

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АГЗАМОВА ГУЛНАРА СУННАТОВНА

КИМЁВИЙ МОДДАЛАР ТАЪСИРИДА ЖИГАРНИ СУРУНКАЛИ
ШИКАСТЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА
ТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Агзамова Гулнара Суннатовна

Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали

шикастланишининг клиник-патогенетик ва

терапевтик жиҳатлари 3

Агзамова Гулнара Суннатовна

Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты

хронических поражений печени при

воздействии химических веществ..... 27

Agzamova Gulnara Sunnatovna

Clinico-pathogenetic and therapeutic aspects of

chronic liver damage caused by exposure to chemicals 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 53

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АГЗАМОВА ГУЛНАРА СУННАТОВНА

КИМЁВИЙ МОДДАЛАР ТАЪСИРИДА ЖИГАРНИ СУРУНКАЛИ
ШИКАСТЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА
ТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib149 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Расмий оппонентлар:

Хамраев Аброр Асрорович
тиббиёт фанлари доктори

Захидова Машкура Зияматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Потеряева Елена Леонидовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор, (Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2018 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Б.Х.Шагазатова

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (Докторлик диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда ҳар бир мамлакатнинг иқтисодий ривожланишини энг асосий кўрсаткичини кимё саноати эгаллайди. Бугунги кунда инсон саломатлиги учун ишлаб чиқариш ва атроф муҳит ифлосланиши роль ўйнайди¹. Ижтимоий-иқтисодий ривожланишнинг замонавий босқичида оптимал ва хавфсиз меҳнат шароитини таъминловчи восита ва усулларнинг илмий асосланиши ва амалиётга жорий қилиниши касбий ҳамда ишлаб чиқариш билан боғлиқ касалликлар профилактикаси, касб касалликлари патологияси - профилактик ва даволаш тиббиётининг интеграциялашган соҳаси олдида турган асосий масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини баҳолаш профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, кимёвий токсик моддалар ва уларнинг жигарнинг сурункали токсик заҳарланиши билан ўзаро боғлиқлиги ва патогенетик таъсирини, жигарнинг сурункали шикастланиши ва касаллик кечишининг клиник хусусиятларини, токсик моддалар билан узоқ муддатларда мулоқатда бўлган ва ундан кейинги даврларда жигарнинг функционал ҳолатини баҳолашнинг энг ишончли клиник-ташхислаш тизимини асослашдан иборат. Бугунги кунда кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали токсик заҳарланишида беморларнинг периферик қонидаги цитогенетик ўзгаришларни, кимёвий моддалар таъсирида иммунологик кўрсаткичларни, HLA хужайра антигенлари аниқлаш орқали сурункали токсик гепатитга мойилликни, ишлаб чиқариш корхоналарида ишловчиларни скрининг тест ёрдамида касбий касалликларнинг профилактикасига қаратилган соғломлаштирувчи чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш, кимёвий моддалар таъсирида ривожланадиган нуқсонларни эрта аниқлаш ҳамда олдини олишга қаратилган даволаш тизимини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади².

Мамлакатимизнинг тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, ишчилар орасида касбий касалликларнинг асоратларини камайтириш тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «...саноат корхоналари ишчилари орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт бирлашмалари моддий-техник базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ишчилар орасида касбий касалликларни ва

¹Malaguarnera G, Cataudella E, Giordano M, Nunnari G, Chisari G, Malaguarnera Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. World J Gastroenterol. 2012 Jun 14;18(22):2756-66. doi: 10.3748/wjg.v18.22.2756

² Измеров Н.Ф. Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008-2017.// Медицина труда и промышленная экология, №6, 2008. С. 2-9.

кимёвий моддалардан заҳарланишларни олдини олишга...»³ катта эътибор қаратилмоқда. Турли саноат корхоналари ишчилари орасида касб касалликларни ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касбий касалликларни олдини олиш, ногиронликни камайтириш ва ишчиларнинг умрини узайишини таъминлайди.

Ўзбекистон Республикасининг «Аҳолининг санитар эпидемиологик осойишталигини таъминлаш тўғрисида»ги (2015), «Меҳнат муҳофаза қилиш тўғрисида» ги (2016) Қонунлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли, 2012 йил 13 апрелдаги «Эркин саноат минтақаларини тартибга солиш тўғрисида»ги, ПФ-4436-сонли фармонлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴. Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштириш бўйича қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Columbia University (АҚШ); Universidad de Málaga (Испания), Saratov State Medical University (Россия); Kyushu University, University of Tokyo (Япония); University Magdeburg (Германия); Catholic University of Louvain (Белгия), University Hospital Bonn (Германия), Dalian University, Tongji University, Beijing University of Technology, Nanjing Agricultural University (Хитой), University Jahangirnagar (Бангладеш), Autynoma de San Luis Potosi (Мексика), University of Manitoba (Канада); Erasmus University Rotterdam (Голландия); Dalhousie University (Канада) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштириш ва кимёвий омилларнинг салбий таъсирини олишга қаратилган профилактик

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.en.dlut.edu.cn; www.uma.es; www.sgmu.ru; www.kyushu-u.ac.jp; www.hs-magdeburg.de; www.uclouvain.br; www.columbia.edu; www.grid.ac; www.en.tongji.edu.cn; www.english.njau.edu.cn; www.bjut.edu.cn, www.en.csu.edu.cn, www.umanitoba.ca, www.mundus-multic.org/partner/Rome, www.bharathuniv.ac.in, www.njust.edu.cn, www.u-tokyo.ac.jp, www.eng.skku.edu, www.eur.nl, www.dal.ca, www.tma.uz, www.niisgpz.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: жигарнинг сурункали зарарланиши оқибатида гепатокарциномалар ривожланиши исботланган (Catholic University of Louvain (Белгия); асбест билан мулоқотда бўлган, шунингдек иш ҳақи иқтисодий етишмовчилик оқибатида ишлаб чиқариш корхоналари ишчилари орасида иш самарадорлигининг пасайиши асосланган (Dalhousie University (Канада); атроф-муҳитнинг биологик таъсирдан ҳимояланиш чораларини ишлаб чиқилган (International Agency for Research on Cancer (АҚШ); кимёвий саноат ҳудудларида атроф-муҳит ҳавоси кимёвий таркибининг ўзгариши минтақадаги аҳоли саломатлик ҳолатига таъсири ва онкологик касалликларнинг ривожланишидаги хавф омили эканлиги асосланган (Beijing University of Technology (Хитой); турли бўёқлар билан ишлаётган корхоналар ишчиларига кўрғошин таъсирида қон босими ва буйрак фаолиятига таҳликали таъсири асосланган (Central South University (Хитой); турли наркотик ва токсинлар билан мулоқотда бўлган ишчилар жигарининг сурункали зарарланиши, турли жароҳатланишларга олиб келиши исботланган (Kyushu University (Япония), University Manitoba (Канада); турли даражадаги жигарнинг ўткир ва сурункали зарарланиши оқибатида жигарнинг декомпенция даражасини ривожланиши, жигар ва талокнинг қаттиқлашувига олиб келиши исботланган (University Magdeburg (Германия); жисмоний зўриқиш, ортиқча вазн ва семириш ишлаш қобилиятининг пасайиши ва хавф омилларининг ривожланиши, ногиронликка олиб келиши тиббий кўрик натижалари асосида асосланган (Erasmus University Rotterdam (Голландия); кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини баҳолаш (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини баҳолаш ҳамда кимёвий моддалар таъсирини камайтириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: турли кимёвий моддалар билан боғлиқ саноат корхоналари зарарли омилларининг атроф-муҳит объектлари ва инсонлар саломатлик ҳолатига ижобий ва салбий таъсирини асослаш; кимёвий моддалар билан боғлиқ саноат корхоналарида ишчиларини иш шароитлари ва уларнинг хавфли омилларнинг салбий таъсирида келиб чиқадиган касб касалликларини олдини олишга қаратилган механизмларни яратиш тизимини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ушбу касаллик муаммосини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқот иши мазкур масалаларга тизимли ёндошишни характерлайди. Кўплаб олиб борилган тажриба ишлари турли кимёвий гепатотроп моддаларни жигарга кўрсатадиган таъсир механизмининг ўрганишга бағишланган. Кимё саноати ривожланган мамлакатларда заҳарли моддалар таъсирини ўрганишга бағишланган кўплаб ишлар олиб борилмоқда (Hoffman J., Tribig 2006, Malaguarnera G., Lever H., 2011, Cataudella E,

Giordano M et all., 2012, YuS., Tang S., Mayer G., 2015; Laborde A., Tomasina F., Bianchi F. ва бошқ, 2015., Agius, R.M., 2012, LiY., Wang M. 2015, Балан Г.М., Мымренко Т.В. ва бошқ.2006, Бакиров Б.А., Каримов Д.О., 2008, Измеров Н.Ф., 2016, Звягинцева Т.Д., 2016).

Ўзбекистонда жигарнинг диффуз касалликларини юқори тарқалиш ҳолати ўрганилган (Аляви А.Л. 2011, Даминов Т.А. 2011, 2015, 2017, Каримов Х.Я, 2011, Зокирходжаев Ш.Я. 2015; Каримов М.Ш., 2004, Даминова Л.Т., 2017). Илмий маълумотларида кимёвий моддаларнинг захарли таъсири натижасида жигарнинг сурункали зарарланиши билан оғриган беморлар сонини ортиши қайд қилинган (Махмудова Ш.К. 2015, Хамрокулова М.А. 2016, Вахидов А.Я., 2016) Ишлаб чиқаришдаги гепатотроп моддаларни ишчилар саломатлигига таъсирига бағишланган ишлар нисбатан кам. Маҳаллий ва хорижий илмий ишларни ўрганишда инсон организмига турли кимёвий моддалар таъсирини барча қонуниятлари ҳам ўрганилмаганлиги, захарли кимёвий моддаларнинг организмга таъсир этишида юзага келадиган жараёнларга фаол аралашуш усул ва ёндошувлар етарли даражада ишлаб чиқилмаганлиги қайд қилинди.

Шундай қилиб, шу кунгача олиб борилган илмий ишларда инсон организмига физик омиллар ва турли кимёвий моддаларни таъсир этиш қонуниятларини барчаси ўрганилмаган, пестицидлар таъсири натижасида организмда рўй берадиган барча жараёнларга фаол аралашуш усул ва ёндошувлари етарли даражада ишлаб чиқилмаган.

Амалий жиҳатдан нафақат даволаш мақсадида, балки профилактик мақсадда ҳам биокимёвий жараёнларни бузилишининг коррекция қилинишини самарали усуллари патогенетик асосланиши маълум эмас. Бизнинг республикамиз учун хос бўлган гепатотроп таъсирли кимёвий моддалар билан ишловчилар организмига таъсирини ҳисобга олиб борилган маҳаллий тадқиқотлар амалий жиҳатдан мавжуд эмас.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режаси № 01.070070 «Ички касалликлар диагностикаси ва даволаш самарадорлигини янги йўллари (2013-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади зарарли токсик моддалар билан мулоқотда бўлган ишчиларда жигарнинг токсик зарарланиши кечишини ўзаро боғлиқлиги асосида реабилитацион даволаш самарадорлигини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

касалликнинг алоҳида даврларида жигарнинг сурункали зарарланиши ва касаллик кечишининг клиник хусусиятларини баҳолаш;

кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали токсик заҳарланишида беморларнинг периферик қонидаги цитогенетик ўзгаришларни прогностик аҳамиятини баҳолаш;

кимёвий моддалар таъсирида иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришини жигар фаолиятига таъсирини баҳолаш;

HLA ҳужайра антигенлари аниқлаш орқали жигарнинг сурункали токсик заҳарланишга мойилликни баҳолаш;

кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали зарарланиши бўлган беморларда юрак қон томир тизимининг структур-функционал таркибий ҳолатини баҳолаш;

кимёвий токсик моддаларнинг жигарнинг сурункали токсик заҳарланиши билан ўзгара боғлиқлиги ва патогенетик таъсирини баҳолаш;

Ўзбекистонда кимёвий ишлаб чиқариш корхоналарида ишловчиларни скрининг тест ёрдамида касбий касалликларни олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти йирик саноат корхоналарида фаолият кўрсатаётган 800 нафар кимёвий омиллар билан мулоқотда бўлган ишчилар тиббий кўрикдан ўтказилган. Назорат остига 309 нафар касалланган ишчилар, улардан 254 нафари асосий гуруҳга, 55 нафари назорат гуруҳига киритилган. Асосий гуруҳга Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий тадқиқот институти клиникасида даволанган пестицидлар, органик эритмалар, қўрғошин билан мулоқотда бўлган ва унинг таъсирида жигарнинг сурункали зарарланишига дучор бўлган беморлар киритилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида кимёвий моддалар билан заҳарланиш оқибатида ривожланган токсик гепатитларни баҳолашда венотоник ва клиник, биокимёвий, иммунологик, иммуногенетик, цитогенетик кўрсаткичларни аниқлаш учун қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик, иммуногенетик, цитогенетик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

касбий хусусиятга эга жигарнинг сурункали зарарланиши натижасида жигардаги гепатоцитлар алмашинувининг замонавий патогенетик хусусиятлари асосланган;

кимёвий токсик моддалар ва касалликнинг сариқлик белгиларнинг корреляцион боғлиқлиги, жигарнинг сурункали зарарланиш хусусиятларига таъсир қилувчи клиник ҳамда лаборатор кўрсаткичларнинг аҳамияти исботланган;

касбий хусусиятга эга жигарнинг сурункали зарарланиши клиник белгиларга таъсир қилувчи геномларнинг аҳамияти, ташхислаш мезонлари, ривожланиш босқичлари, уларнинг хусусиятлари асосланган;

ишлаб чиқаришдаги кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали зарарланишида периферик қондаги моноклеар қон хужайраларининг цитогенетик ўзгариши исботланган;

ишлаб чиқаришдаги кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали зарарланишида HLA хужайра антигенларининг касаллик даражасига қараб мойиллиги исботланган;

жигарнинг сурункали токсик зарарланишида клиник ва ижтимоий белгиларнинг учраш даражаси, уларнинг ўзаро боғлиқлиги энг ишончли ташхислаш усуллари алоҳида тартибда баҳоланиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

меҳнат шароитларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида касбий зарарли омиллар хусусиятлари асосида касалликни ўз вақтида ташхислаш башоратланган;

кимёвий моддалар таъсирида патологик жараёнларни ривожланиши, уларни дифференциал ёндашувчи клиник белгилар асосланган;

профпатолог-шифокорларга касалликнинг этиологияси, касалликнинг кечиши, касбий экспертиза ўтказиш учун тавсиялар ишлаб чиқилган;

умумий амалиёт шифокори ва бошқа мутахассислар учун бирламчи бўғинда жигарнинг зарарланиши оқибатида ривожланадиган касбий касалликларни динамик кузатиш тизими ишлаб чиқилган;

касбий иш шароити ва зарарли омиллари билан мулоқотда бўлганда ривожланадиган жигар касалликларини олдини олиш ва касалликни адекват даволаш чора-тадбирлари такомиллаштирилган;

зарарли иш шароитида ишловчилар ҳаёт тарзини яхшилаш ва касбий саломатлигини тиклаш, иш шароитини яхшилаш тавсиялари ишлаб чиқилган;

жигарнинг сурункали зарарланиши аҳолининг меҳнатга лаёқатли ёш даврида учраб, уни эрта ташхислаш, самарали даволаш, меҳнатга лаёқатсизлигини вақтида аниқлаш, ишга келмасликни қисқартириш, ногиронликни олдини олиш механизмлари ишлаб чиқилган;

биринчи маротаба саноат корхоналарида ишловчиларни касбий касалликларини олдини олиш учун скрининг тест тизимидан фойдаланилган;

жигар касалликларини даволашда гепатопротекторлардан фойдаланишнинг самарали тартиби асосланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган илмий тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган функционал, иммуногенетик, иммунологик, клиник ва биокимёвий, инструментал ва статистик усуллари қўлланилиши ёрдамида ишлов берилганлиги, кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишнинг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштириш асосида турли усулларни қўлланилгани,

хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти кимёвий моддаларни жигарга кўрсатадиган таъсири натижасида юзага келадиган сурункали жигар зарарланиши кечишини патогенетик механизмларини асослаш ҳисобланади. Клиник функционал тавсиф комплексида олинган иммуногенетик, иммунологик ва цитогенетик текшириш маълумотлари маълум ишлаб чиқариш зарарли омилларига индивидуал мойил бўлган шахсларни ва касалликка мойил бўлганларни аниқлашга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тадқиқот натижалари асосида олинган маълумотлар кимёвий моддалар билан мулоқотда бўлган ишчиларда скрининг тизимини қўллаш билан даврий тиббий кўрикни янада чуқурроқ ўтказиш ва бунда жигарнинг сурункали зарарланиши ривожланишига мойил бўлганларни аниқлаш, шунингдек, жигарида зарарланиши бўлган беморларни аниқлаш жараёнини оптималлаштириш тизими яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: кимёвий моддалар таъсирида жигар сурункали шикастланишининг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Касб касалликларининг ҳолати ва унинг профилактикаси» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 9 октябрдаги 8н-д/199-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма зарарли саноат корхоналарида ишловчилар саломатлик ҳолатига ва жигар фаолиятига таъсир қилувчи омиллар ва уларнинг салбий таъсири оқибатида ривожланадиган жигарнинг сурункали зарарланишини ташхислаш ва олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, корхоналарда касбий касалликларни камайтириш имконини берган;

«Касбий генезга боғлиқ равишда жигарнинг сурункали зарарланишнинг эрта ташхислаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 9 октябрдаги 8н-д/199-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма саноат корхоналарида ишловчилар орасида жигарнинг зарарланишини эрта ташхислаш ва олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш имконини берган;

«Касбий генезга боғлиқ равишда жигарнинг сурункали зарарланишини даволашнинг замонавий ёндашуви» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 9 октябрдаги 8н-д/199-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма турли саноат корхоналарида ишловчилар орасида қайд қилинган сурункали жигар зарарланиши ва токсик гепатитни самарали даволашга замонавий ёндашув тизимини яратиш имконини берган;

Кимёвий моддалар таъсирида сурункали жигар шикастланишининг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштириш самардорлигини ошириш ва касбий касалликларнинг олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институтининг клиник амалиётига, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Республика Давлат санитария эпидемиология назорати маркази амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 16 октябрдаги 8н-з/178-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижалар республика-мизнинг турли зарарли омиллар билан боғлиқ корхоналарида ишловчилар орасида зарарли омиллар таъсирида ривожланадиган сурункали токсик гепатит касаллигини аниқлаш, уни ташхислаш ва даволаш оқибатида ишчилар саломатлигини тиклаш ва меҳнат шароитлари тўғри тақсимланишини ташкиллаштириш, касалликларни эрта аниқлаш ва ногиронликнинг олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 72 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, еттита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 198 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали шикастланишининг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини такомиллаштиришнинг замонавий муаммолари**» деб номланган биринчи бобида келтирилган охириги йилларда чоп этилган адабиётлар шарҳида жигарни сурункали зарарланишини ташхислаш ва даволашга замонавий ёндашувлар таҳлил қилинган, мазкур касалликдаги ривожланишида жигарнинг патогенетик ўрни, маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг

кимёвий моддалар таъсирида жигар сурункали зарарланишини ташҳисоти ва даволашга ёндошувни очиб берувчи адабиёт манбалари шарҳи берилган. Жигар сурункали зарарланишига терапевтик ёндошувга бағишланган маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Жигарни сурункали зарарланиши клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатларини ўрганиш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида объекти, предмети ва тадқиқот усуллари, шунингдек олиб борилган статистик усуллар баён қилинган.

Тадқиқотда зарарли меҳнат шароитида фаолият кўрсатаётган Тошкент лак бўёқ корхонасининг 800 нафар ишчиларни даврий чуқурлаштирилган тиббий кўрикларини олиб бориш ва жигарнинг зарарланиши скрининг текширишлар ўтказилди.

Текширувга 309 нафар кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали шикастланиши мавжуд беморлар жалб этилган бўлиб, улардан 274 нафари асосий гуруҳни, 55 нафари эса назорат(таққослаш) гуруҳини ташкил этди. Ушбу беморларни таснифлаш мезонлар (Л.А.Каценович, 1989) асосида ташхис қўйилган ҳамда улар санитария, гигиена ва касб касалликлар ИТИнинг касб касалликлари Республика шифохонасида стационар ва амбулатор даволанишда бўлган. Барча бемор-35 ёшдан 65 ёшгача бўлган эркеклар, уларнинг ўртача ёши-45,6±5,4 йил. Касбий стажнинг ўртача давомийлиги (анамнез асосида) - 10,8±2,8 йил.

Барча беморлар касаллик тури (формаси) бўйича 4 гуруҳга ажратилган: I гуруҳ- пестицидлар таъсирида ЖСШ (агроном- энтомологлар, тракторчилар, дезинфекторлар, дератизаторлар) 80 нафар бемор; II гуруҳ- кўрғошин таъсирида ЖСШ (аппаратчилар, аккумуляторчилар, линотипистлар, ҳарф терувчилар, кўрғошин эритувчилар) 74 нафар бемор; III гуруҳ- органик эритувчилар таъсирида ЖСШ (бўёқчилар, аппаратчилар, герметизаторчилар) 68 нафар бемор; IV гуруҳ - аралаш турдаги ЖСШ (вирусли гепатит В ёки С билан касалланганлар) 32 нафар бемор. Назорат гуруҳини 55 нафар амалий соғлом эркеклар ташкил этди (ўртача ёши 45,0±4,7 йил).

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида пестицидлар таъсири натижасидаги жигарнинг сурункали зарарланишининг динамикаси ва яқунларини ўрганишда текширилувчиларнинг ишлаб чиқаришда иш фаолиятини яқунлаш муддатлари турлича-5 йилдан 20 йилгача бўлган. Зарарли омиллар билан таъсир яқунланган муддатига кўра текширилувчилар қуйидаги гуруҳларга ажратилган: 1-гуруҳ пестицидларнинг таъсири бартараф қилинганидан кейин 5 йилгача бўлган даврда кузатилганлар - 40 нафар бемор; 2-гуруҳ - 10 йил ўтганидан сўнг кузатилган беморлар - 42 нафар; 3-гуруҳ - 20 йил бўлган беморлар-38 нафар. Асосий вазифаларни бажариш мақсадида клиник-лаборатор ва инструментал текширув усуллари қўлланилган. Беморлар сўраб-суриштириш, кўрик ва физикал текширувлар ёрдамида тўлиқ клиник текширувдан ўтказилган. Қизилўнгач веналарининг

варикоз кенгайишини аниқлаш ҳамда ошқозон ва 12 бармоқли ичак яра касаллигини истисно қилиш мақсадида барча беморларга эзофагогастроуденоскопия ўтказилган. Аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартаминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза (ИФ), гаммаглутамилтрансфераза (ГТТП), билирубин ва унинг фракциялари миқдори, тимол синамаси даражаси, умумий оксил, сукцинатдегидогеназа (СДГ), глутаматдегидрогеназа (ГДГ) фаоллигини аниқлаш каби жигарнинг функционал ҳолатини кўрсатиб берувчи биокимёвий текширувлар бажарилган. Барча беморлар жигар ва талоқ УТТ, 25 нафар беморга жигарнинг компьютер томографияси ўтказилган.

Ташхис касбий анамнез, меҳнат шароитларининг санитар-гигиеник таъсирномаси, махсус (специфик) клиник-лаборатор текширувлар, шунингдек, замонавий инструментал текшириш усуллари ва ПЗР реакцияси орқали вирусли гепатитларнинг маркерларини аниқлаш йўли билан қўйилган.

Даволаш турига кўра беморлар қуйидаги 2 гуруҳга ажратилган: I гуруҳ- одатий терапия олувчи беморлар (34 нафар); II гуруҳ- УДХК гепатопротектори билан комплекс равишда одатий терапия олувчи беморлар. Инструментал ташхисот «АЛОКА-SSD 630» ускунаси ёрдамида жигар ва билиар трактни ультратовуш текширувдан ўтказишни ўз ичига олган. Жигар тўқималарида фиброз аломатларини аниқлаш мақсадида зичликни ўлчаш билан компьютер томографияси ўтказилган. Эхокардиография 108 нафар беморга умумий усуллар билан ўтказилган. Барча беморларда умумий усуллар бўйича гемограмма, жигарнинг зардоб маркерлари кўрсаткичлари, аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансферазалар, ишқорий фосфатаза (ИФ), γ -глутамилтранс-пептидаза фаоллиги, умумий билирубин ва унинг фракциялари, умумий оксил ва унинг фракциялари миқдори, холестерин (ХС), глюкоза, лактатдегидрогеназа, сорбитолдегидрогеназа, церуллоплазмин ва мис кўрсаткичлари аниқланган. Бунинг учун барча беморларда лейкоцитлар сони, лимфоцитларнинг фоиз ва абсолют миқдори, шунингдек, нейтрофиллар ва лимфоцитлар (НФ/Л) нисбати аниқланди.

Лейкоцитлар миграцияси тўхташ реакциясини модификацияланган варианти ёрдамида қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: периферик қонга лейкоцитларнинг спонтан миграцияси (ПҚЛСМ); иммунитетнинг Т-тизим функционал ҳолати; қонга лейкоцитларни кучайтирувчи ёки сустлаштириувчи миграция омиллари (ЛМКО ва ЛМСО), бу КонА-индицирланган лимфокинларни ажралиб чиқиши билан баҳоланади, яъни митогенни икки дозасини қўллаш ёрдамида аниқланади (2,5 мкг/мл-КонА-1 ва 10 мкг/мл –КонА-2); қондаги лейкоцитлар миграциясига таъсир этувчи фаол зардоб омиллари (миграцияни сусайтирувчи зардоб омиллари-МСЗО; миграцияни тезлаштирувчи зардоб омиллари-МТЗО).

А.Алексеев усулида (1963) *in vitro*–жигар тўқималарнинг аутоантигенларга нисбатан сенсibiliзацияси (ЖТАС) ўрганилган. Бунда биз миграция индексини (МИ) ва миграция индексини йўқолиши (МИЙ)

аниқладик. Назорат ўрнидаги меърий кўрсаткич сифатида ЎзрФАга қаршли иммунология институти материалларидан фойдаландик.

Беморларнинг периферик қони моноклеарларида цитогенетик таҳлил: Метафазли пластинкали препаратларни олиш мақсадида барча текширилувчилардан 2 мл ҳажмда веноз қон олиниб, сўнгра таркибида фитогемаглютинин (ФГА) ва йирик шохли мол зардобини сақловчи 199 озуқа муҳитига (6 мл) экилган. Културани ўстириш 72 соат ичида 37°Сда термостатда олиб борилган. Экмаларнинг ўсиши ниҳоясига етишига 2 соат қолганида хужайралар аралашмаси мавжуд идишларга митозни тўхтатиш мақсадида колхицин қўшилган. Хужайралар гипотонизацияси ва фиксациясидан сўнг метафазли пластинкали препаратлар тайёрланган ҳамда Гимза- Романовский усули ёрдамида бўёқланган. Хромосомалар таҳлили «Leica» микроскопи ёрдамида ўтказилган.

Ўрганилаётган препаратларнинг цитостатик самарасига баҳо бериш учун ФГА (И-ФГА) рағбатлантириш (стимуляция) индекси $I\text{-}ФГА = M : 100$ формуласидан фойдаланилган, бунда М-митоз йўли билан бўлинаётган хужайралар сони, 100-хужайраларнинг умумий миқдори.

Текширувнинг иммуногенетик усули: барчада қон олиш бир мартаба ўтказилган. ННЛА- антигенлар идентификацияси микролимфоцитотоксик тест ёрдамида амалга оширилган, бунда Санкт-Петербург гематология ва қон қуйиш ИТИ қошидаги иммунологик типлаш (турлаш) Республика марказидан олинган антизардоб қўлланилган. Қон эрталаб 5,0 мл ҳажмда тирсак венасидан олинган. Гистологик тўғри келиш антигенлари аниқланганда «батарея усули»дан фойдаланилган, яъни, ҳар бир антиген камида 2-8 зардоблар билан аниқланган.

Тадқиқот ишларига ВИЧ/ОИТС, онкологик касалликлари, қандли диабет, алкоголизм, гижжалар билан зарарланганлар ва ОИТ билан касалланган жалб қилинмаган.

Клиник тадқиқотлар ва лаборатор текширишлар натижаларнинг статистик текширишда персонал компьютерларда MSExcel электрон жадваллари ва Statistica for Windowsv.6,0 дастурлари асосида амалга оширилди. Умумқабул қилинган вариацион статистика методлари қўлланилиб, Стъудент мезони бўйича тафовутларнинг ишончилигига баҳо берилди.

Диссертациянинг **«Кимёвий моддалар таъсирида жигар сурункали зарарланишининг клиник кечиши хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида зарарли омилларга боғлиқ, касбий генезли жигарнинг сурункали зарарланиши клиникасини ўрганиш натижалари муқкамал баён қилинган:

Ишлаб чиқаришнинг зарарли омиллари таъсири натижасида беморларда қуйидаги шикоятлар кузатилган: диспептик ўзгаришлар (86%), ўнг қовурға остидаги (75,6%), эпигастрал соҳада (37,2%), астено-невротик характердаги (80%), юрак соҳасидаги (16,5%) оғриқлар.

Текширилган шахсларда ЖСЗ симптоматикаси I гуруҳидаги беморлар чуқур таҳлили пестицидлар ва уларнинг бирикмаларини турли асаб, овқат

ҳазм қилиш аъзолари, юрак қон-томир тизим и аъзоларига таъсири политроплигини тасдиқлади. Тўртта гуруҳдаги беморларда углевод-энергетик, липид, оксил ва пигмент алмашинувининг баъзи биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши кузатилди. Аммо, асосий биокимёвий кўрсаткичлар, I гуруҳда 2 баробар ўзгариши, IV гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 3,5 баробар манфий динамикада ўзгариши кузатилди. Олинган натижаларнинг гуруҳлар бўйича қиёсий таҳлили I ва IV гуруҳ беморларида цитолитик ва холестатик синдромлар яққол намоён бўлди. Шундай қилиб, ушбу гуруҳларда беморларни комплекс текширув натижасида уларнинг клиник кўринишида қатор ўзига хосликни: касалликнинг аста-секин ривожланиши, диспептик шикоятлар билан бошланиши, билиар тракт дискенезияси ҳисобига билиар синдром кўшилиши, жигар ўлчамининг мўътадил катталаниши ва функционал ҳолатининг бузилишини аниқлаш имконини берди.

Қўрғошин ва бензол билан заҳарланишда жигар ўзгариши интоксикациянинг асосий белгилари билан бирга кечади ҳамда умумий клиник намоён бўлишида кейинги режада кўрилади. Токсик ишлаб чиқариш агентлари, пестицидлар сурункали таъсирида жигар фаолияти бузилиши одатда клиник симптоматикада етакчи, асосий ҳисобланади. Вирус инфекцияси қўшилганда клиник белгиларни оғирлаштиради.

Тадқиқот натижасида сурункали жигар зарарланиши билан хасталанган беморларни динамик кузатуви таҳлили касалликнинг қуйидаги кечиш ва оқибат вариантларини ажратиш имконини берди; 98 (82%) нафарида жараён барқарорлашди; ЖСЗ 15(13%) нафар беморда жигардаги патологик жараённинг жадаллашуви, хусусан, узок муддат зарарли ишлаб чиқариш омиллари таъсирида бўлганлар ҳамда 2(1,5%) нафар бемор гепатитнинг циррозга трансформацияси аниқланган.

Диссертациянинг «**Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали зарарланишини иммунологик, цитогенетик, иммуногенетик зарарланиш механизмлари**» деб номланган тўртинчи бобда беморларнинг касбий стажи давомийлигини касаллик шаклига боғлиқлигининг таҳлили, касаллик иммунологик профилини ўрганиш маълумотлари, генлар полиморфизми, хромасома абберацияси маълумотлари таҳлил қилинган.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси иммунология институти ходимлари олиб борган тадқиқот натижаларига кўра пестицидлар билан боғлиқ бўлган касб эгалари ёки бевосита шу модда билан мулоқатда бўлувчи шахсларда пестицидлар таъсири натижасида иккиламчи иммун етишмовчилик ҳолати қайд этилади. Фосфорорганик гуруҳига кирувчи пестицидлар билан қисқа вақт мулоқатда бўлиш Т-хелперлар, Т-супрессорлар миқдорини камайишига, шунингдек, лимфоцитларнинг функционал фаоллигини кескин пасайиши билан кечувчи ўткир иммун етишмовчилик ривожланишига олиб келади.

Фаолияти давомида хлор ва фосфорорганик моддалар билан мулоқатда бўлувчи шахсларда эса иммунитетнинг пасайиши, шунингдек, кўп даражада

T-лимфоцитларни ва кам даражада B-лимфоцитларни функционал фаоллиги ва миқдорини камайиши билан намоён бўлади. Шу билан бир қаторда ишлаб чиқаришда мавжуд бўлган бошқа кимёвий моддалар билан захарланишни иммун тизимга кўрсатадиган таъсири ҳали охиригача тўлиқ ўрганилмаган. Шунинг учун бизлар олиб борган тадқиқот ишларимизнинг асосий мақсади беморларни органик эритмалар, пестицидлар ва кўрғошин билан захарлангандан сўнг иммунитетнинг T-тизим функционал ҳолатига кўрсатадиган таъсирини ўрганиш ҳисобланади.

I гуруҳ беморларида пестицидлар таъсирида T-хужайра иммунитетига таъсир қилувчи лейкоцитларга таъсир қилувчи КонА-индуцирланган лимфокинлар ишлаб чиқарилиши ФУМЛ синтези билан боғлиқ бўлган, ФСМЛ синтези эса меъёрий қийматларга эга бўлган. ФУМ/ФСМ ФУМ/ФСМ нисбати 0,47 гача камайган. Бу эса ФУМЛ синтезловчи хужайралар, яъни T-хелперлар функционал фаоллигини кўрсатади. Бу иммунопролифератив жараёнлар учун хос *In vitro* шароитда АПТ га сенсibiliзация 81,8% ҳолларда аниқланган.

II гуруҳда кўрғошин таъсири остидаги беморларда фарқли равишда биринчи гуруҳда пестицидлар таъсирида сенсibiliзация учраш тезлиги ва унинг намоён бўлиш даражаси озроқ кам бўлган. Бу гуруҳда бирикмалари таъсири остидаги беморларда T-хужайра иммунитетини хелперлар звеноси кескинроқ намоён бўлган. ФУМ/ФСМ нинг 0,61 га камайиши бундан далолат беради. АгП га сенсibiliзациянинг юқори учраш тезлиги ҳамда намоён бўлиш даражаси организмда яллиғланиш жараёни кечиши ва жигар фаолияти бузилишидан далолат ФУМ/ФСМ Бу беморларни клиник кузатуви вақтида исботланган. III гуруҳда СМЛПК ўртача кўрсаткичи $48,3 \pm 3,41$ га ва назорат гуруҳида $55,3 \pm 1,35$ га тенг бўлган. 66% беморларда зардоб цитокинларининг фаоллиги ошиши билан иммунологик мувозанат бузилган. Цитокинлар фаоллигининг ўртача кўрсаткичи назорат гуруҳидан фарқ қилмаган, 33,4%да меъёрий чегарадан чиқмаган. СФУМ фаоллиги 22,2%да, СФСМ фаоллиги эса 44,4% ҳолларда аниқланган.

КонА-индуцирланган ФУМЛ хелпер лимфокинлари (МИ $0,71 \pm 0,02$ га тенглигида 29%, МИ $0,56 \pm 0,04$ га тенглигида назоратга нисбатан 44%ни ташкил қилди) ва супрессор ФСМЛ (МИ $1,12 \pm 0,03$ га тенглигида 12% ни ташкил қилди)нинг ишончли камайиши аниқланди.

ФЗМ/ФСМ нисбати 2,42 га тенглиги ФСМЛ ишлаб чиқарувчи супрессорлар функционал фаоллигининг яна ҳам секинлашишидан далолат берди, бу эса аутоиммун жараёнлар ривожланишига хос.

In vitro шароитда органик эритувчилар билан боғлиқ беморлар сенсibiliзациясини текшириш кўрсатишича, уларнинг 100% ида 88,8% ида АПТ га нисбатан сенсibiliзация аниқланган. Лейкоцитларнинг МИ даражаси бундан далолат беради (МИ мос равишда $0,60 \pm 0,03$), назорат гуруҳида эса $1,12 \pm 0,03$ га тенг. Кимёвий моддалар ва уларнинг метаболитлари гепатоцитларга бевосита ва билвосита захарли таъсир кўрсатади, шунингдек, T-лимфоцитларнинг цитотоксик фаоллаштирилишини чақиради.

HLA типлашни ўрганиш жигар сурункали зарарланишида A локусда A2 антигенлари (36,5%, G=0,203) ва A25 (33,8%, G=0,186) аниқланади. B локусда энг тарқалган HLA-антигенлари B22 (18,9%, G=0,099), B8 (24,3%, G=0,199), B16 (17,6%, G=0,02). Иммуногенетикада статистик аҳамиятини аниқлашда ўзига хослиги тез учрайдиган антигенлар доим ҳам гаплотипограмма структурасида ишончли аҳамиятга эга эмас. Бирок гаплотипларнинг учраш тезлигини қиёсий таҳлил қилганда беморлар ва назорат гуруҳида маркер антигенларни тутувчи гаплотиплар назоратга нисбатан ишончли кўп учраши қонунияти аниқланди. Хусусан, беморлар текширилган гуруҳида A2/B8, A2/B15, A25/B22 HLA-гаплотиплари гепатотроп таъсирли кимёвий моддалар билан ишлаганда дастлабки тиббий кўриқлар вақтида касбий танлаш учун фойдаланиши мумкин. Сурункали жигар зарарланиши беморларда иммуногенетик текширувлар HLA фенотип генетик маркерларини аниқлаш имконини берди, бу эса касалликни башорати ва шахсий профилактикаси учун асос бўлади.

1-жадвал

Заҳарли гепатит беморлари лимфоцитларида хромосомаларнинг абберация сони

Беморлар гуруҳи	Текширилганлар сони		
	Метафазлар	Абберант метафаза	абберациялар, %
1 гуруҳ ХПП + кўрғошин, n=35	700	35	9,4±1,2*** (66)
2 гуруҳ ПП+ пестицид, n=35	1500	60	4,4±0,5***^^ (66)
3 гуруҳ: соғлом, n=50	1000	12	1,6±0,4 (16)

Изоҳ: * - фарқлар соғлом гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (***) - P<0,001),
^ - фарқлар 2 гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^^) - P<0,001)

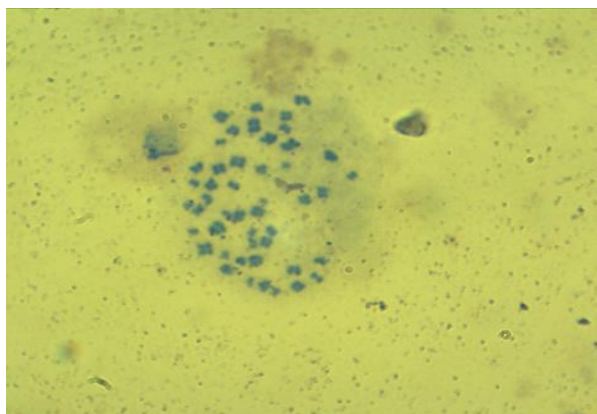
Ушбу беморлар қон намуналарини цитогенетик таҳлилида (1-жадвал) хромосомалар абберация сони соғлом кишиларга нисбатан 5,9 марта ортиши аниқланди. Абберациянинг барча типлари ўртасида энг кўп хромосомалар делецияси аниқланди, номахсус моносомия ва тросомияси ташкил этди, шунингдек хромосоманинг бўялмайдиган соҳаси ҳисобланган ДМХ ва геплар ҳам ташкил этди. Улар ҳар икки хроматидда узилган ёки бўлинган кўринишда мавжуд бўлиб, агар геплар хромосоманинг битта нуқтасида икки марта учраса, хромосома синган деб ҳисобланади. Бизлар томонимиздан аниқланган абберацияларда энг кўп қуйидаги хромосома гуруҳлар делецияси учради А (1-3 жуфтликда), С (6-12 жуфтликда), D (13-15 жуфтликда), E (16-18-жуфтликда) ва турли катталиқдаги парчалар, дицентрик хромосомалар, қўшилиб кетган кўринишдаги фрагментлар. Барча беморларни клиник текширилганда кариотипнинг фон тавсиф қайд қилинди. Уларда геномнинг турғунсизлиги ва периферик қон мононуклеарларида хромосомалар абберациясининг юқори сони мавжудлиги аниқланди. (2-жадвал).

Лимфоцитларда хромосомалар аберрациясининг тури ва сони

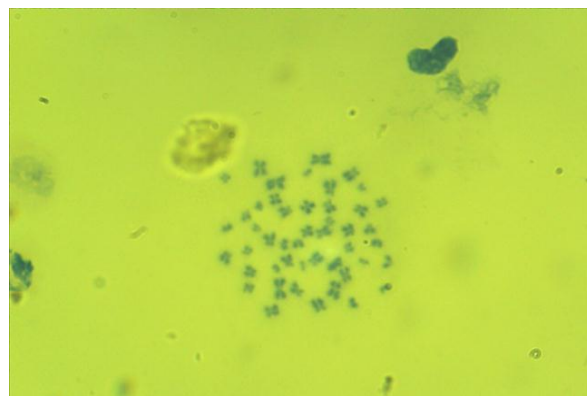
Текширилган гуруҳи	Аберрациялар тури, %				Геплар, %
	делециялар	гипер-, диплоидия ва полиплоидия	транслокация	иккиламчи кичик хромосомалар	
1 гуруҳ, қўрғошин, n=35	3,14±0,65**	2,14±0,54*	0,57±0,28*	1,0±0,37**	2,57±0,59***
2 гуруҳ, пестицидлар n=35	1,05±0,24	0,88±0,22	0,17±0,10	0,7±0,20**	1,52±0,29***
3 гуруҳ, n=50, соғлом	1,0±0,22	0,1±0,07	0	0	0

Изоҳ: * - фарқлар соғлом гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - P<0.05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

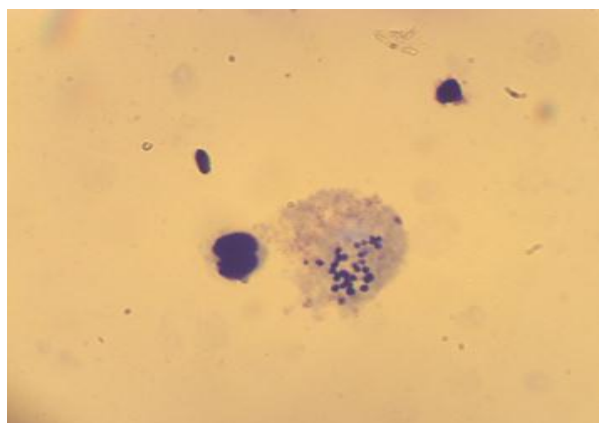
Цитогенетик ўзгаришлар полиплоид, гиперанеуплоид хужайралар ва нодифференциялашган транслокацияли якка хужайралар кўринишида намоён бўлди, шунингдек, кўш кичик хромосомалар ва делециялар ҳам аниқланди. (1,2,3,4 расмлар).



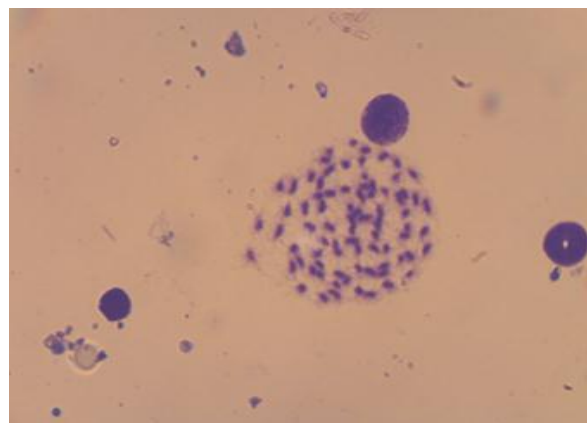
1-Расм. Меърий кариотип хужайраси



2-Расм. Гипернеуплоидная клетка метафаза



3-Расм. Хроматин конденсация (қўрғошин таъсирида)



4-Расм. Полиплоидия хромосомлар катталашини, гаплоид жамламанинг 23 хромосомсига тенг (пестицид таъсирида хромосомлар сонини бузилишида)

Цитогенетик тадқиқотларда шу нарса аниқландики, ҳар бир беморда хромосома даражасида муҳим комбинацион бузилишлар мавжуд (3-жадвал).

3-жадвал

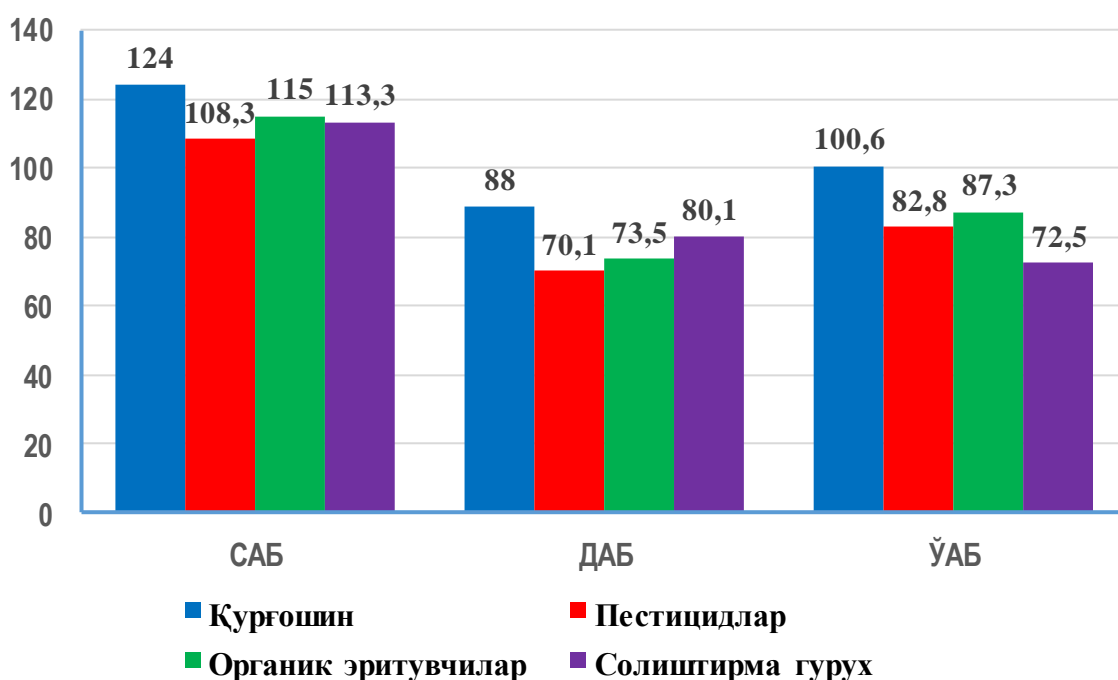
Алоҳида хромосомаларда абберация сони

хромосомалар/ гурух	таркибий бузилиши, %	Анеуплоидия, йўқолиш, %
4	34,8	26,7
17	21,7	13,3
5	21,7	13,3
13	21,7	6,7
16	4,4	—
3	—	13,3
6÷12	—	13,3
19/20	—	20,0
22/21	—	13,3
1	—	6,7

Умумий ва хромосома бузилишлар билан бир қаторда хромосомалар абберацияси комбинациясининг индивидуаллиги, касалликнинг ҳар хил турларида ва ва ҳар бир беморда турлича бўлиши бошқа илмий иш олиб борган олимлар томонидан ҳам тасдиқланган.

Периферик қондаги лимфоцитлар хромосомасининг бузилишини таҳлил қилиш ҳар бир индивидда жигарнинг сурункали зарарланиши ривожланиш ҳавфини аниқлаш учун клиникагача ривожланиш босқичида имконият беради. Агарда маълум бўлган махсус цитогенетик маркер аниқланса, ривожланиб бўлган ёки энди ривожланаётган жараённи эрта аниқлаш амалга оширилади. Махсус ва номахсус хромосома бузилишлари биргаликда таъсир этиши билан ушбу усул касалликни якуни ва кечишини башорат қилиш имконини беради. Соматик ҳужайраларда махсус ва номахсус хромосомалар ва геном бузилишларнинг биргаликда ўрганиш шуни кўрсатдики ушбу ҳолат организмда патологик жараёнлар мавжудлигини юқори даражада аниқлаш имконини беради ва буни касалликнинг жуда эрта вақтларидаёқ аниқлаш мумкин, бундан ташқари касалликни интенсивлигини, босқичини характерини ва жойлашган ўрнини аниқлаш имкони ҳам мавжуд бўлади. Бу каби тадқиқотларни ўтказиш бирламчи цитогенетик бузилишларни модефикациялаш ва уларни кейинчалик юзага чиқадиган клиник белгиларни ривожланиши билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш имконини беради. Жигарнинг сурункали зарарланишини ривожланиш ҳавфини белгиловчи маълум бўлган, аниқланган ва янги ишлаб чиқилган цитогенетик мезонлар таҳлилин тизимлаштириш ҳамда ушбу мезонлар асосида ташхис, башорат ва профилактик принципларни ишлаб чиқиш шубҳасиз муҳим аҳамиятини сақлаб қолади.

Диссертациянинг «Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали зарарланиши бўлган беморларда узок йиллик меҳнат стажи шароитида юрак қон томир тизимини структур-функционал ҳолати» деб номланган бешинчи бобида юрак қон томир структур-функционал ҳолатини баҳолаш ўзгаришларининг натижалари, АБ, ЮҚЧ ва ЭхоКГ текширувлари киритилган. Шу нарса аниқландики, САБ ва ДАБнинг ўртача катталиклари тадқиқот гуруҳида меъёр даражасида бўлсада, кўрғошин гуруҳида АБ кўрсаткичи меъёрдан юқори натижани кўрсатди, бу ҳолат назорат гуруҳи (НГ қайд қилинди) (САБ учун $P < 0,05$ ва ДАБ ҳамда ГАБ учун эса $P < 0,001$). Пестицидлар ва органик эритувчилар гуруҳларида АБ НГга хос бўлган кўрсаткичлар билан таққосланди. Тадқиқотда иштирок этган барча гуруҳларда ЮҚС, назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлади ($P < 0,05$ – кўрғошин ва пестицидлар гуруҳи учун ва органик эритмалар гуруҳи учун $P < 0,01$) (5расм).



5-расм. Заҳарли агент турига боғлиқ ҳолда касбий ЖСЗ кузатиладиган шахсларда АБ кўрсаткичи

Доплерография Те1 индексини ҳисоблаш жараёнида қоринчалар миокардини функционал қобилиятини баҳолашга имкон беради. Бу клапанлар ёпилиш даври давомийликни йиғиндисини (ИРФ ва ИЗД) ҳайдаш даври давомийлигига нисбати билан характерланувчи кўрсаткичлардир. Бизнинг тадқиқотларимизда ЧҚда ҳам ЎҚда ҳам миокарднинг сусайиши ва кучайиш функционал қобилиятини ишончли камайиши қайд этилди, бу эса Те1 индексини ортиши билан намоён бўлиб, бундай ҳолат кимёвий агентлар билан касбий мулоқатда бўлган барча шахсларда кузатилди. Пестицидлар билан мулоқатда бўлувчи шахсларда ЧБ ҳажмини ортиши ва зардоб аланинаминотрансфераза фаоллигини ортиши ўртасида ишончли боғлиқлик борлиги аниқланди (ЧБли –ўртача ижобий боғланиш- $P < 0,05$) ва периферик

веноз қондаги умумий билирубин концентрацияси ва кардиомиоцитлар контрактил фаолиятининг бузилиши орасидаги –қоринча ичи ҳайда босими самараси вақтини ортиши (ИЗД ўртача ижобий боғланиш $P < 0,05$).

Шундай қилиб, кимёвий моддалар кўрғошин, пестицидлар ва органик эритувчи моддалар билан узок вақт давомида касбий мулоқатда бўлган шахсларда куйидаги ўзгаришлар кузатилади-юрак қон томир тизими томонидан структур-функционал ўзгаришлар: юрак қоринчалар ўлчамини ортиши, чап қоринча қисқариш фаолиятининг пасайиши (энг кўп кўрсаткичлар органик эритувчилар билан ишловчи шахсла гуруҳида аниқланади), артериал босимни ортиши ва чап қоринча миокард оғирлигини ортиши (энг кўп кўрсаткичлар кўрғошин билан ишловчиларда аниқланди), шунингдек, миокарднинг систолик зўриқиш тезлиги ва диастолик бўшашиш самарадорлиги ўзгарган бўлади. Барча кўрсатилган ўзгаришлар субклиник характерда бўлиб, яъни улар меъёрий белгилар чегарасидан чиқмаган ҳолда аммо ўртача кўрсаткич катталиклари соғлом кишилар кўрсаткичларидан ишончли равишда фарқ қилади.

Диссертациянинг **«Кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали зарарланишлари мавжуд бўлган беморларда клиник функционал силжишларни коррекциясига янгича ёндошув»** деб номланган олтинчи бобида жигарида сурункали захарли зарарланиши мавжуд бўлган беморларни урсодезоксихол кислота билан фармакологик коррекциялаш натижасида олинган маълумотлар келтирилган. Комплекс даволаш таркибида урсодезоксихол кислотани қабул қилган барча беморларда холестатик синдром, иммун яллиғланиш, цитолитик каби биокимёвий кўрсаткичлар етарли даражада пасайди ёки меъёрлашди, бу ушбу дорини яққол намоён бўлган гепатопротектив, антихолестатик, гипохолестеренемик таъсири мавжудлигидан гувоҳлик беради. Биокимёвий кўрсаткичлар ва клиник белгилар яхшиланиши билан бир қаторда жигарнинг УТ кўриниши ҳам яхшиланди. 15 нафар беморда (65,2%) жигар паренхимасининг акустик зичлашиш тенденцияси кузатилди ва яллиғланиш ўчоқлари ўлчамлари кичрайди.

Оғриқлар сони ва интенсивлиги захарланиш оғирлигига боғлиқ бўлиб, жигар катталашган, пальпация қилинганда оғриқ сезилади, бир қанча зичлашган, унинг четлари думалоқ ёки ўткир ҳолда, юзаси силлиқ, талоқ катталашмаган. УДХКнинг ижобий самараси астеник синдромнинг пасайиши билан намоён бўлиб, унга ишлаб чиқариш захарларининг касбий таъсири характерлидир. Ушбу дори воситасининг қабул қилишнинг ўн иккинчи кунига келиб, ҳолсизлик, таъсирчанлик ва чарчоқ белгилари йўқолди. Диспептик синдром камайди, 45% беморларда эса ушбу синдром 12 кунга келиб, мутлақо йўқолди (4-жадвал).

УДХК билан даволанганларда биокимёвий кўрсаткичларни ўзгариш динамикаси (суърат) ва назорат гуруҳ кўрсаткичлари (маҳраж)

Кўрсаткичлар	Даволаш-гача	Давонинг 7 кунда	Давонинг 15-кунда	Даволашдан кейин
Умумий билирубин ммоль/л	25,4±1,75	19.4±1.42*	14,0±1.40***	20,0±1,25*
	24,5±1,62	23,0±1,50	22,0±1,50^^^	22,0±1,60
СДГ, Е/ L	1,50±0.35	0,21±0.14**	0,16±0.07***	0,17±0,02***
	1,45±0.30	0,95±0,22^^	0,95±0,22^^	0,90±0,35^
ЛДГ, Е/ L	334.0±50.6	162.2±64.4*	128,4±36,2**	120,8±23,0***
	330,0±45,6	325,0±40,0^	315,0±35,0^^^	225,0±40,0^
Ацетилхолинэс тераза, мкат/л	87,2±2,82	110,0±2,50***	120,0±2,10***	123,6±2,64***
	88,2±3,00	90,0±2,50^^^	93,0±2,50^^^	95,0±2,75^^^
Церулоплазмин, мг%	61,0±1,70	31,5±1,65***	27,4±4,05***	30,0±1,98***
	60,0±1,82	39,0±1,05***^^^	37,0± 1,00***^	38,0± 1,90***^^
мис, Мкмоль/л	36,0±0,48	22,0±0,60***	25,0±0.45***	22,0±0,52 ***
	35,5±0,89	34,2±0,75^^^	34,5±0,78^^^	33,5±0,65^^^

Изоҳ: * -фарқлар соғлом гуруҳи кўрсаткичларига даволанишдан олдин нисбатан аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

УДХК қабул қилган беморларда назорат гуруҳига нисбатан клиник соғайиш 3-4 кун олдин кузатилади. УДХК қабул қилишнинг 7 кундаёқ асосий биокимёвий кўрсаткичлар меъёрлашади. АлАТ ва АсАТ миқдори ишончли пасайди. УДХК қабул қилганларда ножўя, ёкимсиз таъсир кузатилмади, фақат иккита беморда диарея кузатилиб, у дори воситаси миқдорини камайтирилганда меъёрлашди.

5-жадвалдан кўриниб турибдики, ЛДГ ва СДК динамик фаоллиги ижобийдир. УДХК қабул қилишнинг 7 кунда СДГ даражаси 86,0%га пасайди, даволашдан кейин эса 88,7%га камайди (назорат гуруҳида мос ҳолда 51,7% ва 37,9%). Даволашдан сўнг ЛДГ 63,8%га камайди (назорат гуруҳида - 31,8%), ацетилхолинэстераза - 41,7% га ошди (назорат гуруҳида 7,7%), церулоплазмин-50,8%, мис-38,8% (назорат гуруҳида мос ҳолда - 7,7% ва 5,63%). Қондаги умумий билирубин даражаси статистик ишончли камайди (P>0,001): УДХКни қабул қилишнинг 7 куни 23,6%га, даволашдан сўнг эса - 21,2%га (назорат гуруҳида мос ҳолда 6,1% ва 10,2%)

**Асосий гуруҳда даволашдан олдин ва кейин касаллик клиник
кўринишларининг динамикаси (n= 34)**

Шикоятлар	Даволашгача		Даволашдан кейин		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Қорин юқори қисмида оғрик	31	90,5	3	7,6	46,12	0,000
Оғизда аччиқ таъм	18	53,1	2	6,3	18,13	0,000
Қорин дам бўлиши	22	65,8	3	8,5	22,84	0,000
Зарда қайнаши	22	66,5	3	7,6	22,84	0,000
Кўнгил айнаши	15	45,5	4	11,8	8,84	0,003
Оғиз қуриши	11	31,0	5	14,7	2,94	0,086
Ич бузилиши	12	35,7	4	11,8	5,23	0,022
Кекириш	9	25,4	1	2,9	7,50	0,006

Шундай қилиб, УДХК холеретик самара ва ўт кислоталар миқдорини ўзгартириб, бевосита гепатопротекторлик таъсирини ҳисобига комплекс таъсир кўрсатади. Биокимёвий кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси УДХКни касбий генезли жигарнинг сурункали зарарланишида келажакда фойдаланишдан гувоҳлик беради, бу беморлар томонидан яхши ўзлаштирилади ва ножўя таъсирга эга эмас. Дори воситасини кунига бир марта, куннинг оқшом вақтида қабул қилиш режимини қулайлиги сабабли, беморлар шифокор тавсиясини бажонидил бажарадилар.

Диссертациянинг «**Даврий тиббий кўрик ўтказишда скрининг-тест текширув тизими**» деб номланган еттинчи бобида кимёвий моддалар таъсирида жигарнинг сурункали зарарланиши ташҳисоти алгоритми тасвирланган, скрининг-тест тизимини қўллаб кимёвий омил таъсирида касб касалликлари профилактикаси модели ишлаб чиқилган.

Беморларида ушбу скрининг тизими шифокор олди (шифокор қабулигача ишчилар томонидан анкета-сўровномани тўлдирилиши) ва шифокор (шифокор кўригида асосий белгиларнинг скрининг анкетада тўлдирилиши) босқичларида амалга оширилишини кўзда тутди. Бизнинг тадқиқотимизда касб касалликлари шифокорининг жигар касалликлари хавф омилларига эга бўлмаган ва илгари бу касалликлар билан хасталанмаган беморларнинг «филтрацияси» учун кетадиган вақти максимал тежалишига эришилган. Касбга оид жигарнинг сурункали токсик зарарланиши бўйича клиник протоколлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

ХУЛОСА

«Кимёвий моддалар таъсирида жигарни сурункали зарарланишининг клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатлари» мавзусида бажарилган диссертация тадқиқот асосида қуйидаги хулосалар берилди:

1. Жигардаги сурункали токсик бузилишларнинг ўзига хослиги шундаки, у ишлаб чиқариш заҳарлари билан сурункали заҳарланишни умумий кўринишлари фонида кечади. Кўрғошин ва бензол билан заҳарланишда жигардаги ўзгаришлар заҳарланишнинг асосий кўринишлари билан намоён бўлади, бунда умумий клиник кўриниш орқага чекинади.

2. Пестицидларнинг сурункали таъсирида жигарнинг бузилиши одатда асосий бўлиб ҳисобланиб, унинг клиник белгилари ҳам етарли ҳисобланади.

3. Пестицидларнинг таъсири натижасида ривожланувчи жигарнинг сурункали зарарланиши мулоқатдан кейинги даврда клиник кечиши қуйидаги вариантларда бўлади: - яхшиланади - 13%; турғун - 82%; ривожланувчи жараён - 13% ва жигар циррозининг трансформацияси - 1,5%.

4. Кимёвий моддалар ва уларнинг метаболитлари гепатоцитларга бевосита ва билвосита заҳарли таъсир кўрсатади, шунингдек, Т-лимфоцитларнинг цитотоксик фаоллаштирилишини чақиради.

5. Жигарни сурункали зарарланиши бўлган беморларда кўпроқ қуйидаги антигенлар аниқланади: А2, А25, В16, В8, В22. Ушбу барча антигенлар учун статистик аҳамият ҳам аниқланди. Индивидуумлардаги НЛА фенотипини таркибида ушбу антигенларнинг мавжуд бўлиши, уларда сурункали жигар зарарланиши ривожланиш ҳавфини оширади. А2/В8, А2/В15, А25/В/22 гаплотиплар учун ҳам аҳамиятлилик даражаси аниқланган бўлиб, уларни мерос қилиб олиниши жигарнинг сурункали токсик зарарланишини ривожланиш ҳавфини оширади. Олинган маълумотлар НЛА – генотип назорат ассоциациясини ўзбек популяциясида ЖСЗга мойилликни беришидан гувоҳлик беради.

6. Периферик қондаги лимфоцитларни хромосом бузилишлар таҳлили клиникагача бўлган жараён босқичида ҳар бир индивид учун жигарнинг сурункали токсик зарарланишини ривожланиш ҳавфини аниқлаш имконини беради; маълум бўлган махсус цитогенетик маркер аниқланган ҳолатларда, ривожланиб бўлган, ёки энди ривожланиши бошланаётган жараёнларни янада эрта аниқлаш мумкин.

7. Махсус ва номахсус хромосома бузилишлари биргаликда таъсир этиши билан ушбу усул касалликнинг якуни ва кечишини башорат қилиш имконини беради.

8. Кимёвий моддалар - кўрғошин, пестицидлар ва органик эритувчи моддалар билан узоқ вақт давомида касбий мулоқатда бўлган шахсларда қуйидаги ўзгаришлар кузатилади: юрак қон томир тизими томонидан структур-функционал ўзгаришлар: юрак қоринчалар ўлчамини ортиши, чап қоринча қисқариш фаолиятини пасайиши (энг кўп кўрсаткичлар органик

эритувчилар билан ишловчи шахслар гуруҳида аниқланади), артериал босимни ортиши ва чап қоринча миокард оғирлигини ортиши (энг кўп кўрсаткичлар кўрғошин билан ишловчиларда аниқланди).

9. Биокимёвий кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси касбий генезли жигарнинг сурункали зарарланишида урсодезоксихол кислотани қўллаш самарасидан далолат беради.

10. Жигарни сурункали зарарланишини профилактикасида энг муҳим аҳамиятга эга бўлган омилларга ишчиларни зарарли ишга қабул қилишда касбий танловни амалга ошириш, овқатланиш тартибига етарли миқдорда оқсиллар ва витаминларни киритиш, спиртли ичимликларни мутлақо чиқариб ташлаш зарур. Касалликни эрта, тез тикланувчи турлари билан оғриш ҳолатларини эрта аниқлашда дастлабки ва даврий тиббий кўрикларни ўтказиш ва бунда жигар касалликлари мавжуд бўлган беморларда албатта скрининг тизимини қўллаш мақсадга мувофиқдир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АГЗАМОВА ГУЛНАРА СУННАТОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSC) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2018

Тема докторской диссертации(DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.DSc/Tib149.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета www.tma.uz и в Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Официальные оппоненты:

Хамраев Аброр Асрарович
доктор медицинских наук

Захидова Машкура Зияматовна
доктор медицинских наук, профессор

Потеряева Елена Леонидовна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___»_____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.Tib30.02 при Ташкентской Медицинской Академии (Адресу: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: tta2005@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «___»_____ 2018 г.
(реестр протокол рассылки _____ от «___»_____ 2018 г.)

А. Г. Гадаев

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

Б. Х. Шагазатова

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

А. Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации(DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Химические отрасли промышленности определяют экономический потенциал каждой страны мира. Однако именно они играют ведущую роль в загрязнении производственной и окружающей среды вредными для здоровья человека химическими веществами¹. На современном этапе социально-экономического развития научное обоснование и практическое внедрение средств и методов обеспечения оптимальных и безопасных условий труда, профилактика профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, сохранение и укрепление здоровья работающих относятся к числу основных задач, стоящих перед профессиональной патологией - интегрированной областью профилактической и лечебной медицины.

Во всем мире проводится ряд исследований, в частности, по оценке клинико-патогенетических и терапевтических аспектов хронического поражения печени при воздействии химических веществ и снижению их воздействия; выявлении положительного и отрицательного воздействия опасных факторов предприятий, связанных с различными химическими веществами, на объекты окружающей среды и состояние здоровья людей; создание механизмов профилактики профессиональных заболеваний, возникающих в условиях работы, с химическими веществами и при отрицательном воздействии опасных факторов; скрининг контроль работников предприятий, связанных с химическими веществами, профилактика хронических токсических заболеваний печени, ранняя диагностика и усовершенствование их лечения².

В настоящее время в республике одной из актуальных стоящих проблем, перед медицинскими специалистами является адаптация медицинской системы мировым стандартам, усовершенствование системы здравоохранения и снижение уровня профессиональных заболеваний работников промышленных предприятий. В соответствии со «Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», определены задачи по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения; важное значение имеет «...реализация комплексных мер, направленных на укрепление здоровья работников промышленных предприятий, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, обеспечение снижения показателей заболеваемости и профилактика интоксикации химическими веществами...»³. Диагностика профессиональных заболеваний среди работников различных отраслей промышленности, выход на новый этап

¹ Malaguarnera G(1), Cataudella E, Giordano M, Nunnari G, Chisari G, Malaguarnera Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. World J. Gastroenterol. 2012 Jun 14;18(22):2756-66. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2756

² Измеров Н.Ф. Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008-2017.// Медицина труда и промышленная экология, №6, 2008. С. 2-9.

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

современной медицинской службы за счет использования модернизированных технологий даёт возможность совершенствования профилактики профессиональных заболеваний, снижения инвалидности и обеспечению увеличения продолжительности жизни работников.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных Законами Республики Узбекистан «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (2015), «Об охране труда» (2016), Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-4436 «О порядке проведения свободных экономических зонах» от 13 апреля 2012 года, а также иными нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Научные изыскания, направленные на клинико-патогенетические и терапевтические аспекты хронических поражений печени при воздействии химических веществ, проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Columbia University (США); Universidad de Málaga (Испания), Saratov State Medical University (Россия); Kyushu University, University of Tokyo (Япония); University Magdeburg (Германия); Catholic University of Louvain (Бельгия), University Hospital Bonn (Германия), Dalian University, Tongji University, Beijing University of Technology, Nanjing Agricultural University (Китай), University Jahangirnagar (Бангладеш), Autynoma de San Luis Potosi (Мексика), University of Manitoba (Канада); Erasmus University Rotterdam (Голландия); Dalhousie University (Канада) и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В исследованиях по изучению клинико-патогенетических и терапевтических аспектов хронических поражений печени (ХПП) при воздействии химических веществ, а также профилактики отрицательного воздействия химических факторов получен ряд результатов: доказано развитие гепатокарцином при ХПП (Catholic University of Louvain (Бельгия); выявлено снижение эффективности работы у работников предприятий, контактирующих с асбестом, и при низком уровне заработной платы (Dalhousie University (Канада); разработаны меры защиты от биологических

⁴ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.en.dlut.edu.cn; www.uma.es; www.sgm.ru; www.kyushu-u.ac.jp; www.hs-magdeburg.de; www.uclouvain.br; www.columbia.edu; www.grid.ac; www.en.tongji.edu.cn; www.english.njau.edu.cn; www.bjut.edu.cn, www.en.csu.edu.cn, www.umanitoba.ca, www.mundus-multic.org/partner/Rome, www.bharathuniv.ac.in, www.njust.edu.cn, www.u-tokyo.ac.jp, www.eng.skku.edu, www.eur.nl, www.dal.ca, www.tma.uz, www.niisgpz.uz

воздействий окружающей среды International Agency for Research on Cancer (США); обоснована возможность развития онкологических заболеваний, изменения воздуха окружающей среды в регионах размещения предприятий химической промышленности (Beijing University of Technology (Китай); обоснована вероятность опасного воздействия свинца на артериальное давление и деятельность почек у работников предприятий, работающих с разными красителями (Central South University (Китай); доказано ХПП у работников, контактирующих с разными наркотиками и токсинами (Kyushu University (Япония), University Manitoba (Канада); обосновано развитие разной степени декомпенсации печени при острых и хронических поражениях (University Magdeburg (Германия); по результатам медицинских осмотров обосновано снижение трудоспособности, выявлена особенности развитию инвалидности по ХПП физической нагрузки, избыточного веса и ожирения (Erasmus University Rotterdam (Голландия); усовершенствована оценка клиничко-патогенетических и терапевтических аспектов ХПП при воздействии химических веществ (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире, в целях оценки клиничко-патогенетических и терапевтических аспектов хронического поражения печени под воздействием химических веществ и для снижения воздействия химических веществ проводятся ряд научно-исследовательских работ: обоснование положительного и отрицательного действия вредных факторов промышленных предприятий, связанных с различными химическими веществами на объекты окружающей среды и состояние здоровья населения; создание механизмов для профилактики профессиональных заболеваний, обусловленных отрицательным воздействием факторов и условий работы промышленных предприятий, связанных с химическими веществами; профилактика заболеваний хронического токсического поражения печени, усовершенствование системы ранней диагностики и лечения.

Степень изученности проблемы. Научные изыскания, посвященные настоящему заболеванию, характеризовались системным подходом к данному вопросу. Множество экспериментальных работ посвящено изучению механизмов воздействия на печень различных гепатотропных химических веществ. В многих странах, проводятся активные исследования по изучению влияния токсических веществ на организм человека (Hoffman J., Tribig 2006, Malaguarnera G., Lever H., 2011, Cataudella E, Giordano M et all., 2012, Yu S., Tang S., Mayer G., 2015; Laborde A., Tomasina F., Bianchi F. и др., 2015, Agius R.M., 2012, Li Y., Wang M., 2015, Балан Г.М., Мырренко Т.В. и др., 2006; Бакиров Б.А., Каримов Д.О 2008; Измеров Н.Ф., 2016, Звягинцева, Т. Д., 2016).

В Узбекистане изучали высокую распространенность диффузных заболеваний печени (Аляви А.Л., 2011, Даминов Т.А., 2011, 2015, 2017, Каримов Х.Я., 2011, Закирходжаев Ш.Я., 2013; Каримов М.Ш., 2004, Даминова Л.Т., 2017). В литературе отмечается увеличение количества больных с хроническим поражением печени в результате токсического

воздействия химических веществ (Махмудова Ш.К., 2015, Хамракулова М.А., 2016, Вахидов А.Я., 2016). Вместе с тем, воздействию гепатотропных веществ промышленного производства на работающих, посвящено относительно небольшое количество исследований. При изучении научных трудов отечественных и зарубежных ученых отмечено, что в предыдущих исследованиях выявлены далеко не все закономерности воздействия различных химических веществ на организм человека, недостаточно разработаны способы и методы активного вмешательства в процессы, происходящие в организме при их воздействии. В современной литературе нет единого мнения по поводу причин и характера проявлений хронических токсических поражений печени, в частности при воздействии пестицидов, тяжелых металлов и органических растворителей.

Таким образом, при изучении научных трудов отечественных и зарубежных ученых отмечено, что в предыдущих исследованиях выявлены далеко не все закономерности воздействия различных химических и физических факторов на организм человека, недостаточно разработаны способы и методы активного вмешательства в процессы, происходящие в организме при воздействии пестицидов.

Практически неизвестны патогенетически обоснованные эффективные методы коррекции нарушений биохимических процессов не только с лечебной, но и с профилактической целью. Фактически нет отечественных исследований, учитывающих воздействие на организм работающих, химических веществ гепатотропного действия, характерных для нашей республики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках научных исследований Ташкентской медицинской академии по теме №01.070070: «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2013-2018).

Целью исследования явилось повышение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий на основе изучения взаимосвязи между вредным токсическим веществом и клиническим течением при хроническом токсическом поражении печени.

Задачи исследования:

оценка клинических особенностей течения и исходов при хроническом токсическом поражении печени в отдаленные периоды заболевания;

изучение прогностического значения цитогенетических изменений периферической крови больных при хроническом поражении печени под воздействием химических веществ;

оценка изменения иммунологических показателей при воздействии химических веществ на деятельность печени;

изучение предрасположенности к хроническим токсическим поражениям печени на основе определения тканевых антигенов HLA;

изучение структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой

системы при хроническом поражении печени под воздействием химических веществ;

оценка патогенетического воздействия и взаимосвязи между вредными токсическими веществами и клиническим течением хронических токсических поражений печени;

разработка мер профилактики профессиональных заболеваний с использованием скрининг-тестирования работающих на предприятиях химической промышленности Узбекистана.

Объект исследования: работники химических предприятий: проведен медицинский осмотр 800 работников крупных промышленных предприятий, контактирующих с химическими факторами. Под контроль взято 309 работников, 254 из которых составили основную группу, 55 – группу сравнения. В основную группу вошли больные с хроническими поражениями печени, возникающими при воздействии пестицидов, органических растворителей и свинца, и получавшие лечение в клинике НИИ санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний.

Предмет исследования: оценка поражения печени при отравлениях химическими веществами на основе определения клинико-биохимических, иммунологических, иммуногенетических, цитогенетических показателей сыворотки венозной крови.

Методы исследования. Для решения поставленных задач и достижения цели использованы клинико-функциональные, биохимические, иммунологические, иммуногенетические, цитогенетические, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы современные представления о патогенетических особенностях обмена гепатоцитов печени при её хроническом поражении профессионального генеза;

доказана связь между характером токсических веществ и признаками хронического поражения печени, клиническими и лабораторными показателями;

показана роль геномов, в особенностях клинических проявлений хронического поражения печени профессионального генеза, рекомендованы диагностические критерии этапов развития заболевания;

показаны цитогенетические изменения в мононуклеарах периферической крови больных с хроническими поражениями печени при воздействии химических веществ;

доказана предрасположенность к хроническим токсическим поражениям печени при воздействии химических веществ при наличии маркерных тканевых антигенов HLA;

установлена частота встречаемости клинических и социальных проявлений хронических токсических поражений печени, характер их взаимосвязи, выделены наиболее информативные методы диагностики заболевания.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: в результате проведенных исследований по изучению условий труда усовершенствована возможность диагностики и прогнозирования хронических токсических поражений печени;

обоснован дифференциальный подход к оценке клинических проявлений развития патологических процессов под воздействием химических веществ;

разработаны рекомендации для врачей-профпатологов, по учёту этиологии, течения заболевания и проведению профессиональной экспертизы;

для врачей общей практики и других специалистов первичного звена разработана система динамического наблюдения за профессиональными заболеваниями в результате поражения печени;

усовершенствованы мероприятия по профилактике и реабилитации больных заболеваниями печени, развивающимися в результате контакта с неблагоприятными условиями труда;

разработаны рекомендации по улучшению условий труда и быта лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда;

обоснованы методы ранней диагностики, эффективного лечения, своевременного выявления временной нетрудоспособности, сокращения прогулов, профилактики инвалидизации населения при хронических поражениях печени, так как большинство работников находятся в трудоспособном возрасте;

впервые использована скрининг-тест система для профилактики профессиональной заболеваемости работников промышленных предприятий;

обоснована целесообразность применения гепатопротекторов при лечении заболевании печени профессионального генеза;

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием достаточного числа обследованных больных и применением рациональных теоретических подходов, клинико-функциональных, биохимических, иммунологических, иммуногенетических, цитогенетических, инструментальных и статистических методов исследования; адекватным поставленным задачами проведением сравнительного анализа с данными научных трудов зарубежных и отечественных авторов. Заключение и полученные результаты подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы обусловлена выявлением патогенетических механизмов течения хронического поражения печени при воздействии на печень химических веществ. Полученные результаты иммуногенетических, иммунологических и цитогенетических исследований в комплексе с клинико-функциональными характеристиками позволяют определять лиц с индивидуальной предрасположенностью к действию вредных факторов на производстве и к возникновению поражений печени.

Практическая значимость исследований определяется тем, что у работников, имевших контакт с химическими веществами, при проведении

углубленного периодического медицинского осмотра, повышается вероятность определения лиц, склонных к развитию хронического токсического поражения печени, а также оптимизации процесса выявления больных с поражением печени.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов изучения клинико-патогенетических и терапевтических аспектов хронических поражений печени при воздействии химических веществ:

утверждены методические рекомендации: «Состояние профессиональных заболеваний и их профилактика», (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/199 от 9 октября 2018 года). Данные методические рекомендации позволили улучшить диагностику и профилактику хронического токсического гепатита, развивающегося под воздействием химических производственных факторов;

утверждены методические рекомендации «Ранняя диагностика хронических поражений печени профессионального генеза» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/199 от 9 октября 2018 года). Данные методические рекомендации позволили осуществлять раннюю диагностику и профилактику поражений печени у работников промышленных предприятий;

Утверждены методические рекомендации «Современные подходы к лечению хронических поражений печени профессионального генеза» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/199 от 9 октября 2018 года). Данные методические рекомендации позволили повысить эффективность лечения хронического поражения печени и токсического гепатита среди работников промышленных предприятий;

научные результаты исследований клинико-патогенетических и терапевтических аспектов хронических поражений печени при воздействии химических веществ внедрены в практическую деятельность, в частности, в клинике научно-исследовательского института Санитарии гигиены и профессиональных заболеваний, Ташкентском институте усовершенствования врачей, в республиканском Центре госсанэпиднадзора (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/178 от 16 октября 2018 года). Внедрение полученных научных результатов позволило снизить частоту хронических токсических поражений печени у работников промышленных предприятий республики, обеспечить восстановление здоровья путем ранней диагностики и оптимизации лечения, профилактики инвалидизации и рационального трудоустройства.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 4-х международных и 6-ти республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 72 научных работы, в том числе 12 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов

диссертаций, из них 5 статей – в зарубежных и 7 – в республиканских научных журналах.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации включает введение, семь глав, заключение, список использованной литературы. Объем диссертации составляет 198 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, сформулированы цели и задачи, отражены объекты и предмет исследований, указано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современные тенденции клинико-патогенетические и терапевтические аспекты хронических поражений печени при воздействии химических веществ»** представлен обзор последних литературных источников, который раскрывает современные подходы к диагностике и лечению хронических поражений печени при воздействии химических веществ. Приведены данные литературы, посвящённые стратегическим основам терапевтических подходов при хронических поражениях печени.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования клинико-патогенетических и терапевтических аспектов хронических поражений печени при воздействии химических веществ»** описаны объект, предмет и методы исследования, а также примененные статистические методы. Проведён углублённый периодический медицинский осмотр работников Ташкентского лакокрасочного завода в количестве 800 человек, работающих во вредных условиях труда, с применением системы скрининга больных с заболеваниями печени.

В основное исследование было отобрано 309 больных с хроническим поражением печени в результате воздействия химических веществ, 274 из которых составили основную группу.

Диагностирование заболевания проведено на основании классификационных критериев (Каценовича Л.А.1989), все исследуемые находились на стационарном и амбулаторном наблюдении в Республиканской клинике профессиональных заболеваний НИИ Санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний. Все больные – мужского пола в возрасте от 35 до 65 лет. Средний возраст больных – $45,6 \pm 5,4$ лет. Средняя продолжительность профессионального стажа (по данным анамнеза) – $10,8 \pm 2,8$ лет.

По форме заболевания больные были распределены на 4 группы: I группа – 80 больных с ХПП при воздействии пестицидов (агроном-энтомологи, трактористы, дезинфекторы, дератизаторы); II группа –

74 больных с ХПП при воздействии свинца (аппаратчики, аккумуляторщики, линотипысты, плавильщики свинца); III группа 68 больных с ХПП при воздействии органических растворителей (аппаратчики, маляры, герметизаторщики); IV группа - 32 больных с ХПП смешанного генеза (переболевшие вирусным гепатитом В или С). Контрольную группу составили 55 практически здоровых мужчин (средний возраст $45,0 \pm 4,7$ лет).

Во втором этапе исследования при изучении динамики и исходов хронических токсических поражений печени при воздействии пестицидов исследования проведены после прекращения работы на производстве в сроке от 5 до 20 лет. По срокам прекращения контакта с вредными факторами обследуемые были разделены на следующие группы: 1-я группа 40- больных, наблюдаемые в течение 5 лет в постконтактном периоде; 2-я группа 42- больных, наблюдаемые через 10 лет в постконтактном периоде; 3-я группа 38- человек, обследованные после 20 лет после прекращения контакта с профессиональными вредностями. Для решения основных задач были использованы клинико-лабораторные, инструментальные методы исследования. Произведено тщательное клиническое обследование больных с помощью расспроса, осмотра и физикального исследования. Для выявления варикозного расширения вен пищевода и исключения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки всем больным проведена эзофагогастродуоденоскопия. Выполнены биохимические исследования, характеризующие функциональное состояние печени, такие как определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамаглутамилтрансферазы (ГГТП), содержание билирубина и его фракций, уровень тимоловой пробы, общий белок. Всем больным проводилось УЗИ печени и селезенки, 25 больным - компьютерная томография печени.

Диагноз устанавливался на основании профессионального анамнеза, данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда, специфических клинико-лабораторных исследований, а также с использованием современных инструментальных методов обследования и определение маркеров вирусных гепатитов с проведением полимеразная цепной реакции ПЦР.

По характеру лечения больные были распределены на 2 группы: I группа - больные, получавшие традиционную терапию (34 больных); II группа - больные, получавшие традиционную терапию в комплексе с гепатопротектором Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Инструментальная диагностика включала в себя ультразвуковое исследование печени и билиарного тракта на аппарате «АЛОКА-SSD 630». Для выявления структурных признаков фиброза ткани печени выполнялась компьютерная томография с замерами плотности. Эхокардиография проведена 108 больным общепринятым методом. У всех больных по общепринятым методикам определяли показатели гемограммы, сывороточные маркеры печени активность аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы,

уровни общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, уровней холестерина (ХС), глюкозы, лактатдегидрогеназы, сорбитолдегидрогеназы, церуллоплазмина и меди. У всех больных определяли количество лейкоцитов, процентное и абсолютное количество лимфоцитов, а также соотношение между нейтрофилами и лимфоцитами (НФ/Л).

При помощи модифицированного варианта реакции торможения миграции лейкоцитов определяли следующие параметры:

спонтанную миграцию лейкоцитов периферической крови (СМЛПК);

функциональное состояние Т-системы иммунитета;

факторы, угнетающие и стимулирующие миграцию лейкоцитов (ФУМЛ и ФСМЛ) крови, оцениваемые по КонА-индуцируемой выработке лимфокинов, т.е. определяемой при помощи использования двух доз митогена (2,5 мкг/мл-КонА-1 и 10 мкг/мл-КонА-2);

активность сывороточных факторов, влияющих на миграцию лейкоцитов крови (сывороточный фактор угнетающий миграцию – СФУМ; сывороточный фактор, стимулирующий миграцию - СФСМ);

при помощи метода А.Алексеевой (1963) *in vitro* - сенсбилизацию к антигену печеночной ткани (АПТ). Здесь мы определяли индекс миграции (ИМ) и индекс угнетения миграции (ИУМ). В качестве контроля мы использовали данные, соответствующие нормам Института иммунологии АН РУз.

Цитогенетический анализ в мононуклеарах периферической крови больных: для получения препаратов с метафазными пластинками у всех обследованных брали венозную кровь в объеме 2 мл, которую затем помещали во флаконы с питательной средой 199 (6 мл), содержащей фитогемагглютинин (ФГА) и сыворотку крупного рогатого скота. Культивирование проводилось в течение 72 часов в термостате при температуре 37°C. За 2 ч до окончания культивирования во флаконы со смесью клеток добавляли колхицин для остановки митозов. После гипотонизации и фиксации клеток были приготовлены препараты метафазных пластинок с последующей окраской по Гимзе - Романовскому. Анализ хромосом был проведен на микроскопе Leica.

Для оценки цитостатического эффекта определяли индекс стимуляции ФГА (И-ФГА), который вычисляли по формуле: $И-ФГА = M : 100$, где М – количество митотически делящихся клеток; 100 – общее количество клеток.

Иммуногенетический метод исследования: забор крови проводился у всех однократно. Идентификацию HLA - антигенов проводили, используя микролимфоцитотоксический тест, с антисыворотками, полученными из Республиканского центра иммунологического типирования при научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови г. Санкт-Петербурга. Забор крови проводился из локтевой вены в количестве 5,0 мл, в утренние часы. При выявлении антигенов гистосовместимости применяли

«батаре́йный метод», то есть каждый антиген определяли не менее чем 2-8 сыворотками.

Из исследований исключались больные ВИЧ/СПИД, с онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, алкоголизмом, паразитарными инвазиями и инфекциями ЖКТ.

Статистическую обработку результатов клинических наблюдений и лабораторных исследований производили на персональном компьютере с использованием электронных таблиц MS Excel и пакетов прикладных программ Statistica for Windows v.6,0. Рассчитаны широко используемые статистические параметры, а надежность различий оценивалась в соответствии с критериями Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Особенности клинического течения хронических поражений печени при воздействии химических веществ»** подробно описаны результаты изучения клиники ХПП в зависимости от вредного фактора: результаты проведенного анализа показывают, что вследствие воздействия химических факторов производства у больных чаще всего выявлялись следующие жалобы: диспептические явления (86%), боль в правом подреберье (75,6%), эпигастрии (37,2%), астено-невротического характера (80%), боль в области сердца (16,5%).

Углубленный анализ симптоматики ХПП у лиц I группы подтвердил полнотропность воздействия пестицидов и его соединений на различные органы и системы: нервную, органов пищеварения и сердечно-сосудистую. У больных всех четырех групп выявлены изменения некоторых биохимических показателей углеводно-энергетического, липидного, белкового и пигментного обменов. Однако, основные биохимические показатели были изменены у больных I группы в 2 раза, а у больных IV группы – в 3,5 раза в сторону отрицательной динамики. В сравнительном анализе полученных результатов между группами выявлено, наиболее выражены изменение цитолитических и холестатических показателей, также отмечено у больных I и IV группы. Комплексное обследование больных всех 4-х групп в динамике позволило установить постепенное развитие заболевания, начинающееся с диспепсических жалоб, присоединение билиарного синдрома за счет дискинезии билиарного тракта, умеренного увеличения размеров печени и нарушения ее функционального состояния.

При отравлении свинцом и бензолом изменения печени только сопутствуют основным проявлениям интоксикации, отступая на задний план в общей клинической картине. При хроническом воздействии пестицидов, нарушения печени обычно являются ведущими, основными в клинической симптоматике. Присоединение вирусной инфекции усугубляет клиническую симптоматику.

Динамическое наблюдение за больными с хроническим токсическим поражением печени позволили выделить следующие варианты течения и исхода заболевания: у 15(13%) больных наблюдалось улучшение процесса; у 98(82%) больных, стабилизация процесса; у 15 (13%) больных-

прогрессирование патологического процесса в печени, у 2 (1,5%) больных со выявлена трансформация в цирроз печени.

В четвертой главе **«Иммунологические, цитогенетические, иммуногенетические механизмы хронических поражений печени при воздействии химических веществ»** проведен анализ форм заболевания, результатов изучения иммунологического профиля заболевания, полиморфизма генов и хромосомные aberrации в зависимости от длительности профессионального стажа больных.

Согласно результатам исследований сотрудников Института иммунологии АН РУз, у лиц, профессия которых связана с пестицидами или у лиц, опосредовано контактирующих с этими веществами, отмечается состояние вторичной иммунной недостаточности. Кратковременный контакт с пестицидами, относящимся к группе фосфорорганических веществ (ФОВ), приводит к снижению содержания Т-хелперов, Т-супрессоров, а также к развитию острой преходящей иммунной недостаточности с резким снижением функциональной активности лимфоцитов.

У лиц, чья деятельность подразумевает контакт с хлор и фосфорорганическими веществами, нарушения в состоянии иммунитета выражаются уменьшением функциональной активности в большей степени Т-лимфоцитов и в меньшей степени В-лимфоцитов. Воздействие на иммунную систему при производственной интоксикации от других химических веществ еще полностью не изучено. Поэтому одной из задач настоящего исследования явилось изучение состояния Т-системы иммунитета у больных после интоксикации пестицидами, органическими растворителями и свинцом.

При воздействии пестицидами больных I группы выработка КонА-индуцированных лимфокинов, оказывающих воздействие на миграцию лейкоцитов Т - клеточного иммунитета, преимущественно была связана с синтезом ФУМЛ, а синтез ФСМЛ был в пределах нормальных значений. Соотношение ФУМ/ФСМ было снижено до 0,47. Это свидетельствует о том, что функциональная активность клеток, синтезирующих ФУМЛ, т.е. Т-хелперов значительно снижена. Это характерно для развития иммунопролиферативных процессов. В условиях *in vitro* сенсibilизация по отношению к АПТ выявлялась 81,8% случаев. В отличие от второй группы в первой группе под воздействием пестицидов частота встречаемости сенсibilизации и степень ее выраженности была немного меньше.

В II группе больных под воздействием соединений свинца ослабление хелперного звена Т-клеточного иммунитета было более выраженным. Об этом свидетельствовало снижение соотношения ФУМ/ФСМ до 0,61. Высокая частота встречаемости и степень выраженности сенсibilизации к АгII свидетельствует о протекании воспалительного процесса в организме и нарушении функции печени. Это было подтверждено во время клинического наблюдения за больными. В III группе средний показатель СМЛПК был равен $48,3 \pm 3,41$ ед., тогда как в контрольной группе он составил $55,3 \pm 1,35$ ед. Здесь по мере повышения активности сывороточных цитокинов у 66%

больных отмечалось нарушение иммунологического равновесия. Несмотря на то, что средний показатель активности цитокинов не отличался от группы контроля, он лишь в 33,4% случаев не выходил за пределы нормы. Активность СФУМ определялся в 22,2% случаев, а активность СФСМ – в 44,4% случаев.

Было обнаружено достоверное снижение КонА-индуцированных ФУМЛ хелперных лимфокинов (при ИМ равном $0,71 \pm 0,02$ составил - 29%, при ИМ равном $0,56 \pm 0,04$ по сравнению с контролем составил 44%) и супрессорных ФСМЛ (при ИМ равном $1,12 \pm 0,03$ составил 12%).

Соотношение ФЗМ/ФСМ равное 2,42 свидетельствовало о том, что функциональная активность супрессоров, производящих ФСМЛ еще больше замедлялось, а это характерно для развития аутоиммунных процессов.

Исследование сенсibilизации больных, связанных с органическими растворителями в условиях *in vitro* показало, что у 100% определялась сенсibilизация к у 88,8% - к АПТ. Степень ИМ лейкоцитов свидетельствует об этом (ИМ соответственно равен $0,60 \pm 0,03$), контроль $1,12 \pm 0,03$.

Таким образом, выявлено, что хроническое отравление производственными токсическими веществами вызывает изменения в функциональном состоянии Т-системы иммунитета, длительный контакт с производственными химическими веществами приводит к повышению сенсibilизации к аутоантигенам организма во всех группах больных. Соотношение ФУМ/ФСМ может отражать повышение или понижение реактивности иммунной системы организма, т.е. показывать начало процесса пролиферации.

Изучение HLA-типирования III класса показало, что в локусе-A при хроническом поражении печени с наибольшей частотой обнаруживаются антигены A2 (36,5%, $G=0,203$) и A25 (33,8%, $G=0,186$).

Наиболее распространенными HLA-антигенами в локусе В явились антигены B22 (18,9%, $G=0,099$), B8 (24,3%, $G=0,199$), B16 (17,6%, $G=0,02$). При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости гаплотипов в группе больных и в контроле обнаружено, что у больных достоверно чаще, чем в контроле, встречаются именно те гаплотипы, которые содержат маркерные антигены. В частности, в исследуемой группе больными оказались HLA-гаплотипы A2/B8, A2/B15, A25/B22, что может быть использовано для профотбора при предварительном медицинском осмотре лиц поступающих на работу с химическими веществами гепатотропного действия. Генетические маркеры фенотипа HLA, что могут послужить обоснованием для прогнозирования заболевания и индивидуальной профилактики. При клиническом обследовании у всех пациентов до начала лечения была установлена фоновая характеристика кариотипа. У всех определена нестабильность генома и наличие высокой частоты aberrаций хромосом в мононуклеарах периферической крови (табл. 1, 2).

Таблица 1

Частота aberrаций хромосом в лимфоцитах больных токсическими гепатитами

Группы пациентов	Количество исследованных:		
	Метафаз	абберантных метафаз	аббераций, %
1 группа ХПП + свинец, n=35	700	35	9,4±1,2*** (66)
2 группа ХПП+пестициды, n=35	1500	60	4,4±0,5***^^ (66)
3 группа: здоровые n=50	1000	12	1,6±0,4 (16)

Примечание: * - различия относительно данных 3 группы значимы (*** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^^ - P<0,001).

Таблица 2

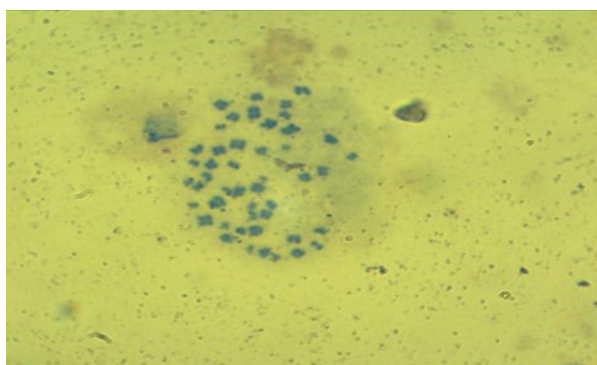
Типы aberrаций хромосом и их частота в лимфоцитах

Группы пациентов	Типы aberrаций, %				Гепы, %
	делеции	гипер-, диплоидия и полиплоидия	Транслокации	Двойные мелкие хромосомы	
1 группа свинец n=35	3,14±0,65*	2,14±0,54*	0,57±0,28*	1,0±0,37*	2,57±0,59*
2 группа пестициды n=35	1,05±0,24	0,88±0,22*	0,17±0,10	0,7±0,20*	1,52±0,29*
2 группа n=50, здоровые	1,0±0,22	0,1±0,07	0	0	0

Примечание: * - p<0,05, сравнение I, II с III группой

При цитогенетическом анализе образцов крови исследуемых больных (табл.2), обнаружено увеличение частоты aberrаций хромосом по сравнению со здоровыми более чем в 5,9 раза. Среди всех типов aberrаций больше всего выявлено делеций хромосом, на втором месте находятся гипер- и гипоплоидия хромосом, причем чаще это были неспецифические трисомии и моносомии хромосом, а также ДМХ и гепы, которые выявляются как неокрашенные области хромосомы. Они присутствуют на обеих хроматидах в виде разрывов или пробелов. Среди выявленных нами aberrаций чаще всего встречались делеции в хромосомах групп А (1-3-я пары), С (6-12-я пары), D(13-15-я пары), Е (16-18-я пары), фрагменты разной величины, дицентрические хромосомы, фрагменты со смещением.

Цитогенетические изменения были представлены полиплоидными, гиперанеуплоидными клетками и одиночными клетками с недифференцированными транслокациями, так же были обнаружены двойные малые хромосомы и делеции (рис. 1,2,3,4).



Ри.1.Клетка с нормальным кариотипом

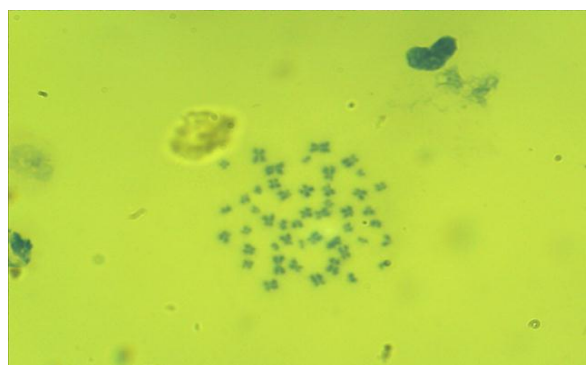


Рис.2. Гиперанеуплоидная клетка метафаза

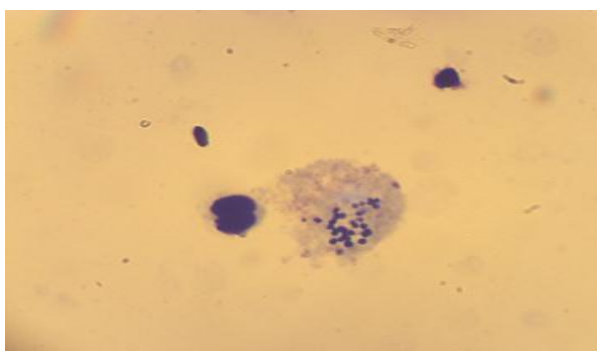


Рис 3. Конденсация хроматина (чаще в группе при воздействии свинца)

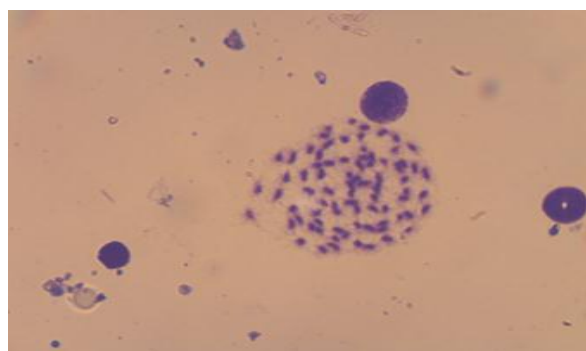


Рис 4. Полиплоидия увеличение хромосом, равное гаплоидному набор 23 хромосомы (часто встречается в группе воздействия пестицидов)

Цитогенетические исследования выявили, что у каждого пациента имеется уникальная комбинация нарушений на уровне хромосом (табл. 3). Индивидуальность комбинаций aberrаций хромосом, наряду с некоторыми общими и специфическими хромосомными нарушениями, для разного типа заболеваний, у каждого пациента, отмечается и другими исследователями. Анализ хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови дает возможность на этапе доклинического развития процесса определять риск развития хронического токсического поражения печени у каждого индивида: в случае выявления известного специфического цитогенетического маркера, осуществлять наиболее раннюю диагностику начинающегося или уже развившегося процесса.

Таблица 3

Частота aberrаций в отдельных хромосомах

№ хромосомы/группа	Структурные нарушения, %	Анеуплоидия, потери/приобретения, %
4	34,8	26,7
17	21,7	13,3
5	21,7	13,3
13	21,7	6,7
16	4,4	—
3	—	13,3
6÷12	—	13,3
19/20	—	20,0
22/21	—	13,3
1	—	6,7

По совокупности специфических и неспецифических хромосомных нарушений этот метод дает возможность определять прогноз течения и исход заболевания.

В пятой главе диссертации «Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с длительным стажем работы с хроническими поражениями печени при воздействии химических веществ» приведены результаты оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС и ЭхоКГ). Выявлено, что, хотя средние величины САД и ДАД в группе обследования находились в границах нормальных величин, уровни АД в группе воздействия свинца достоверно превышали АД, зарегистрированное в контрольной группе (КГ) ($p < 0,05$ для САД и $p < 0,001$ для ДАД и ГАД), (рис.5). В группах воздействия пестицидов и органических растворителей АД было сопоставимым с показателями, характерными для КГ. ЧСС во всех группах обследования было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$ для группе воздействия свинца и пестицидами и $p < 0,01$ для группы воздействия органических растворителей).

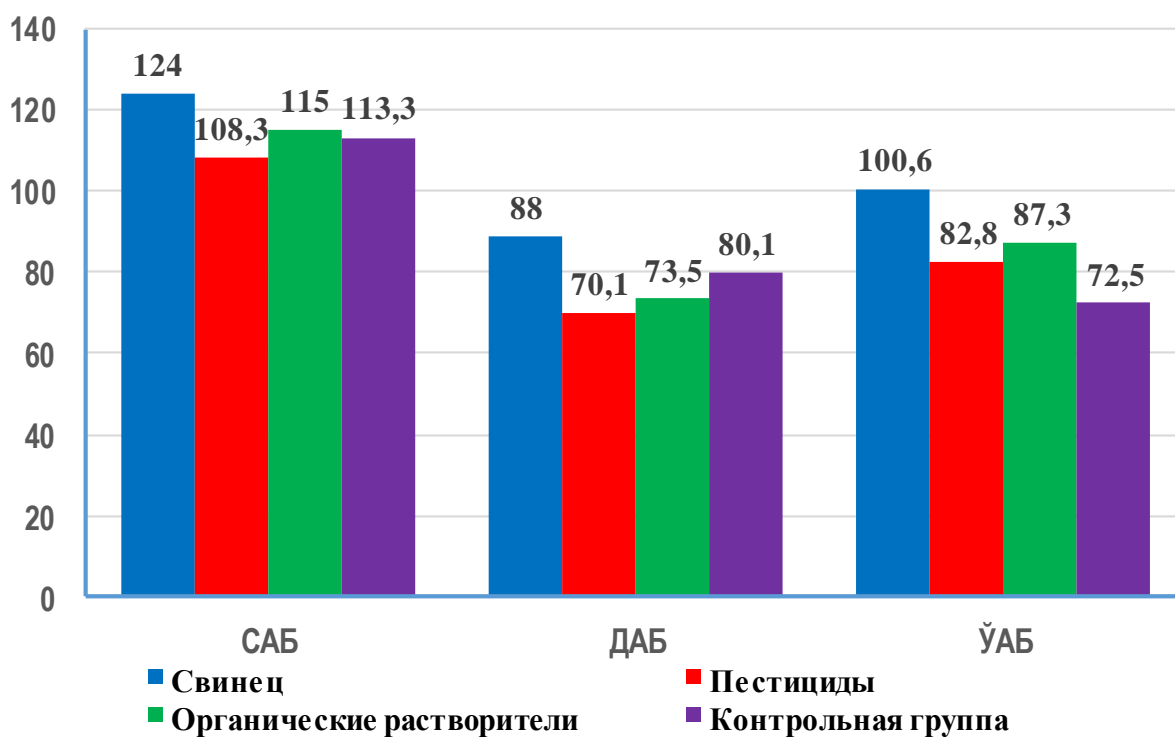


Рис. 5. АД у лиц с профессиональными интоксикациями в зависимости от вида токсического агента

Доплерография позволяет оценить функциональную способность миокарда желудочков в процессе расчета индекса Te_i . Это показатель, характеризующийся отношением продолжительности суммы периодов закрытых клапанов (ФИР и ПИН) к продолжительности периода изгнания. В нашем исследовании как в ЛЖ, так и в ПЖ отмечается достоверное снижение функциональной способности миокарда к напряжению и расслаблению, что проявляется увеличением индекса Te_i , во всех группах

лиц, подвергающихся профессиональным контактам с химическими агентами. Обнаружено, что в группе лиц, имеющих длительный профессиональный контакт со свинцом увеличение плотности паренхимы печени ассоциировалось со снижением эффективности диастолического расслабления миокарда (с ФИР ЛЖ – средняя положительная связь, $p < 0,05$) и снижением функциональных свойств миокарда (с Te_1 ЛЖ – средняя положительная связь, $p < 0,05$). Увеличение концентрации общего билирубина ассоциировалось с увеличением ЧСС (сильная положительная связь, $p < 0,01$).

В целом, корреляционный анализ подтвердил наличие параллельных нарушений структурно-функционального состояния печени и миокарда. Так, нарушение диастолических свойств миокарда на фоне профессиональной свинцовой интоксикации и контакта с органическими растворителями ассоциируется с увеличением плотности печеночной ткани, а на фоне интоксикации пестицидами – с выраженностью цитолитического синдрома ассоциируется. Нарушение систолических свойств миокарда коррелировало с выраженностью холестатического синдрома (в группе профессионального контакта с органическими растворителями). Также свинцовая интоксикация способствует параллельному увеличению активности цитолитического синдрома и массы миокарда ЛЖ, холестатического синдрома и ЧСС.

В шестой главе «**Подходы к коррекции клинико-функциональных сдвигов у больных с хроническим поражением печени при воздействии химических веществ**» проведена фармакологическая коррекция урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) у больных с хроническими токсическими поражениями печени. У всех больных, получавших в комплексной терапии урсодезоксихолевою кислоту, достоверно снизилась частота жалоб, нормализовались биохимические показатели цитолитического, иммуновоспалительного, холестатического синдромов, что подтверждает выраженное гепатопротективное, антихолестатическое, гипохолестеринемическое действие препарата.

Наряду с улучшением клинических симптомов и биохимических показателей улучшилась ультразвуковая картина печени. У 15 (65,2%) больных наблюдалась тенденция к снижению акустической плотности паренхимы печени и уменьшение размеров воспалительных очагов. Частота и интенсивность болей зависела от тяжести интоксикации. Печень увеличена, при пальпации болезненна, несколько уплотнена, край ее округлый или заостренный, поверхность гладкая. Селезенка не увеличена ни в одном случае.

Положительный эффект УДХК выражался в уменьшении астенического синдрома, который характерен для воздействия профессиональных промышленных ядов. Слабость, раздражительность и утомляемость исчезли на 12-й день применения этого препарата. Уменьшился диспепсический синдром (табл.4).

Таблица 4

Динамика изменений биохимических показателей у леченных УДХК (числитель) и больных контрольной группы (знаменатель)

Показатель	До лечения	7-й день лечения	15-й день лечения	После лечения
Общий билирубин ммоль/л	25,4±1,75	19,4±1,42*	14,0±1,40***	20,0±1,25*
	24,5±1,62	23,0±1,50	22,0±1,50^^^	22,0±1,60
СДГ, Е/ L	1,50±0,35	0,21±0,14**	0,16±0,07***	0,17±0,02***
	1,45±0,30	0,95±0,22^^	0,95±0,22^^	0,90±0,35^
ЛДГ, Е/ L	334,0±50,6	162,2±64,4*	128,4±36,2**	120,8±23,0***
	330,0±45,6	325,0±40,0^	315,0±35,0^^^	225,0±40,0^
Ацетилхолинэстераза, мкат/л	87,2±2,82	110,0±2,50***	120,0±2,10***	123,6±2,64***
	88,2±3,00	90,0±2,50^^^	93,0±2,50^^^	95,0±2,75^^^
Церулоплазмин, мг%	61,0±1,70	31,5±1,65***	27,4±4,05***	30,0±1,98***
	60,0±1,82	39,0±1,05***^^^	37,0±1,00***^	38,0±1,90***^^^
Медь, Мкмоль/л	36,0±0,48	22,0±0,60***	25,0±0,45***	22,0±0,52 ***
	35,5±0,89	34,2±0,75^^^	34,5±0,78^^^	33,5±0,65^^^

Примечание: * - различия относительно данных группы до лечения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001), ^ - различия относительно данных контрольной группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Как показало исследование, улучшились, биохимические показатели крови (табл.5). Как видно, из таблицы, динамика активности ЛДГ и СДГ положительна. На 7-й день приема УДХК уровень СДГ снизился на 86,0% после лечения на 88,7% (в контрольной группе - соответственно на 51,7% и 37,9%). После лечения уровень ЛДГ уменьшился на 63,8% (в контрольной группе - на 31,8%), ацетилхолинэстеразы-на 41,7% (в контрольной группе - на-7,7%), ацетилхолинэстеразы-на 41,7% (в контрольной группе - на-7,7%), церулоплазмина-на 50,8%, меди - на 38,8% (в контрольной группе - соответственно на 7,7% и 5,63%). Уровень общего билирубина в крови статистически достоверно снижался: на 7-й день приема УДХК на 23,6%, после лечения - на 21,2% (в контрольной группе - соответственно на 6,1% и 10,2%).

Таблица 5

Динамика клинических проявлений заболевания до и после курса лечения в основной группе (n= 34)

Жалобы	До лечения		После лечения		χ ²	P
	абс.	%	абс.	%		
Боль в верхней половине живота	31	90,5	3	7,6	46,12	0,000
Горечь во рту	18	53,1	2	6,3	18,13	0,000
Вздутие живота	22	65,8	3	8,5	22,84	0,000
Изжога	22	66,5	3	7,6	22,84	0,000
Тошнота	15	45,5	4	11,8	8,84	0,003
Сухость во рту	11	31,0	5	14,7	2,94	0,086
Нарушения стула	12	35,7	4	11,8	5,23	0,022
Отрыжка	9	25,4	1	2,9	7,50	0,006

У больных, принимавших УДХК, клиническое улучшение наблюдается на 3-4 дня раньше, чем в контроле. Уже на 7-е сутки приема препарата нормализуются основные биохимические показатели (у больных контрольной группы на 15-й день). Достоверно снижалось содержание АлАТ и АсАТ. Побочных нежелательных эффектов у принимавших УДХК не наблюдалось. В 2 случаях отмечалась диарея, которая корригировалась уменьшением дозы препарата.

Таким образом, УДХК оказывает комплексное влияние на печень за счет прямого гепатопротективного действия, изменения пула желчных кислот и холеретического эффекта. Положительная динамика биохимических показателей свидетельствует о перспективности использования УДХК при токсико-химических поражениях печени профессионального генеза.

В седьмой главе **«Скрининг-тестовая система обследования рабочих во время проведения периодического медицинского осмотра»** представлены алгоритмы диагностики хронических поражений печени при воздействии химических веществ, представлена модель профилактики профессиональных заболеваний при воздействии химического фактора с использованием скрининг-тестирования.

Данная система скрининга больных с ССБГ предусматривает реализацию доврачебного (самостоятельное заполнение анкеты-опросника рабочим, ожидающим осмотра врача) и врачебного этапа (врачебный осмотр с заполнением основной анкеты скрининга основных признаков).

Этим достигается максимальная экономия времени врача-профпатолога для «фильтрации» больных, не имеющих риск факторов заболеваний печени или ранее не страдавших таковыми.

Разработаны и утверждены клинические протоколы диагностики и лечения хронических токсических поражений печени профессионального генеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты хронических поражений печени при воздействии химических веществ» представлены следующие выводы:

1. Особенность хронического токсического поражения печени профессионального генеза заключается в том, что оно протекает на фоне общих явлений хронической интоксикации промышленными ядами. При отравлении свинцом и бензолом изменения печени только сопутствуют основным проявлениям интоксикации, отступая на задний план в общей клинической картине.

2. При хроническом воздействии пестицидов, нарушение печени обычно является ведущим, основным в клинической симптоматике.

3. Хронические поражения печени, развивающиеся от воздействия пестицидов, могут иметь в постконтактном периоде следующие варианты

клинического течения—улучшение—13%, стабилизация—82%, прогрессировании процессов—13% и трансформации в цирроз печени—1,5%.

4. Химические вещества или их метаболиты оказывают прямое и непрямое токсическое действие на гепатоциты, а также вызывают активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. На цитотоксический эффект ксенобиотиков влияют многие факторы: химическая структура соединения, печеночный кровоток, белковые, внутриклеточные и межклеточные связи, генетические факторы, активность ферментов.

5. Наиболее часто у больных с хроническими поражениями печени выявлялись антигены: А2, А25, В16, В8, В22. Для всех этих антигенов выявлена статистическая значимость. Наличие этих антигенов в составе HLA-фенотипа индивидуумов повышает риск развития хронических поражений печени у их обладателей. Значимость была установлена для гаплотипов А2/В8, А2/В15, А25/В22, наследование которых повышает риск развития ТГ. Полученные данные свидетельствуют о наличии HLA-ассоциированного генетического контроля в передаче предрасположенности к ТГ в узбекской популяции.

6. Анализ хромосомных нарушений в лимфоцитах периферической крови дает возможность на этапе доклинического развития процесса определять риск развития токсического гепатита у каждого индивида.

7. В случае выявления известного специфического цитогенетического маркера, можно осуществлять наиболее раннюю диагностику начинающегося или уже развившегося процесса. По совокупности специфических и неспецифических хромосомных нарушений этот метод дает возможность определять прогноз течения и исход заболевания.

8. У лиц, подвергающихся длительным профессиональным контактам с химическими агентами — свинцом, пестицидами и органическими растворителями, имеет место структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: увеличение размеров желудочков сердца, снижение сократительной функции ЛЖ (в большей степени выраженные в группе лиц, работающих с органическими растворителями), увеличение артериального давления и массы миокарда ЛЖ (более выраженные в группе лиц, работающих со свинцом).

9. Положительная динамика биохимических показателей свидетельствует о перспективности использования урсодезоксихолевой кислоты при токсико - химических поражениях профессионального генеза. УДХК хорошо переносится больными, не даёт побочных эффектов.

10. Большое значение для профилактики хронических профессиональных поражений печени имеет правильный отбор рабочих, их полноценное питание с достаточным количеством белков и витаминов в рационе, исключение злоупотребления алкоголем. В выявлении ранних, наиболее обратимых форм заболевания существенную роль играют как предварительные так и периодические медицинские осмотры.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AGZAMOVA GULNARA SUNNATOVNA

**CLINICAL-PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC
ASPECTS OF CHRONIC LIVER DAMAGE
WHEN EXPOSED TO CHEMICALS**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTORAL DISSERTATION (DSC) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.DSc/Tib149.

The dissertation was carried out at the Tashkent medical academy.

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

Official opponents:

Khamraev Abror Asrorovich

Doctor of medical sciences

Zakhidova Mashkura Ziyamatovna

Doctor of medical sciences, professor

Poteryaeva Yelena Leonidovna (Russia)

Doctor of medical sciences, professor

The leading organization:

Tashkent pediatric medical institute

The defence of the dissertation will be held on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2018.

(Registry record No. ____ dated «___» _____ 2018.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

B.Kh. Shagzatova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academic

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is to study of the relationship between the harmful toxic substance and the clinical course of toxic liver damage, increasing the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures.

The object of the research 800 medical workers at large industrial enterprises contacted by chemical factors underwent a medical examination. 309 workers were taken under control, 254 of whom constituted the main group, 55 - the comparison group. The main group included patients with chronic lesions of the liver when exposed to pesticides, organic solvents and lead, treated at the clinic of the Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases. The control group consisted of 55 healthy people matched by age and sex.

The scientific novelty of the research consists of the following:

substantiated modern pathogenetic features of hepatocyte metabolism in the liver during its chronic lesion of occupational origin;

proved the relationship between chemical and toxic substances and signs of chronic liver damage, clinical and laboratory parameters that affect the characteristics of chronic liver damage;

the role of genomes affecting the clinical manifestations of chronic liver damage of professional genesis, diagnostic criteria, stages of development, their unexplored properties are substantiated;

cytogenetic changes in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver damage when exposed to chemicals have been proven;

proven susceptibility to chronic toxic liver damage when exposed to chemicals based on the definition of tissue antigens HLA;

proven data frequency of occurrence of clinical and social manifestations of chronic toxic liver damage, the nature of their relationship is established, the most informative methods for diagnosing the disease are highlighted.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on clinical, pathogenetic and therapeutic aspects of chronic liver damage when exposed to chemicals:

approved guidelines: «Prevention and condition of occupational diseases», (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 199 dated October 9, 2018). These guidelines allowed the diagnosis and prevention of chronic toxic hepatitis, which develops under the influence of factors affecting the activity of the liver and their negative influence of factors, decrease in occupational diseases in enterprises;

approved the methodological recommendations «Early diagnosis of chronic lesions of the liver of professional genesis» (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 199 dated October 9, 2018). These guidelines allowed early diagnosis and prevention of liver damage in industrial workers;

«Modern approaches to the treatment of chronic liver damage of professional genesis» (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 199 dated October 9, 2018). These guidelines allowed the development

of a modern approach to the effective treatment of chronic liver damage and toxic hepatitis among industrial workers;

scientific results on clinical, pathogenetic and therapeutic aspects of chronic liver damage when exposed to chemicals, put into practice, in particular, in the clinic of the Scientific Research Institute of Sanitation of Hygiene and Occupational Diseases, Tashkent Institute of Postgraduate Training of Doctors, in the Republican Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance (Conclusion of the Ministry of Health) Of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 178 dated October 16, 2018). The implementation of the obtained scientific results made it possible to determine chronic toxic liver damage in workers of industrial enterprises of the republic, to restore health through early diagnosis and treatment, rational employment and prevention of disability.

The structure and volume of the dissertation. The text of the thesis includes an introduction, seven chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 198 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Агзамова Г.С. Клиническая эффективность лечения больных хроническими токсическими гепатитами с применением урсосана // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент - 1999. - №2. - С. 42-44. (14.00.00; 8)

2. Агзамова Г.С. Состояние системы микроциркуляции при хронической интоксикации пестицидами // Медицина труда и промышленная экология. – Москва. - 2000. - №10. - С. 30-33 (14.00.00; 77)

3. Агзамова Г.С. Опыт лечения урсоедоксихоловой кислотой хронических токсических гепатитов. // Медицина труда и промышленная экология. Москва. - 2001. - №1. - С39-42. (14.00.00;77)

4. Агзамова Г.С., Сафарова И.Т. Қўрғошин таъсиридан жигарнинг токсик зарарланиши оқибатлари // Медицинский журнал Узбекистана, 2001, №2-3.- С. 117-118. (14.00.00;8)

5. Агзамова Г.С., Сафарова И.Т., Миркамалова И.В. Ишлаб чиқаришдаги кимёвий захарларнинг иммунитетнинг Т-тизими ҳолатига таъсири // Медицинский журнал Узбекистана, 2001, №5-6.- С.22-25.(14.00.00; 8)

6. Агзамова Г.С., Журавлёва Ж.А., Гильдиева М.С. Некоторые цитогенетические изменения в клетках периферической крови у людей под воздействием различных химических веществ // Медицинский журнал Узбекистана, 2002, № 4.- С. 81-83. (14.00.00; 8)

7. Агзамова Г.С. Отдаленные последствия хронических интоксикаций промышленными ядами // Медицинский журнал Узбекистана, 2004, № 5.-С. 46-49.(14.00.00; 8)

8. Агзамова Г.С. Хронический токсической гепатит профессионального генеза (патогенетические и терапевтические аспекты // Медицинский журнал Узбекистана, 2007. - № 2,-.С. 100-103. (14.00.00; 8)

9. Агзамова Г.С. Патогенетические и терапевтические аспекты хронического токсического гепатита профессионального генеза.// Патология, 2008.- Ташкент. – С. 27-28. (14.00.00; 24.12.2009№7)

10. Агзамова Г.С., Алиева А.М. Особенности течения токсических гепатитов и их лечение // Медицина труда и промышленная экология. Москва - 2009. - № 12. - С. 44-47. (14.00.00; 77)

11. Agzamova G.S.. HLA Typing and Chromosomal Aberrations Caused by Chemical Agents // International Journal of BioMedicine 4(4) (Suppl 1) (2014) S20-S22. (15.00.00; №1)

12. Agzamova G.S. Features of cytogenetic changes (chromosomal aberrations) in the mononuclears of peripheral blood in patients with chronic liver lesions at exposure to chemical substances // European science review, № 5–6 2018, May–June.-P. 69-75. (14.00.00; 19)

II бўлим (II часть; II part)

13. Агзамова Г.С. Клинико-патофизиологическая характеристика токсических гепатитов профессионального генеза // Сб.мат.Республиканской конф.с межд. Участием // «Новые аспекты диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, Ташкент.- 1996.-С.127-128

14. Агзамова Г.С. Касб этиология токсик гепатит билан хасталанган беморларнинг функционал кўрсаткичлари //Медицинский журнал Узбекистана, 1997, №8-10.- С. 104-106.

15. Агзамова Г.С.Умарова Н.У.Ташмухамедова М.К., Таджиев Н.Т. Состояние микроциркуляции у больных с токсическими гепатитами при хронической интоксикации пестицидами // Мат. научно-практической конференции «Актуальные проблемы гигиенической науки в свете реформы системы здравоохранения Узбекистана», 1999.- С. 176-177

16. Agzamova G.S. Iskandarov T. Microcirculatori changes in patients with chronic toxic hepatitis in pesticides Intoxication. // III Ulusal Hepatoloji Kongresi, 27-29 mayis, Istambul.- 1999. - №172. - С.67.

17. Agzamova G.S., Daminov T., Alyavi A., Abdulaev N. Ursodeoxycholic acid in the treatment of toxico – chemical hepatitis // III Ulusal Hepatoloji Kongresi, 27-29 mayis, Istambul.- 1999.- №116. - С. 53

18. Агзамова Г.С. Состояние репродуктивной функции у работниц, занятых в химической промышленности. Актуальные проблемы гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республики Узбекистан // Материалы VII съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан, Ташкент, 2000 - С. 37.

19. Агзамова Г.С., Аляви А.Л. Гемореологический подход в лечении хронических гепатитов токсико-химической этиологии // Актуальные проблемы гигиены, токсикологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний в Республики Узбекистан / Материалы VII съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов Республики Узбекистан, Ташкент, 2000. –С. 61.

20. Агзамова Г.С., Бурибаева З.Д. Состояние микроциркуляции у больных с токсическими гепатитами при воздействии органических растворителей и методы её коррекции // Сб. тезисов доклада международной научно-практической конференции, Минск, Беларусь, 2000. - С. 4-5.

21. Агзамова Г.С., Состояние сердечно-сосудистой системы, системы гемостаза у рабочих, контактирующих с органическими растворителями // Мат.IV съезда кардиологов Узбекистана, 12-14 декабрь, 2000.-С.10.

22. Daminov T.A., Agzamova G.S., Urazmetova M.D. Clinical patogenetic hepatitis and their correction with ursodeoxycholic acid // IV Internation Euro-Asian Gastroenterologist Congress 29 may - 2 june 2000. – Tashkent – Uzbekistan. - С. 170.

23. Агзамова Г.С. Оценка эффективности трентала у больных с хроническими гепатитами профессионального генеза // Сб.тезисов докладов

VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 2-6 апреля 2001.- Москва. - С. 434.

24. Агзамова Г.С., Умарова Н.У., Ташмухамедова М.К. Исходы токсических поражений печени «свинцового генеза» // Мат. научно-практической конференции, 21 сентября 2001. - С. 25-26.

25. Агзамова Г.С., Дусчанов Б.А., Сафарова И.Т. HLA-ассоциированная предрасположенность к токсическим гепатитам в узбекской популяции // International Journal on Immunorehabilitation, V.3.N.1, april, 2001, - P. 89-90.

26. Агзамова Г.С., Тоджиев Н.Т., Гильдиева М.С. Некоторые цитогенетические изменения в клетках периферической крови людей, подвергающихся воздействию различных химических веществ / Мат. научно-практической конференции // Актуальные вопросы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний в Республике Узбекистан, Зарафшан, 2002, - С. 18-23.

27. Агзамова Г.С., Сафарова И.Т. Принципы диагностики хронических профессиональных токсических гепатитов. // Горный вестник. Узбекистана, 2002. - № 4 (11). С. 44-46.

28. Агзамова Г.С., Сафарова И.Т. Принципы диагностики хронических профессиональных гепатитов // Мат. научно-практической конференции. Актуальные вопросы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний в Республике Узбекистан, Зарафшан, 2002, - С. 20-21.

29. Агзамова Г.С., Тернопольский Л.С. Влияние компонентов лакокрасочной продукции на показатели сердечно-сосудистой системы работников ТЛБЗ // Сб. научных трудов «Охрана окружающей среды». Ташкент- 2003. - С. 264-267.

30. Агзамова Г.С., М.Х. Каттаходжаева, Болкунова Н., Ж.М. Каграманян Ж.М. Состояние репродуктивной функции у работниц, занятых в лакокрасочной продукции // Вестник ВОП, Самарканд, 2003. - С. 328-329.

31. Агзамова Г.С., Структура профессиональной заболеваемости женщин в зависимости от воздействующего фактора. // Сб. научных трудов «Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии», - Ташкент. - 2004, С. 207.

32. Агзамова Г.С. Влияние лакокрасочной продукции на показатели нервной системы работников «ОАО ТЛБЗ». // Сб. научных трудов: «Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии». - Ташкент. - 2004. - С. 209.

33. Агзамова Г.С. Махмудова Ш.К. Клиническая эффективность урсосана у пациентов с хроническими гепатитами профессионального генеза // Мат. науч. трудов III Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 2004. - С. 251-252.

34. Агзамова Г.С., Тоджиев Н.Т., Безгинова М.А., Жалкина Л.А. Структура профессиональной заболеваемости женщин в зависимости от воздействующего фактора // Мат. Науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии», Ташкент. - 2004. - С. 207-208.

35. Агзамова Г.С., Тернопольский Л.С., Юлдашева Э.Н. Влияние компонентов лакокрасочной продукции на показатели нервной системы, работников ОАО Тошкент Лак буёқ заводи // Мат. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии», Ташкент. - 2004. - С. 209-210.

36. Агзамова Г.С. Терапевтические аспекты хронических гепатитов, возникающих от воздействия химических веществ // Мат. IV Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», 30 октябрь-2 ноябрь 2005, Москва. - С. - 171-172.

37. Агзамова Г.С. Патогенетические изменения в крови и HLA – ассоциированная предрасположенность у больных с хроническими токсическими гепатитами // Мат. VIII съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов, Ташкент. – 2005. - С. 154.

38. Агзамова Г.С., Ташмухамедова М.К. Проблемы реабилитации при профессиональных заболеваниях // Мат. VIII - съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпид. и инфекц. 2005. - С. 156.

39. Агзамова Г.С. Биоэтические проблемы профессиональной патологии // Сб. Материалов Первого Национального конгресса по биоэтике с международным участием, Ташкент. - 2005. - С. 8-9.

40. Агзамова Г.С., Махмудова Ш.К., Балтаходжаев Ш.А. Проблемы совершенствования профпатологической службы в Узбекистане // Мат. V Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», 30 октябрь - 2 ноябрь 2006, Москва. - С. - 372-374.

41. Агзамова Г.С., Джураева Х.М., К вопросу о совершенствовании порядка организации и проведения профилактических медосмотров работников. // Сб. научн. трудов « Мониторинг гигиенического состояния окружающей среды и здоровья человека. – Ташкент, 2006. - С. 46-47.

42. Агзамова Г.С. Современный подход к проблеме терапии токсических поражений печени у лиц, перенесших острый вирусный гепатит // Мат. V Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», 30 октябрь- 2 ноябрь 2006, Москва. - С. - 474-375.

43. Агзамова Г.С., Алиева А.М., Алимова Ш.Н., Якубжанова Ш.М. Длительное применение урсосана при хроническом поражении печени у работающих с минеральными удобрениями // В сб. материалов VII Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье» Москва. - 2008. - С. 439-440.

44. Агзамова Г.С. Изменения сердечно-сосудистой системы и гемостаза у работающих на Ташкентском лакокрасочном заводе // В сб. материалов VII Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье». - Москва, 2008. - С. 438-439.

45. Агзамова Г.С., Алиева А.М., Алимова Ш.Н. Применение урсосана при хроническом поражении печени у работающих с минеральными удобрениями // Сб. науч. трудов «Гигиенические проблемы охраны здоровья населения на современном этапе и пути их решения». - 2010. - Ташкент. - С. 23-24.

46. Агзамова Г.С. Состояние и перспективы доказательной медицины в профпатологии. // Сб.науч трудов «Гигиенические проблемы охраны здоровья населения на современном этапе и пути их решения», 2010. - С. 28-29.

47. Агзамова Г.С., Алиева А.М., Бакирова С.Б. Производственно обусловленная патология на ОАО «Тошкент ЛАК буёқ заводи» // Сб науч. трудов «Гигиенические проблемы охраны здоровья населения на современном этапе и пути их решения». – 2010. - Ташкент. - С. 31-32.

48. Агзамова Г.С. Цитогенетические изменения в клетках периферической крови у людей под воздействием различных химических веществ. // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2010, №1 (71), Иркутск. - С. 88-90.

49. Агзамова Г.С., Болтоходжаев Ш.А., Махмудова Ш.К. Состояние, тенденции развития и перспективные проблемы профпатологии в Узбекистане. // Мат. Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы гигиенической науки и санитарно-эпидемиологической службы Узбекистана», Ташкент, 28 апреля 2011. - С. 9-10.

50. Агзамова Г.С., Болтоходжаев Ш.А. Основные направления совершенствования деятельности республиканской клиники профессиональной патологии в улучшении здоровья работающего населения Узбекистана // В сб. материалов X Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 06-08 декабрь 2011. - С. 75-77.

51. Агзамова Г.С., Болтоходжаев Ш.А., Акбарова Ш.З. Современные тенденции в сохранении и укреплении репродуктивного здоровья женщин при воздействии химического фактора. // Сб.тез. World Health International symposium. 25-26 ноября 2011. - С. 16-17.

52. Агзамова Г.С. Аляви А.Л., Даминов Т.О., Рыскиев Б.А. Система скрининга больных с заболеваниями печени для врачей общего профиля и профпатолога. // Мат. XI Всероссийского Конгресса «Профессия и здоровье». - Москва. - 2012. - С. 438-439.

53. Агзамова Г.С. Скрининг-тестирование больных с заболеваниями печени врачами общей практики // Сб.научных трудов.-« Проблемы гигиены, санитарии и профессиональной патологии». Ташкент, 2013. - С. 29-31.

54. Агзамова Г.С. Межличностные отношения в профпатологии. // Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V съезда врачей профпатологов 27-30 ноября 2013. - Москва. - С. 61-63.

55. Агзамова Г.С. Применение Урсосана при заболеваниях печени у работающих с минеральными удобрениями // Материалы XII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье» и V съезда врачей-профпатологов 27 - 30 ноября 2013. - Москва. - С. 63-64.

56. Агзамова Г.С., Ишигов Р.А., Акбарова Ш Репродуктивное здоровье женщин при воздействии химического фактора // Сб. материалов трудов II Республиканской научно-практической конференции «Сохранение здоровья

работающего населения Республики Узбекистан» Алмалык, 25-26 октября 2013 г. - С. 18-19.

57. Агзамова Г.С. Оптимизация процесса выявления больных с поражением печени при предварительной диагностике профессиональных заболеваний // Сб. материалов трудов II Республиканской научно-практической конференции «Сохранения здоровья работающего населения Республики Узбекистан» Алмалык, 25-26 октября 2013. - С. 8-10.

58. Агзамова Г.С. Организационные схемы в зависимости от этапов диагностики профессиональных заболеваний. // Сб. материалов трудов II Республиканской научно-практической конференции «Сохранения здоровья работающего населения Республики Узбекистан» Алмалык, 25-26 октября, 2013. - С. 6-8.

59. Анварова Л.У., Агзамова Г.С. Систематизация причин ошибок на различных этапах диагностики профессиональных заболеваний // Журнал теоретической и клинической медицины, №1. - 2014. - Ташкент. - С. 15-18.

60. Агзамова Г.С. Скрининг больных с заболеваниями печени во время предварительной диагностики профессиональных заболеваний. // Мат. Науч. Практич. конф. «Актуальные вопросы гигиены, санитарии и эпидемиологии», Казахстан, ноябрь 2014. - С. 24-26.

61. Агзамова Г.С., Алиева А.М. Оценка электрокардиографических показателей у больных // Гигиенические аспекты охраны окружающей среды, укрепление здоровья и благополучие населения – приоритетные направления здравоохранения Узбекистана - Научно-практ. конф. с международным участием. - Ташкент. - 2014. - С. 100-101.

62. Агзамова Г.С. Хронический токсический гепатит от воздействия пестицидов у работающих в условиях сельского хозяйства // Терапевтический вестник Узбекистана, Ташкент. № 3. - 2015. - С. 74.

63. Агзамова Г.С. Применение А- липоевой кислоты (Берлитиона 300) при хронических заболеваниях печени // «Медицина труда и промышленная экология» 2015, №9 - С. 18-19.

64. Агзамова Г.С., Махмудова Ш.К., Ташмухамедова М.К. Восстановительные программы на основе физиотерапии в профпатологии // «Медицина труда и промышленная экология» 2015, №9 - С. 19.

65. Агзамова Г.С. Применение липоевой кислоты (берлитиона 300) при хронических токсических заболеваниях печени профессионального генеза // Сб. статей Мат. международной конференции. Караганда, Казахстан, 2015. - С. 412-414.

66. Agzamova G.S. Chromosomal aberrations caused by chemical agents and hla typing // Гигиена труда и медицинская экология. – 2015, Казахстан. - № 4 (49). - С. 99-104.

67. Агзамова Г.С. Хронический токсический гепатит от воздействия пестицидов у работающих в условиях сельского хозяйства. // Терапевтический вестник Узбекистана, Ташкент. № 3.- 2017. - С. 74.

68. Усманов Р.Дж., Агзамова Г.С. Проблема сохранения здоровья работающих в Республике Узбекистан // «Медицина труда и промышленная экология» 2017, №9 - С. 199.

69. Агзамова Г.С. Опыт лечения хронического токсического гепатита урсодезоксихолевой кислотой // «Медицина труда и промышленная экология» 2017. - №9, - С. 4-5.

70. Агзамова Г.С., Хамракулова М.А. и др. Касб касалликларнинг ҳолати ва унинг профилактика чора тадбирлари // Услубий қўлланма. - 2018.- 87 бет.

71. Агзамова Г.С. Современные подходы к лечению хронических поражений печени профессионального генеза // Методические рекомендации - 2018. – 31 С.

72. Агзамова Г.С. Ранняя диагностика хронических поражений печени профессионального генеза» // Методические рекомендации. - 2018. – 28 С.

Диссертация ишимнинг бажарилишида яқиндан ёрдам ва қимматли маслаҳатларини бериб турган устозим Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси академиги, тиббиёт фанлари доктори, профессор Аяви Анис Лутфуллаевичга чексиз хурматим ва самимий миннадорчилигимни изҳор қиламан.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (2 ноябр 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 2 ноябр 2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,4. Адади: 100. Буюртма: № 332.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.