciences, Professor

Official opponents:

Shamansurova Elmira Amanulayevna
Doctor of medical sciences, professor

Khaibullina Zarina Ruslanovna
Doctor of medical sciences

Leading organization:

**Center for the Development of Professional Qualifications
of Medical Workers**

The defence of the dissertation will be held on «10» avgust 2021, at 1^{pm} at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city..Tel./Fax (+99871) 262-33-14)e-mail: mail @.tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No 538).Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14

The abstract of dissertation was distributed on «13» July 2021.
(Registry record No. 110 dated «14» July 2021.)



A.V.Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Docent

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Dotor Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of research work: determine the significance of mitochondrial dysfunction in chronic enteric insufficiency in children, improve treatment.

The object of the research work: there were 130 children with intestinal diseases, of which 55 children with celiac disease, 75 children with chronic enterocolitis. The control group consisted of 30 healthy children.

Scientific novelty of the study is as follows:

violations of oxidative phosphorylation in chronic enteric insufficiency in children (celiac disease and chronic enterocolitis) have been established, characterized by an increase in anaerobic glycolysis, prooxidant function and a decrease in the antioxidant systems of lipid peroxidation;

the relationship between a decrease in absorption in the small intestine and an increase in the level of lactic acid in blood serum in children with celiac disease and chronic enterocolitis was revealed;

on a model of chronic enteric insufficiency in growing rats, the dissociation of the respiratory chain in a suspension of mitochondria, primarily complex I and histomorphological signs indicating hyperregenerative atrophy of the small intestine mucosa was proved;

the stimulating effect of ecdisten on the restoration of the energy balance in mitochondria and the improvement of the morphometric parameters of the small intestine in the model of chronic enteric insufficiency in growing rats was established;

Ecdisten's effectiveness on the dynamics of clinical manifestations, the restoration of the digestive-transport conveyor in children with celiac disease and chronic enterocolitis has been proved.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results of the study on the diagnosis and treatment of chronic intestinal diseases in children formalized and approved:

methodological recommendations "The nature of cellular energy disorder in chronic enteric insufficiency in children". (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8/94 from 18.03.2019). This methodological recommendation made it possible to identify energy disorders in children at an early stage on the basis of determining the nature of cellular abnormalities in chronic enteric failure and on this basis to achieve a relapse-free course;

Methodological recommendations "Correction of energy metabolism disorders in chronic enteric insufficiency in children". (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8/95 of 18.03.2019). This methodological recommendation allowed timely identification and correction of energy disorders in chronic enteric insufficiency.

The scientific results of diagnosis and treatment of chronic intestinal diseases in children were implemented in the health care system, including the Republican Specialized Pediatric Scientific Medical Center of Pediatrics, Tashkent Regional Multidisciplinary Children's Medical Center, and Djizak Regional Multidisciplinary Children's Medical Center (Ministry of Health of Uzbekistan

№8n-d/91 of 24.04.2019). Implementation of the results of the study in children with chronic intestinal diseases, improved the quality of life of patients, allowed to reduce the stay of patients in the hospital by 5.6 bed-days and prolonged remission periods.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions and practical recommendations, a list of used literature. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; Part I)

1. Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Юлдашева Д.Х., Каюмова Х.Т., Абдужаббарова З.М. Некоторые клинико-биохимические параметры при энтеральной недостаточности у детей //Журнал теоретической клинической медицины, 2010- №3.-С.-72-74.(14.00.00., № 3)
2. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Чарышникова О.С. Коррекция нарушений окислительного фосфорилирования в модели хронической энтеральной недостаточности//Журнал теоретической и клинической медицины, 2011- № 4. –С.- 60-62. (14.00.00., № 3)
3. Дустмухамедова Д.Х. Эффективность эрдистена в модели хронической энтеральной недостаточности у растущих крыс//Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». – Ташкент, 2011. - №8. - С.-34-38. (14.00.00.№7)
4. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Бахтиярова Н.А., Дустмухамедова Д.Х., Гайфутдинова Г.Р. Изменение некоторых показателей энергетического обмена при энтеральной недостаточности у детей//Журнал «Педиатрия». - 2012. - №3-4. - С.- 67-70. (14.00.00., № 16)
5. Камилова А.Т., Сагатов Т.А., Дустмухамедова Д.Х. Эрдистен в коррекции морфологических изменений слизистой тонкой кишки в модели энтеральной недостаточности у растущих крыс//Журнал «Педиатрия», 2013.- №3-4.-С.-130-132. (14.00.00., № 16)
6. Камилова А.Т., Хушвактова З.А., Сыров В.Н., Дустмухамедова Д.Х. Характеристика нарушений энергетического обмена и возможности его коррекции при целиакии у детей//Журнал «Педиатр». - С-Петербург, 2013, том IV, выпуск 3,-С.- 47-51. IF-0,826
7. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Гайфутдинова Г.Р. Эффективность энотропной терапии при тяжелых формах белково-энергетической недостаточности у детей//Журнал «Педиатрия», 2014.- № 3-4,-С.-105-109. (14.00.00., № 16)
8. Dustmukhamedova D.Kh., Kamilova A.T. The Characteristic of Energy Metabolism Disorders and Its Correction in Children with Celiac Disease// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(10): 780-783 DOI: 10.5923/j.ajmms.20201010.12

II Бўлим (II часть; Part II)

9. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Дустмухамедова Д.Х. Характер нарушения клеточной энергетики при хронической энтеральной

- недостаточности у детей: Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. - 16с.
10. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Коррекция нарушений энергетического обмена при хронической энтеральной недостаточности у детей: Методические рекомендации. - Ташкент, 2019. –17 с.
 11. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Значение микрофлоры кишечника у детей с различным течением целиакии. //Материалы 11 Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт –Петербург – Гастро - 2009», 2009. - №2-3.- С. 335 – 336.
 12. Умарназарова З.Е., Камилова А.Т., Абдужаббарова З.М., Юлдашева Д.Х., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А. Сравнительная оценка некоторых биохимических показателей у детей с энтеральной недостаточностью. //Материалы 17 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2010. -С-158-159.
 13. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Юлдашева Д.Х., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Каюмова Х.Т. Свободнорадикальное окисление и антирадикальная защита при энтеральной недостаточности у детей// Материалы 17 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, 2010. -С-151-152.
 14. Kamilova A.T., Dustmukhamedova D.H., Bakhtiyarova N.A. Some findings of energy metabolism in children with enteral insufficiency //The tenth Turkish world congress of pediatrics. September 16-17, 2010 Astana, Kazakhstan. - С.161-162.
 15. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Умарназарова З.Е., Юлдашева Д.Х., Каюмова Х.Т. Состояние кишечного всасывания у детей с энтеральной недостаточностью//Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», 2010. -С51-52
 16. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Сагатов Т.А., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Каюмова Х.Т. Состояние слизистой оболочки тонкой кишки у растущих крыс с энтеральной недостаточностью//Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии», 2010. -С52-54.
 17. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Бахтиярова Н.А., Дустмухамедова Д.Х., Юлдашева Д.Х., Каюмова Х.Т. Нарушения клеточной энергетики при энтеральной недостаточности у детей//Сборник материалов 15 конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14-17 февраля. 2011. – С.-366.
 18. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А. Оценка некоторых биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих состояние клеточной энергетики у детей с энтеральной недостаточностью//Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний», 18-19 ноября, 2011. -С.-113.
 19. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А.

- коррекция митохондриальной дисфункции в экспериментальной модели энтеральной недостаточности у растущих крыс// Терапевтический вестник Узбекистана, 2011, №2-3. –С.-185.
20. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Гайфутдинова Г.Р., Каюмова Х.Т. Энтеральная недостаточность у детей: роль нарушения клеточной энергетики. //Журнал «Вопросы детской диетологии», 2012. - том 10,- № 2.-С.-70-71.
21. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Дустмухамедова Д.Х., Бахтиярова Н.А., Гайфутдинова Г.Р., Каюмова Х.Т. Значение нарушения клеточной энергетики при хронической энтеральной недостаточности у детей//Журнал «Вопросы детской диетологии», 2012. -№3, том 10. -С.-23-26.
22. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х., Чарышникова О.С. Correction of the mitochondrial dysfunction in the experimental model of protein-energy insufficiency in the growing rats //21-th United European Gastroenterology week, Berlin, Germany, 2013.
23. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Phytoecdysteroids value in correction of energy metabolism in celiac disease in children//XIII Конгресс педиатров Тюркского мира и стран Евразии «Наш долг – обеспечить право каждого ребенка отметить свой 5-летний день рождения», Киргизстан. 26-28 июня, 2013. –С.-68-69.
24. Камилова А.Т., Левицкая Ю.В., Дустмухамедова Д.Х. Коррекция митохондриальной дисфункции в экспериментальной модели белково-энергетической недостаточности растущих крыс. //Съезд педиатров. Сб. тез.Россия. февраль 2015. –С.-92.
25. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Значение адениловых нуклеотидов и возможности их коррекции при целиакии у детей//Съезд педиатров. Сб. тез.Россия. февраль 2015. –С.-93.
26. Дустмухамедова Д.Х. Сравнительная оценка экидистероид содержащих препаратов в коррекции митохондриальной дисфункции в экспериментальной модели энтеральной недостаточности у растущих крыс//Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент. 2015. –С.- 30.
27. Дустмухамедова Д.Х. Целиакия у детей: пути коррекции нарушений клеточной энергетики //Материалы Республиканской научно-практической конференции Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: Опыт регионов. Ташкент. Ноябрь 2016. -С. -27.
28. Дустмухамедова Д.Х. Phytoecdysteroids in the correction of morphological changes of the intestinal mucosa in the model of enteral insufficiency in the growing rats//Int J Gastroenterol Hepatol Transpl Nutr, 2017. -2(i). -P.- 10-13. (ScopeMed)

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 19 .07.2021 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 2,6. Адади 100. Буюртма № 92

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.