

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

**ЎЗБЕК ВА ЯПОН МИЛЛАТЛАРИДА ПАРКИНСОН
КАСАЛЛИГИНИНГ ҚИЁСИЙ КЛИНИК ВА
ПАТОБИОХИМИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

БУХОРО – 2020

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

Мансурова Наргиза Асроровна

Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий
клиник ва патобиохимик жиҳатлари.....3

Мансурова Наргиза Асроровна

Сравнительные клинико-патобиохимические аспекты болезни
Паркинсона у лиц узбекской и японской национальности 23

Mansurova Nargiza Asrorovna

Comparative clinical and pathobiochemical aspects of Parkinson's disease
in uzbek and japanese nationalities41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 45

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

**ЎЗБЕК ВА ЯПОН МИЛЛАТЛАРИДА ПАРКИНСОН
КАСАЛЛИГИНИНГ ҚИЁСИЙ КЛИНИК ВА ПАТОБИОХИМИК
ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.13 – Неврология

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

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib645 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Прохорова Анна Владимировна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Хайдарова Дилдора Кодировна
тиббиёт фанлари доктори

Christopher H. Hawkes
тиббиёт фанлари доктори
(Буюк Британия)

Етакчи ташкилот:

Seoul National University Bundang Hospital
(Жанубий Корея)

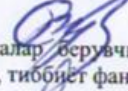
Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил 13 «октябрь» куни соат 14.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

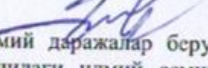
Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 2 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2020 йил «18» сентябрь да тарқатилди.
(2020 йил «28» сентябрь даги 5 рақамли реестр баённомаси)




Д.Т.Ходжиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори


С.С.Пўлатов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди


Г.А.Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

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

Жаҳонда ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатлари самарадорлигини оширишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада Паркинсон касаллигининг эндоген ва экзоген омиллари таъсирини асослашдан иборат. Паркинсон касаллигининг ўзига хослигини ўзбек ва япон миллатларида жинс бўйича қиёсий жиҳатдан баҳолаш натижаларни асослашдан иборат. Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари ва фармакологик асоратлари орасидаги ўзаро боғлиқликни ўзбек ва япон миллатига хос шахсларда асослаш ҳамда қонда D витамини концентрацияси ва Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари орасидаги ўзаро боғлиқликни қиёсий баҳолаш натижасида исботлашдан иборат. Паркинсон касаллигида самарали даволаш ёндашувини ишлаб чиқиш ва Паркинсон касаллигининг нохуш якуни хавфи эҳтимолини баҳолаш учун прогностик шкалани ишлаб чиқиш ва касалликни бирламчи тиббиёт бўғинида эрта ташхислаш, самарали даволаш ва олдини олишга қаратилган профилактик чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, минтақаларни инобатга олган ҳолда турли миллатлар орасида Паркинсон касаллигини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва

¹ЖССТининг 2016 йилги ҳисоботларининг натижалари.

²Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации // Российская ассоциация эндокринологов. - 2015. - №6. – С.68-79.

даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида соматик касалликларни камайтиришга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали Паркинсон касаллиги ривожланиши хавф омилларининг асоратлари натижасида юзга келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Паркинсон касаллигининг клиник ва патогенетик муаммолари бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, унда хавф омилларнинг олдини олиш, шунингдек, касалликнинг клиникаси ва динамикаси бўйича бир қатор илмий ишлар ўтказилмоқда. Замонавий қарашларга кўра, ПК кўп омилли табиатга эга (Bjornestad A. et al., 2018). Патогенетик жараённинг ривожланиши хавф омилларига заҳарли кимёвий бирикмалар (пестицидлар), юқумли агентлар, бош мия жароҳатлари ва бошқалар кириши аниқланган (Wirdefeldt K. et al., 2011). Сўнгги йилларда D витамини хужайраларнинг модуляция механизмида, масалан, пролиферация, табақаланиш, иммун бошқариш каби муҳим жараёнларда роль ўйнаши ва ПКда кўпинча D витамини етишмаслиги бўйича тобора кўп далиллар пайдо бўлмоқда (Кнект Р., 2010). Қон зардобиддаги D витамини даражасининг пасайиши ПК ривожланиш хавфи билан сезиларли даражада боғлиқлиги кўрсатилган (Хиаоуе L., 2018). Қатор тадқиқотчилар таъкидлашича, ПК клиник намоён бўлишининг авж олиш тезлиги суръатини касалликнинг илк бошланиши ва биринчи клиник симптомлари характериға боғлиқ (Левин О.С ва ҳаммуал., 2012). Жумладан, касалликнинг титроқ билан бошланиши, энг камида биринчи ўн йил ичида секин тезликда авж

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

олиши ҳақида талқин қилинади (Иллариошкин С.Н ва ҳаммуал., 2012). Сўнгги йилларда, мотор ва мотор бўлмаган симптомлар ПК билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифатига таъсир қилиши аниқланган (Камакинова А.Б., 2015).

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

Д витамини етишмовчилигининг ПК патогенезида тутган ўрнини аниқлаш терапевтик ёндашув ва реабилитация чораларини ишлаб чиқиш учун унинг танқислиги даражаси билан касалликнинг клиникаси ва якунини анча чуқур ўрганиш зарурлигини белгилаб беради.

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

Тадқиқотнинг мақсади Паркинсон касаллигининг ўзбек ва япон миллатларига хос шахсларда қиёсий баҳолаш ҳамда клиник ва биокимёвий хусусиятларини инобатга олиб даволашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Паркинсон касаллиги клиник кўринишларининг ўзига хослигини ўзбек ва япон миллатларида жинс бўйича қиёсий жиҳатдан баҳолаш;

Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари ва фармакологик асоратлари орасидаги ўзаро боғлиқликни ўзбек ва япон миллатига хос шахсларда баҳолаш;

қонда D витамини концентрацияси ва Паркинсон касаллигининг клиник кўринишлари орасидаги ўзаро боғлиқликни қиёсий баҳолаш;

Паркинсон касаллигида даволашга ёндашувни 25(ОН)D нинг дастлабки концентрациясига боғлиқ равишда оптималлаштириш;

Паркинсон касаллигининг нохуш якуни хавфи эҳтимолини баҳолаш учун прогностик шкалани ишлаб чиқиш.

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

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

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Паркинсон касаллигининг япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб эркакларда касаллик дебют ёши анча кеч, аралаш шаклининг устунлиги, когнитив бузилишларнинг анча яққоллиги ва аёлларда мўтадил когнитив бузилишлар ишончли кам ҳамда ҳаракат бузилишлари анча яққол кечиши асосланган;

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

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

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

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Паркинсон касаллигинининг эркак ва аёлларда ўзига хос кечиши баҳоланган;

Паркинсон касаллигида хулқ-атвор бузилишини келтириб чиқарувчи хавф омиллари жинс ва дофаминергик даволаш схемаси билан боғлиқлиги баҳоланган;

Паркинсон касаллиги билан оғриган беморларни текшириш протоколига қон зардобидаги 25(OH)D концентрациясини аниқлаш ва нейропсихологик шкалалар ёрдамида когнитив функцияларни ўрганишни киритиш зарурлиги баҳоланган;

D витамини етишмовчилигида (20-30 нг/мл) Паркинсон касаллиги терапевтик даволаш схемасига 7000МЕ миқдорда колакальциферол D3 4 ҳафта давомида қўшиш зарур, D витамини танқислигида 8 ҳафта давомида (<20 нг/мл), кейинчалик 2000 МЕ қўллаб-қувватловчи дозада узоқ муддат киритиш зарурлиги баҳоланган;

Паркинсон касаллигининг ноҳуш якуни хавфи эҳтимолини баҳолайдиган прогностик шкала ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, лаборатор ва статистик усуллар асосида ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатларининг самарадорлигини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган

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

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ишлаб чиқилган прогностик шкала касалликнинг ривожланиш хавфини, кечиши оғирлигини ва натижасини ташхислашга ва даволаш чораларини оптималлаштиришга ёрдам беради. ПКнинг даволаш самарадорлигини яхшилаш учун даволаш схемасига коллакальциферол D3 қўшиш зарурлиги билан изоҳланади.

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

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

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

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

Тадқиқотнинг натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

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

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган изланишларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсади ва изланиш вазифалари келтирилган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республикаимизнинг таълим ва технологиясининг ривожлантириш устувор йўналишларига илмий ишларнинг мослиги кўрсатилган. Изланишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган мақолалар ва диссертация тузилиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Паркинсон касаллиги этиопатогенези, клиникаси, ташхисоти ва даволашнинг замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича бажарилган маҳаллий ва хорижий изланишларнинг илмий манбалари батафсил таҳлил қилинган. Этиология, патогенез, клиника ва даволаш протоколлари синчковлик билан таҳлил қилинган. Беш бўлимдан иборат умумий адабиёт шарҳи, йилдан йилга учраш сони ортиб бораётган ва ҳаёт сифатининг сусайишига ва ногиронликка олиб келувчи ПКнинг муаммоларига бағишланган бўлиб, ушбу йўналишда илмий изланишларни давом эттириш муҳимлигини исботлайди.

Диссертациянинг **«Паркинсон касаллигини самарали ташхислаш ва даволаш материал ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник материаллари ва усуллари келтирилган, бунда тадқиқотга киритилган беморларга тавсиф берилган, шунингдек, олинган натижаларни статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган.

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

Когорт тадқиқоти иккита давлатда: Японияда Токио Юнтендо Университетидаги ҳаракатлар бузилиши бўлимида, Ўзбекистонда Бухоро шаҳридаги тиббий мауссасалар ва Тошкент тиббиёт академиясида, 2015-2018 йй.да амалга оширилган. ПК ташхиси Буюк Британиянинг Паркинсон касалликлари Жамияти Бош Мия Банки клиник-ташхисот мезонлари бўйича қўйилган, ПК оғирлик даражаси Хен ва Яра шкаласига мос равишда баҳоланган, ҳаракат бузилишларини яққоллигини баҳолаш UPDRS шкаласи –

III қисми бўйича ўтказилган, когнитив функциясини текшириш MMSE ва MoCA шкаласи бўйича, импульсив-компульсив бузилишларни (ИКБ) баҳолаш QUIP-J сўровномаси ва ҳаёт сифати PDQ-8 шкаласи бўйича амалга оширилган. Паркинсон касаллигига қарши дори воситаларини объектив баҳолаш учун леводопанинг эквивалент дозалари ҳисоблаб чиқилган. Беморларнинг лаборатория тадқиқотларини Юнтендо илмий-тадқиқот Университети базасида ва Бухоро шаҳридаги «Sitodiagnostik» лаборатор-ташхисот марказида олиб борилган. Беморларга витамин D билан таъминганлик даражасини баҳолаш учун қачондир текширув буюрилганми, ҳамда D витаминнинг қайсидир дори воситаларига буюрилганми каби саволларга жавоб бериш тавсия қилинган, агар буюрилган бўлса, миқдори, тартиби ва тавсия этилган даволашнинг давомийлигини аниқлаштириш талаб қилинган. Иштирокчиларнинг ҳеч бири суяк ва витамин D метаболизмига таъсир қилиши мумкин бўлган антиостеопоротик препаратлар (масалан, глюкокортикоидлар, гепарин, варфарин, тироксин, половые жинсий гормонлар, бисфосфонатлар, эстроген рецепторлари селектив модуляторлари (ЭРСМ), кальцитонин ёки кальцитриол) каби дорилар қабул қилмаган.

Қон текшируви қуйидагича амалга оширилган: эрталаб венадан қонни (~5 мл) наҳорга кейинчалик қон зардобиди 25(OH)D концентрацияни аниқлаш учун 25-OH Vitamin D total (vit-D-Direct) test system бўйича тўпلامда келтирилган кўрсатмаларга мувофиқ; D витамин билан таъминганлик даражаси Халқаро эндокринологлар жамияти (2011) ва Holick мезонларига мос равишда баҳоланган. ПК бўлган беморларда витамин D етишмовчилиги ва танқислиги тарқалиши назорат гуруҳи билан Фишер аниқ мезонидан фойдаланиб таққосланган. Халқаро Эндокрин жамияти витамин D ни баҳолашнинг қуйидаги мезонларини тақдим этади: зардобнинг 25(OH)D даражасидан фойдаланиб етарлилик/етишмовчилик/танқислик: зардобнинг 25(OH)D даражаси 30 нг/мл ёки ундан ошса, витамин D учун етарли саналади; зардобнинг 25(OH)D даражаси 30 нг/мл дан паст, лекин 20 нг/мл дан юқори бўлса, витамин D етишмовчилиги саналади; зардобнинг 25(OH)D даражаси 20 нг/мл дан кам бўлса, витамин D учун танқислик саналади.

Тадқиқотда олинган маълумотларга ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларини киритилган ҳолда, шахсий компьютерида Microsoft Office Excel-16.13.1, Prism 7 дастурий таъминот тўплами ёрдамида статистик ишлов берилган. Вариацион, параметрик ва непараметрик статистика усуллари ўрганилаётган кўрсаткичнинг арифметик ўртача қиймати (M), ўртача

квадратик оғиш (σ), ўртачанинг стандарт хатоси (m), нисбий катталиклар (частота, %) ни ҳисоблаш билан амалга оширилган. Икки мустақил танланманинг меъёрий тақсимланган миқдорий белгиларини таққослаш таҳлили учун Стъюдент мезони қўлланган. Статистик таҳлилнинг барча турлари учун фарқларни ишончилилик $P < 0,05$ даражасига етганда статистик аҳамиятли деб ҳисобланган.

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

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

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

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

Анаманезга кўра, ушбу касалликнинг ўртача бошланиш ёши (беморлар ПК аломатларини сеза бошлаган вақт) япон гуруҳидаги эркакларда $50,7 \pm 0,93$, аёлларда $57,8 \pm 0,99$ ёш, ўзбек гуруҳидаги эркакларда $54,5 \pm 1,15$, аёлларда $55,4 \pm 1,53$ ёшни ташкил қилган. Япон гуруҳида эркаклар япон аёлларга нисбатан ёшроқ, касалликнинг бошланиш дебюти иккала гуруҳдаги аёлларни таққослаганда фарқ кузатилмаган ($P > 0,05$). Япон гуруҳининг эркак беморлари ўзбек гуруҳидаги эркакларга қараганда ёшроқдир ($P < 0,05$).

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

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

1-жадвал

Паркинсон касаллиги билан беморларнинг клиник шаклларига боғлиқ жинс бўйича гуруҳларда тақсимланиши

Беморлар гуруҳи	АРИШ		ТШ		АШ		
	п	%	п	%	п	%	Р
Ўзбекистон							
Эркаклар, n=68	21	30,9±5,60*	17	25,0±5,25	30	44,1±6,02*	$P_{ТШ}<0,05$
Аёллар, n=35	11	31,4±7,84	3	8,6 ±4,74*	21	60,0±8,28*	$P_{ТШ}<0,001$ $P_{АРИШ}<0,01$
Япония							
Эркаклар, n=70	37	52,8±5,97	23	32,9±5,62 $P_{АРИШ}<0,05$	10	14,3±4,18	$P_{АРИШ}<0,001$ $P_{ТШ}<0,05$
Аёллар, n=68	31	45,6±6,04	26	38,2±5,89	11	16,2±4,47	$P_{АРИШ}<0,001$ $P_{ТШ}<0,05$

Изоҳ: ости чизилган кўрсаткичлар Япония гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилади; * - Ўзбекистон ва Япония беморлари ўртасида жинс бўйича ишончли даражада фарқлар мавжудлиги.

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

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

Ўзбек гуруҳида когнитив бузилишлар касаллик авж олиши мобайнида ҳам эркакларда, ҳам аёлларда ишончли ёмонлашган. Япон гуруҳида фақат

эрта ва кеч босқичдаги эркакларда ишончли фарқ қайд этилган, бунда IV-V босқичларда когнитив функциялар MMSE шкаласи бўйича ёмонлашган. Икки мамлакатни когнитив функциялар бўйича таққослаганда, ўзбек гуруҳидаги эркакларда кенгайтирилган босқичда когнитив функциялари япон гуруҳидаги эркакларга нисбатан анча ёмонроқ бўлгани аниқланган ($24,6 \pm 0,49\%$ ва $26,1 \pm 0,36\%$, $P < 0,05$).

UPDRS III қисми бўйича баҳоланадиган мотор бузилишлар яққоллиги Хен-Яр бўйича босқич билан корреляция қилинган. Гипокинезия ҳаракатларнинг сустлиги, ҳаракатларнинг юзага келиши қийинлиги, кетма-кет ҳаракатларнинг уларнинг амплитудаси ва тезлиги кескин камайиши билан бажарилиши бузилишида намоён бўлган, шунингдек гипомимия, кам пирпираш, гипофония, сўлак оқиши, микрография, ахейрокинез, микробазия, стулдан туришда ва тўшакда бурилишларда қийналиш билан тавсифланган.

ПКда мотор бузилишлар оғирлигига умумий баҳо бериш ўртача баллари халқаро UPDRS шкаласи бўйича ўзбек гуруҳидаги эркаклар ва аёлларда ПК ривожланиши билан ошиб борган (эркакларда II босқичда $16,8 \pm 0,85$, III босқичда $24,2 \pm 0,67$ ва IV босқичда $32,2 \pm 2,06$ ҳамда мос равишда аёлларда - $16,9 \pm 1,46$, $25,2 \pm 1,33$, $33,8 \pm 2,02$ балл, $P < 0,05$). III ва IV босқичдаги беморлар ўзбек ва япон миллатига мансуб шахслардаги мотор бузилишлар намоён бўлиши бўйича ишончли фарқ қилган ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, оғирлик даражаси бўйича Хен-Яр бўйича кенгайтирилган (III) босқичдаги беморлар иккала мамлакатда устунлик қилишди. ПК ривожланиб борган сари, ҳам ўзбек, ҳам япон гуруҳларида когнитив функциялар, ҳаёт сифати ва D витамининг концентрацияси каби кўрсаткичлар бир томонлама ёмонлашиши аниқланган. ПК босқичлари бўйича ўтказилган гендер тадқиқотини таҳлил қилганда, ўзбек гуруҳидаги беморларнинг III ва IV босқичларда ҳаракат бузилишлари, шунингдек, III босқичдаги эркак беморларда когнитив бузилишлари япон гуруҳига қараганда сезиларли даражада ёмонроқ эканлиги аниқланган. Ҳар бир мамлакат ичида бир хил гуруҳдаги фарқли кўрсаткичи шундаки, ўзбек гуруҳидаги эркакларда кеч босқичларда касаллик давомийлиги аёлларга нисбатан кўпроқ давом этган. Япон гуруҳида эркакларнинг ўртача касаллик бошланиш ёши II-III босқичларда аёлларга қараганда камроқ, ҳамда III босқичдаги бемор эркаклар аёл беморларга нисбатан ёшроқ (2-жадвал).

Барча беморларда ота-оналари ва уларнинг биринчи ва иккинчи даражадаги қариндошлари (буви, бува, хола, амакилари)да ПК классик мотор симптомлари мавжудлиги бўйича сўров ўтказилган. Япон гуруҳида 15 ($10,9 \pm 2,65$) нафар беморда ижобий оилавий анамнез қайд қилинган, улар орасида ПК ТШ бўлган 7 беморлар орасида «ижобий» оилавий анамнез кузатилган, улардан 3 нафари биринчи ва 4 нафари иккинчи қаторда ПК бўйича оилавий мойилликка эга бўлган. АРШ бўлган 8 нафар беморда «ижобий» оилавий тарих кузатилган: ПК биринчи қаторида 5 ҳолат ва иккинчи қаторида 3 ҳолат, шу билан бирга ўзбек миллатига хос беморларда ижобий оилавий тарих 1- ва 2-қаторлар бўйича 9 ($8,7 \pm 2,77$) ҳолатда

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

2-жадвал

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

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

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

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

Япон гуруҳида меъёрий когнитив бузилишлар 52,9±5,97% эркакларда ва 60,3±5,93% аёлларда, ўртача деменция даражаси 1,4±1,4% эркакларда, 1,5±1,50% аёлларда аниқланган ($P<0,05$). Мамлакатлараро беморларнинг жинс бўйича когнитив бузилишларнинг яққоллигини маълум кичик гуруҳларда устунлигини таққослаганда, япон миллатидаги меъёрий когнитив бузилишлар бўлган 60,3±5,93% аёллар 37,1±8,17% ўзбек аёлларига нисбатан кўпроқ учраши аниқланган ($P<0,05$). ПК билан оғриган беморларнинг когнитив соҳасини ўрганганда, мўътадил когнитив бузилишларнинг устунлиги ва корреляцион боғлиқлик таҳлили бўйича эса когнитив дисфункция намоён бўлиши касалликнинг ривожланиш босқичига ишончли даражада боғлиқлиги иккала мамлакатда аниқланган ($P<0,05$). Когнитив бузилиш кўрсаткичлари ўзбек гуруҳидаги эркакларда япон гуруҳидаги эркакларга қараганда ишончли даражада пастроқ, ўртача когнитив

бузилишлар япон гуруҳидаги аёлларда ўзбек гуруҳидаги аёлларга қараганда анча кўпроқ учраши аниқланган ($P<0,05$).

ПК билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини таҳлили ўтказилганда, унинг жинсга боғлиқлиги кузатилмаган (эркакларда $16,5\pm0,61\%$ ва аёлларда $15,6\pm0,57\%$, $P>0,05$). Беморларнинг ҳаёт сифати пасайишига ҳаракат бузилишининг яққоллиги, касаллик босқичлари ва когнитив бузилишининг яққоллиги таъсир кўрсатиши ҳам япон, ҳам ўзбек гуруҳларида аниқланган ($P<0,05$).

ПК касаллиги билан оғриган беморларда импульсив-компульсив бузилишлар (ИКБ) ни дастлаб аниқлаш учун қисқа J-QUIP сўровномаси ёрдамида скрининг текширув ўтказилган. Эркак ва аёлларда ПК нинг клиник кўринишларини таққослаганда қуйидаги натижалар олинган: япон гуруҳида эркак беморларда хулқ-атвор касалликлари 1,9 барабар кўпроқ, ўзбек гуруҳида аёллардан фарқли ўлароқ, ИКБ фақат эркак жинси намоёндаларида аниқланган.

ПК билан касалланган беморларнинг даво чораларини таҳлил қилганда, япон гуруҳидаги беморлар леводопа дориларини $90,0\pm3,24\%$ ҳолатларда қабул қилганлиги аниқланган. ЛЭДнинг минимал дозаси кунига 250мг, максимал – кунига 1257 мг, ўртача $661,4\pm19,33$ мг ни ташкил қилган. Ўзбек гуруҳида япон гуруҳидан фарқли ўлароқ, леводопани $81,8\pm4,75\%$ ҳолатларда қабул қилиниши аниқланган, ЛЭД нинг минимал дозаси 200 мг/сут, энг юқори 1200 мг/сут, ўртача $600,6\pm29,69$ мг/сут. Леводопа препаратлари амантадин, антихолинэргик ва бошқа дори воситалар билан қўлланилган.

Япон гуруҳидаги беморларнинг аксарият $81,4\pm4,65\%$ қисми ўзбек $33,3\pm5,80\%$ гуруҳига нисбатан антипаркинсоник дориларни комбинирланган ҳолда қабул қилган ($P<0,05$). Леводопа препаратлари бошқа антипаркинсоник дори воситалари: дофамин рецепторлари (ротиготин, ропинирол), В типдаги МАО ингибитори (селегилин), амантадин ва бошқалар билан комбинирланган. Леводопани монотерапия сифатида $18,6\pm4,65\%$ ҳолларда, ўзбек гуруҳларига нисбатан $66,5\pm5,80\%$ камроқ қўлланилган ($P<0,05$). Леводопанинг суткалик дозаси монотерапия гуруҳида ($539,2\pm79,12$) ва леводопа препаратлари билан комбинацияда ($185,9\pm25,54$) ўзбек гуруҳига нисбатан мос равишда $679,0\pm26,77$ ва $610,0\pm65,74$ камроқ эканлиги аниқланган (3-жадвал).

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

Японияда амалга оширилган тадқиқотлар натижаларига бўйича, ИКБ учраш сонига кўра ПК бўлган $48,1\pm9,62$ беморда қимор ўйинларига мойиллик аниқланган. Эҳтимол, қиморга мойиллик шунчалик кенг тарқалиши Японияда қимор ва казино муассасалари етарлича юқори

тарқалганлиги ҳамда кекса беморлар ва ногиронларнинг моддий яхши таъминганлиги билан боғлиқдир.

3-жадвал

Дофаминергик терапиянинг Паркинсон касаллиги билан хасталанган беморларда қиёсий таҳлили

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

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

Кейинчалик тадқиқот натижаларига кўра, гиперсексуаллик 55,6±9,56%, компульсив шопинг 66,7±9,07%, компульсив ўта тўйиб овқатланиш 74,1±8,43%, пандинг 77,8±8,0% ва ДДС 81,5±7,47% ортиб борадиган частотага тўғри келади.

Энг кўп ДДС ва пандинг кузатилган, камроқ қимор аниқланган. Ўзбек гуруҳида барча ҳолатларда ДДС, гиперсексуаллик 33,3±19,24%, компульсив шопинг 66,7±19,24%, компульсив ўта тўйиб овқатланиш ва пандинг 83,3±215,22% аниқланган. Айтиш жоизки, текширилган беморларда ИКБ бир неча турларининг комбинацияси кузатилган. Энг кўп пандинг, компульсив ўта тўйиб овқатланиш ва ДДС комбинацияси кузатилган.

Шундай қилиб, ПК бўлган беморларда импульсив-компульсив назорат бузилишлари сони япон гуруҳида 38,6±5,8%ни ва ўзбек гуруҳида 7,6±3,26%ни ташкил қилган, улар орасида дофамин дизрегуляцион синдром, пандинг ва компульсив ўта тўйиб овқатланиш ҳамда уларнинг биргаликда келиши энг кўп учраган. ПК беморларида импульсив назорат бузилишларини аниқлаш учун қисқа скрининг сўровномаларини қўллаш мақсадга мувофиқ, улар ПК беморларида хулқ-атворнинг бузилишларининг ташхисотини оширади. ПК да хулқ-атвор бузилишларининг ривожланиши хавф омиллари эркак жинси, касалликнинг эрта дебюти ва леводопа билан бошқа Паркинсонга қарши препаратлар комбинирланган даволаши ҳисобланган.

Мотор асоратлар (МА) «киритиш даври», «ўчириш даври» ва дискинезия шаклида флюктуация кўринишида намоён бўлган. Япон гуруҳида 19 (27,1 ± 5,31%) ва ўзбек гуруҳида 17 (25,8±5,38%) беморларда мотор асоратлар «чарчаш феномени» (ЧФ) ва дискинезия кўринишида кузатилган. Бошланиш ёши ва леводопанинг кунлик дозаси иккала мамлакатда ҳам

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

Шундай қилиб, мотор асоратлари қайсидир мамлакатда устуворлик сонисиз ва маълум жинс билан мусбат боғлиқликка эга бўлмаган ҳолда кузатилган. МАнинг ривожланиш хавф омиллари беморнинг эрта ёши, касаллик эрта дебюти ва юқори дозадаги дофаминергик терапия бўлган.

АРШ, аралаш ва ТШ орасида мотор бузилишлар ривожланиш хавфини ҳам баҳоланган. Ўзбек гуруҳида АРШ билан $33,3 \pm 9,62\%$, ТШ билан $21,4 \pm 10,97\%$ ва аралаш шакл билан $21,4 \pm 7,75\%$ беморда, япон гуруҳида ТШ билан $37,0 \pm 9,29\%$ ва АРШ билан $28,1 \pm 7,95\%$ беморда мотор асоратлар аниқланган. Ўзбек гуруҳидан фарқли, япон гуруҳидаги АШ бўлган беморларда мотор асоратлар кузатилмаган. Ўзбек гуруҳида мотор асоратлар сони ПК нинг клиник шаклларида боғлиқлиги бўйича аҳамиятга эга эмаслигини аниқланган, япон гуруҳида АШ бўлган беморларда мотор асоратлар аниқланмаганини қайд қилинган. Таъкидлаш жоизки, жинсга боғлиқ ишончли фарқлар на кичик гуруҳлар, на гуруҳлар ичида топилмаган.

Диссертациянинг «**Ўзбек миллатига мансуб беморларда терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш**» деб номланган тўртинчи бобда, 25(ОН)D концентратсияси ва ПК ўртасидаги боғлиқлик, шунингдек, беморларда D витамини қўллаш натижаларига баҳо таҳлил қилинган.

Ўзбек гуруҳида ПК билан оғриган беморларнинг қон зардобиди 25(ОН)D концентратсиясини баҳолашда 27 кишида ($40,9 \pm 6,05\%$) D витамини танқислиги, ўртача $13,1 \pm 3,01$ нг/мл, 33 кишида ($51,5 \pm 6,15\%$) D витамини етишмовчилиги, ўртача $24,7 \pm 2,2$ нг/мл аниқланган. Нормал 25(ОН)D даражаси фақат 6 ($9,1 \pm 3,54\%$) беморда аниқланган. Қон зардобдаги 25(ОН)D даражаси бўйича жинслар бўйича тафовутлар кузатилмаган ($P > 0,05$).

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

Япон миллатига мансуб беморларда D витамини концентратсиясини баҳолашда 23 беморда ($32,9 \pm 5,62\%$), D витамини танқислиги, 36 беморда ($51,4 \pm 5,97\%$) D витамини етишмовчилиги аниқланган. Қолган $15,7 \pm 4,35\%$ да нормал даражада 25(ОН)D қайд этилган. ПК билан оғриган беморларда D витамини танқислиги ҳамда етишмовчилиги ишончли кўпроқ учраган ($P < 0,05$).

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

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

Шундай қилиб, тадқиқотда D витамини ва ПК оғирлик даражаси орасидаги ишончли боғлиқликни аниқланган. D витамини танқислиги D витамини етишмовчилигига қараганда ПК ривожланиши юқори хавфига эга. Концентрация даражаси касаллик босқичларига қараб сезиларли даражада фарқ қилади: Хен-Яр босқичлари ва UPDRS III кўрсаткичлари билан салбий корреляцияга, когнитив функциялар билан ижобий корреляцияга эга бўлиб, аммо касаллик давомийлиги, кунлик ЛЭД ва ПК билан оғриган беморларнинг ёшига статистик жиҳатдан боғлиқ бўлмаган.

D витамини ёрдамида даволаниш самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш учун Паркинсон касаллигида баҳолаш шкалаларини қўллаб, ПК билан оғриган беморларни икки гуруҳга бўлинган. 1- асосий гуруҳга ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган даволаш стандартларига мувофиқ даво олган беморлар кирди ($n=30$). 2-гуруҳни стандарт терапия билан бирга D витамини қабул қилган беморлар ($n=30$) ташкил қилди. D витамини етишмовчилигини даволаш учун тавсия этилган дори – коллакальциферол D3, (3-жадвалга қаранг). Халқаро эндокринологлар жамияти мезонларига кўра, тавсия этилган D витамининг дозаси 25(OH)D концентрацияси 20 нг/мл дан паст бўлганида кунига 7000 МЕ дан перорал 8 ҳафта давомида ва 25(OH)D концентрацияси 21-30 нг/мл даража оралиғида бўлганда 7000 МЕ дан 4 ҳафта давомида ташкил қилган. 25(OH)D билан таъминланиш даражаси коррекция қилингандан кейин D витамини ушлаб турувчи дозада, 16 ҳафта давомида ҳар куни 2000МЕ дан қўллаш тавсия этилган. Анти-паркинсон дориларнинг дозаси ва режими D витамини қўлланилишидан олдин ва кейин ўзгартирилмаган.

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

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

Ўтказилган таҳлил натижасида ПК ривожланишига, кечиш оғирлигига ва башоратига сезиларли таъсир кўрсатадиган ўзгарувчан ва ўзгартрилмайдиган омиллар аниқланди, улар ПК ривожланиши, кечиш оғирлиги ва якуни башорат мезонларини ишлаб чиқишга асос бўлди. 4-жадвалда ПК белгиларининг намоён бўлиш даражасига қараб акс эттирилган.

4-жадвал

Паркинсон касаллигини даволаш услубларига боғлиқ клиник симптомлар динамикаси

Кўрсаткичлар	Стандарт терапия, (n=30)		Стандарт терапия + витамин D ₃ ((n=30)	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Даволашдан олдин	Даволашнинг 16-ҳафтасида
Ёши, йил	61,9±1,98		60,6±1,63	
Касаллик давомийлиги, йил	5,8±0,41		6.2±0.52	
Хен ва Яр бўйича босқичлари	2,73±0,11	2,67±0,10	2,96±0,16	2,86±0,16
MMSE, баллар	25,2±0,51	26,1±0,35	25,6±0,69	27,5±0,59*
MoCA, баллар	24,2±0,56	25,3±0,42	24,9±0,74	26,8±0,43*
PDQ-8, баллар	17,7±0,91	15,4±0,64*	16,7±0,91	13,6±0,62*
25(OH)D (нг/мл)	21,4±1,37	21,9±1,29	21,3± 1,09	35,8±1,11**

Изох: * - фарқларнинг ишончлилиги $p < 0,05$; ** фарқларнинг ишончлилиги $p < 0,0001$.

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

5-жадвал

Паркинсон касаллигининг ноҳуш якуни хавфи эҳтимолини баҳоловчи прогностик шкала

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

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

Натижада, ушбу мезонлар бўйича ПК оғир ривожланиш хавфи баҳоланди:

- умумий 9,0 балл билан ижобий якун сифатида (ПК оғир кечиши ривожланиш хавфи паст);
- умумий баллар тўплами 10-14 балл нохуш якун эҳтимоли (ПК оғир кечиши ривожланиш хавфи ўртача);
- умумий баллар тўплами >14 балл нохуш якун (ПК оғир кечиши ривожланиш хавфи юқори).

Касалликнинг оғир кечиш хавфи паст бўлган тақдирда профилактика мақсадида ПКнинг комплекс давосига перорал D витамини 2000МЕ дозасида қўшиш зарур.

Касалликнинг оғир кечиш хавфи ўртача бўлса, ПК комплекс давосига D витамини перорал 4 ҳафта давомида кунига 7000 МЕ дозасида қўшиш зарур.

Касалликнинг оғир кечиш хавфи юқори бўлса, ПК комплекс давосига D витамини перорал 8 ҳафта давомида кунига 7000 МЕ дозасида қўшиш зарур.

ХУЛОСАЛАР

«Ўзбек ва япон миллатларида Паркинсон касаллигининг қиёсий клиник ва патобиокимёвий жиҳатлари» мавзуидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб эркакларда Паркинсон касаллигининг клиник кўриниши хусусиятлари қуйидагилардан иборат: дебютнинг анча кеч ёшда (50,7 ёшга нисбатан 54,5 ёш) экани, АШ нинг устунлиги (14,3% га нисбатан 44,1%), кенгайтирилган босқичда когнитив бузилишлар анча яққоллиги (26,7 баллга нисбатан 25,3 балл) ва кеч босқичларда ҳаракат бузилишлари (22,4 баллга нисбатан 31,3 балл). Япон миллатига нисбатан ўзбек миллатига мансуб аёлларда ПК нинг клиник кўриниши хусусиятлари қуйидагилардан иборат: АШ (16,2% га нисбатан 60,0%), мўътадил когнитив бузилишлар ишончли камроқ (60,3% га нисбатан 37,1%) учраган ҳамда ҳаракат бузилишлари анча яққол (22,2 баллга нисбатан 33,8 балл) намоён бўлган.

2. Милатлараро таҳлил ИКБ нинг учраш даражасида фарқларни аниқлади, бунда ўзбек миллатига мансуб шахсларда (япон гуруҳидаги 38,5% га қарши 7,6%) ишончли камроқ учради. ИКБ асосан эркакларда, дебют ёши эрта бўлган ва комбинирланган даво услубини олган беморларда аниқланди. МА ҳар қандай мамлакатда устунлик қиладиган учраш сонисиз

учради, МА учун хавф омиллари касалликнинг эрта дебюти ва юқори дозадаги дофаминергик терапия бўлиб ҳисобланади.

3. Паркинсон касаллиги билан касалланган беморларнинг аксариятида D витамини етарли таъминмаслиги қайд этилди. Касаллик босқичи, когнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси қонда 25(OH)D концентрацияси миқдори билан ишончли боғлиқликка эга бўлиб, бу уни юқори сезгир башорат қилувчи сифатида қўллашга имкон беради.

4. Колакальциферол D3 ни ПК даволаш стандарт протоколига D витамини етишмовчилигида 4 ҳафта давомида ҳамда бошланғич D витамини танқислигида 8 ҳафта давомида 7000МЕ миқдорида киритиш беморларнинг когнитив функциялари ва ҳаёт сифатини ишончли даражада яхшилашга имкон беради.

5. ПК нинг нохуш якунининг хавфи эҳтимоли баллиқ прогностик шкаласи ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МАНСУРОВА НАРГИЗА АСРОРОВНА

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

14.00.13 – Неврология

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

БУХАРА – 2020

Тема докторской диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.PhD/Tib645

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:

Прохорова Анна Владимировна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Хайдарова Дильдора Кодировна
доктор медицинских наук

Christopher H. Hawkes
доктор медицинских наук
(Великобритания)

Ведущая организация:

Seoul National University Bundang Hospital
(Южная Корея)

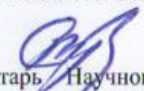
Защита диссертации состоится «13» сентября 2020 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного Совета PhD 04/13.05.2020.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои, дом 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

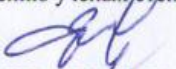
С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 607). Адрес: 200118, г.Бухара, улица А.Навои дом 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «18» сентября 2020 года.
(Регистр протокола рассылки № 6 от «18» сентября 2020 года).




Д.Т.Ходжиева
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н.


С.С.Пулатов
ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, к.м.н.


Г.А.Ихтиярова
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность диссертационной темы. В мире болезнь Паркинсона является одним из самых распространённых заболеваний с полиэтиологическим фактором, которое развивается в результате нарушения дофаминергической проводимости в нигростриарной системе. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по частоте нейродегенеративное заболевание в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. зарегистрировано 6,1 миллионов случаев БП, в т.ч. 2,9 миллиона (47,5%) у женщин, 3,2 миллиона (52,5%) у мужчин, из них 14,8% случаев приходится на страны с низким уровнем дохода¹. Проведённые в мире исследования указывают на увеличение заболеваемости с возрастом. Болезнь Паркинсона «...приводит к нарушению движения, когнитивным расстройствам, дезадаптации и ухудшению качества жизни у пациентов...»², что определяет медицинскую и социальную значимость проблемы. Своевременное выявление этих проблем и разработка эффективных методов лечения входит в число самых актуальных задач, стоящих сегодня перед медицинскими работниками.

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

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

¹ Итоги отчетов ВОЗ за 2016 г.

² Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: Клинические рекомендации // Российская ассоциация эндокринологов. - 2015. - №6. – С.68-79.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены особенности течения болезни Паркинсона у мужчин узбекской национальности по сравнению с японской по возрасту дебюта, преобладание смешанной формы, выраженность двигательных расстройств в поздних стадиях, а у женщин меньшая встречаемость умеренных когнитивных расстройств, а также выраженность двигательных расстройств;

установлено, что факторы риска поведенческих расстройств при болезни Паркинсона развиваются в основном у лиц мужского пола и у

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

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

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

Практические результаты исследования заключается в следующем:

дана оценка особенностям течения клинических проявлений болезни Паркинсона у мужчин и женщин;

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

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

рекомендовано применение колакальциферола D₃ в количестве 7000 МЕ в день в течение 4 недель при недостаточности витамина D (20-30 нг/мл) в терапевтической схеме лечения болезни Паркинсона, при дефиците витамина D (<20 нг/мл) - в течение 8 недель с дальнейшей поддерживающей дозой 2000 МЕ длительного приема;

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

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

Научная и практическая значимость результатов исследования.

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

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанная прогностическая шкала способствуют оптимизации диагностики риска развития, тяжести течения и исхода БП и лечебных мер терапии. С целью улучшения течения болезни Паркинсона в схему лечения необходимо включать колакальциферол D₃.

Внедрение результатов исследования:

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

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

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При распределении больных в гендерных группах в зависимости от клинических форм болезни Паркинсона были выявлены следующие данные: в узбекской группе мужчин с АРФ ($30,9\pm5,60\%$) достоверно меньше, а со СФ ($44,1\pm6,02\%$) достоверно больше, чем мужчин в соответствующих группах японской национальности ($52,8\pm5,97\%$ и $14,3\pm4,18\%$ соответственно), $p<0,05$ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в гендерных группах в зависимости от формы болезни Паркинсона

Группы больных	АРФ		ДФ		СФ		
	п	%	п	%	п	%	Р
Узбекистан							
Мужчины, n=68	21	30,9±5,60*	17	25,0±5,25	30	44,1±6,02*	Р _{ДФ} <0,05
Женщины, n=35	11	31,4±7,84	3	<u>8,6</u> ±4,74*	21	60,0±8,28*	Р _{ДФ} <0,001 Р _{АРФ} <0,01
Япония							
Мужчины, n=70	37	52,8±5,97	23	32,9±5.62 Р _{АРФ} <0,05	10	14,3±4.18	Р _{АРФ} <0,001 Р _{ДФ} <0,05
Женщины, n=68	31	45,6±6,04	26	38,2±5,89	11	16,2±4,47	Р _{АРФ} <0,001 Р _{ДФ} <0,05

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

Женщин со СФ статистически значимо больше в узбекской группе ($60,0\pm8,28\%$), чем в японской ($16,2\pm4,47\%$).

Согласно классификации по степени инвалидизации Хен и Яр выявили, что значительно преобладают пациенты с III стадией в обеих группах. В узбекской группе мужчин 39 ($57,3\pm7,92\%$), женщин 14 ($40,0\pm13,1\%$), в японской группе мужчин 34 ($48,6\pm8,57\%$), женщин 50 ($73,5\pm6,24\%$) (смотрите Таблицу 3.3). В узбекской группе пациентов женского пола достоверно больше во II и III стадиях ($42,9\pm8,37\%$ и $40,0\pm8,28\%$), чем женщин в японской группе ($19,1\pm4,76\%$ и $73,5\pm5,35\%$ соответственно, $P<0,05$). Женщины со II стадией намного моложе $57,9\pm1,96$, чем женщины с аналогичной стадией в японской группе $64,8\pm2,18$ ($P<0,05$). В японской группе дебют заболевания у мужчин II и III стадии более ранний по сравнению с аналогичной группой женщин. В узбекской группе у женщин с II стадией начало заболевания более раннее $51,4\pm2,40$ по сравнению с женщинами из японской группы $58,5\pm2,06$, ($P<0,05$). В узбекской группе у мужчин длительность заболевания увеличивается по мере прогрессирования болезни ($P<0,05$), у женщин такая тенденция не прослеживается. В поздних стадиях длительность заболевания у мужчин достоверно больше, чем у женщин ($8,3\pm0,80$ и $4,7\pm0,71$, $P<0,05$).

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

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

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

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В японской группе подавляющее большинство пациентов принимали комбинированную форму противопаркинсонических препаратов $81,4 \pm 4,65\%$ по сравнению с $33,3 \pm 5,80\%$ в узбекской группой ($P < 0,05$). Препараты леводопы комбинировались с другими противопаркинсоническими средствами: агонистами дофаминовых рецепторов (ротиготин, ропинирол), ингибитором МАО типа В (селегилин), амантадин и др. Леводопу в виде монотерапии принимали в $18,6 \pm 4,65\%$ по сравнению с узбекской $66,5 \pm 5,80\%$ ($P < 0,05$). Суточные дозы леводопы достоверно были меньше в группе монотерапии ($539,2 \pm 79,12$) и в комбинации с препаратами леводопы ($185,9 \pm 25,54$) по сравнению с узбекской группой $679,0 \pm 26,77$ и $610,0 \pm 65,74$ соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3).

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

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

достаточно высокой распространённостью игорных заведений и казино в Японии, а также хорошей материальной обеспеченностью пожилых больных и инвалидов. Далее по нарастающей частоте встречаемости по данным исследования следует гиперсексуальность $55,6\pm9,56\%$, компульсивный шопинг $66,7\pm9,07\%$, компульсивное переедание $74,1\pm8,43\%$, пандинг $77,8\pm8,0\%$ и ДДС $81,5\pm7,47\%$. Наиболее часто встречался ДДС и пандинг, реже всего выявлялись игромания. В узбекской группе выявилось $33,3\pm19,24\%$ гиперсексуальность, $66,7\pm19,24\%$ компульсивный шопинг, по $83,3\pm215,22\%$ компульсивное переедание и пандинг и во всех случаях ДДС. Следует отметить, у исследованных больных отмечались комбинация нескольких видов ИКР. Наиболее часто встречались комбинация из пандинга, компульсивного переедания и ДДС.

Таблица 3

Сравнительная характеристика дофаминергической терапии у пациентов БП

Показатели	Япония, n=70		Узбекистан, n=66	
Противопаркинсонические препараты	Леводопа в виде монотерапии	Комб. лечение	Леводопа в виде монотерапии	Комб. лечение
Число больных, %	$18,6\pm4,65$	$81,4\pm4,65$	$66,7\pm5,80^*$	$33,3\pm5,80^*$
Доза леводопы (мг)	$539,2\pm79,12$	$185,9\pm25,54$	$679,0\pm26,77^*$	$610,0\pm65,74^*$
Доза АДР (мг)		$226,2\pm13,56$		0,0
Амантадин (мг)		$190,7\pm16,24$		$205,6\pm5,56$
Число ИКР, %	$38,6\pm5,82$		$7,6\pm3,26^*$	

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

Таким образом, частота нарушения импульсивно-компульсивного контроля у больных с БП составляет $38,6\pm5,8\%$ в японской группе и $7,6\pm3,26\%$ в узбекской группе, среди которых наиболее часто встречаются дофаминовый дисрегуляторный синдром, пандинг и компульсивное переедание, а также их сочетание. Для выявления нарушений импульсивного контроля у больных БП целесообразно использовать краткие скрининговые вопросники, которые повышают диагностику поведенческих расстройств у больных БП. Факторами риска развития поведенческих расстройств при БП являются мужской пол, ранний дебют заболевания и комбинированное лечение леводопы с другими противопаркинсоническими препаратами.

Моторные осложнения проявлялись в виде флюктуации «период включения» и «период выключения» и дискинезии. В японской группе 19 ($27,1\pm5,31\%$) и узбекской группе 17 ($25,8\pm5,38\%$) пациентов имели моторные осложнения (МО) в виде «феномена истощения» (ФИ) и дискинезии. Возраст дебюта и суточная доза леводопы являются значительными факторами риска моторных осложнений в логистическом регрессионном анализе в обеих странах. Моторные флюктуации выявлены у 13 ($76,5\pm10,29\%$) и 12

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При корреляционном анализе выявлена отрицательная зависимость между уровнем витамина D в сыворотке крови и шкалой Хена и Яра; чем выше стадия болезни, тем ниже уровень концентрации 25 (ОН) D ($\rho = -0.58$, $P < 0.001$). Также отмечена, положительная зависимость между уровнем концентрации 25(ОН)D и когнитивными функциями ($\rho = 0.52$, $P < 0.05$) и отрицательная зависимость с показателями качества жизни ($\rho = -0.38$, $P < 0.05$).

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

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

Таблица 4

Динамика клинических симптомов БП в зависимости от методов лечения

Показатели	Стандартная терапия (n=30)		Стандартная терапия + витамин D ₃ ((n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	На 16-й неделе лечения
Возраст, годы	61,9±1,98		60,6±1,63	
Длительность заболевания, годы	5,8±0,41		6.2±0.52	
Стадия по Хен и Яра	2,73±0,11	2,67±0,10	2,96±0,16	2,86±0,16
MMSE, баллы	25,2±0,51	26,1±0,35	25,6±0,69	27,5±0,59*
MoCA, баллы	24,2±0,56	25,3±0,42	24,9±0,74	26,8±0,43*
PDQ-8, баллы	17,7±0,91	15,4±0,64*	16,7±0,91	13,6±0,62*
25 (ОН)D (ng/ml)	21,4±1,37	21,9±1,29	21,3± 1,09	35,8±1,11**

Примечание: * - достоверность различий $P < 0.05$; ** - достоверность различий $P < 0.001$.

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

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

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

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

Таблица 5

Прогностическая шкала вероятности риска неблагоприятного исхода болезни Паркинсона

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

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

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

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT BUKHARA STATE
MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MANSUROVA NARGIZA ASROROVNA

**COMPARATIVE CLINICAL AND PATHOBIOCHEMICAL ASPECTS OF
PARKINSON'S DISEASE IN UZBEK AND JAPANESE NATIONALITIES**

14.00.13 - Neurology

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

BUKHARA – 2020

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

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

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

Scientific consultant:

Prokhorova Anna Vladimirovna
Doctor of Medicine

Official opponents:

Khaydarova Dildora Qodirovna
Doctor of Medicine

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

Leading organization:

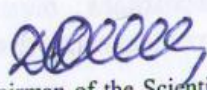
Seoul National University Bundang Hospital
(South Korea)

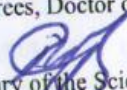
The defense of the doctoral dissertation will be held on «13» october 2020, at 14.00 at the meeting of the Scientific Council PhD 04/13.05.2020.Tib.93.02 at Bukhara state medical institute (Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50).

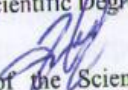
The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Bukhara state medical institute (registered under №007). Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was distributed on «28» september 2020.
(Registry record N 6 dated «28» september 2020).




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


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


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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

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

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

The tasks of the research are:

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

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

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

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

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

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

The scientific novelty of the dissertation research is as follows:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

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

II бўлим (II часть; Part II)

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

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

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

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

“Sadriddin Salim Buxoriy” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45

