

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНИШНИНГ ИММУНОЛОГИК МАРКЕРЛАРИГА АСОСЛАНГАН
ТОКСИК ЖИГАР ЗАРАРЛАНИШЛАРИНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ ВА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар
14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of Sciences (DSc)

Раджабова Гулчехра Баходировна

Яллиғланишнинг иммунологик маркерларига асосланган токсик жигар зарарланишларини комплекс баҳолаш ва дифференциал диагностикаси..... 3

Раджабова Гулчехра Баходировна

Комплексная оценка и дифференциальная диагностика токсических поражений печени с учетом иммунологических маркеров воспаления. 29

Radjabova Gulchekhra Bakhodirovna

Comprehensive assessment and differential diagnosis of toxic liver lesions based on immunological markers of inflammation..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published scientific works..... 58

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВНА

**ЯЛЛИҒЛАНИШНИНГ ИММУНОЛОГИК МАРКЕРЛАРИГА АСОСЛАНГАН
ТОКСИК ЖИГАР ЗАРАРЛАНИШЛАРИНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ ВА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ДИАГНОСТИКАСИ**

14.00.05 – Ички касалликлар
14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.2.DSc/Tib131 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий консультантлар

Ганиева Шахзода Шавкат қизи
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахимова Дилором Алимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Зурочка Александр Владимирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон қўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон қўчаси, 23 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50; Веб-саҳифа: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru.

Диссертация автореферати 2026 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2026 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

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

Н.Ш. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

Г.А. Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда жигар касалликлари, хусусан токсик гепатитларнинг барқарор ўсиши, даволаниш харажатларининг ошиши глобал тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб келмоқда. Тадқиқотлардаги замонавий ютуқлар яллиғланиш ва иммунитетнинг жигар касалликларида иштирок этиш механизмларини чуқурроқ тушунишга имкон беради ва кўплаб кузатувлар натижасида жигар зарарланишида иммун механизмлар аҳамиятини кўрсатди. Токсик жигар зарарланишини дифференциал ташхислашда ёрдам берадиган, гепатобилиар касалликларда, жигар фибрози, циррози ва етишмовчилигининг иммун-яллиғланиш маркерларини аниқлаш ва «...клиник натижаларнинг прогностик аҳамияти, хавф омилларини комплекс баҳорлашда мезон сифатида ишлатиладиган янги биомаркерларни ишлаб чиқиш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади...»¹.

Жаҳон миқёсида жигар касалликлари шаклланишининг иммун механизмларини ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотлар олиб борилмоқда. Иммун яллиғланиш, ирсий мойиллик ва атерогенезнинг бошқа назарияларини ўрганиб чиққанда, цитокинлар ишлаб чиқариш даражасига таъсир қилувчи генларнинг ҳаддан ташқари экспрессияси иммун тизими воситачиларининг биокимёвий фаоллиги, адгезия молекулаларининг синтезланишига, моноцитлар/макрофаглар ва силлиқ мушак ҳужайраларининг семиз ҳужайраларга айланишига асосланган. Шунинг учун иммун реакциясининг «биринчи тўлқини» бўлган ўткир ва сурункали яллиғланиш жараёни цитокинлари иштирокидаги иммунопатогенетик механизмлар атеросклероз ва фибрознинг ривожланиши ва у билан боғлиқ жигар касалликлари патогенезини асословчи омиллар ҳисобланади.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тез тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва жигар етишмовчилиги келиб чиқишини олдини олиш, ҳамда асоратсиз даволашни оптималлаштириш бўйича кенг қўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»² га қаратилган муҳим вазифалар

¹ Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени // ПМ. 2024. №1 (77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennye-porazheniya-pecheni-2>

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

қўйилди. Ушбу вазифаларни амалга оширишда ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини ошириш, сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация Тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Жигар касалликлари диагностикасининг турли усуллари самарадорлигини клиник ва патогенетик асослашга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг қуйидаги илмий марказлари ва олий ўқув юртларида олиб борилмоқда: Karolinska Institute (Швеция), King's College London (Англия), University of Hong Kong (Гонконг), University of Michigan (АҚШ), University of Gothenburg (Швеция), Harvard University (АҚШ), University of Zurich (Швейцария), University of Bern (Швейцария), Tokyo Medical and Dental University (Япония), University of Melbourne (Австралия), Peking University (Хитой), Academic Medical Center University of Amsterdam (Нидерландия), Maastricht University Medical Center (Голландия), State University of New York (АҚШ), West Wales General Hospital (Буюк Британия), the University of Auckland (Янги Зеландия), Medanta hospital (Ҳиндистон), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Дунёда жигар касалликларининг клиник ва иммунологик ҳамда тиббий-ижтимоий жиҳатлари, эрта ташхис қўйиш ва жигар токсик касалликларининг турли даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича

³ www.xbmu.edu.cn, www.csu.edu.cn, www.unimeib.edu.au, www.hku.hk, www.otago.ac.nz, www.ucla.edu, www.allergic/en, www.aapd.org/, www.aaphd.org/, www.nidcr.nih.gov/research, www.nih.gov, www.mcmaster.ca, www.uchile.ci/english, www.scienceinstitute.in/, www.allergic.edu/

бир қатор илмий натижалар олинган: клиник ва иммунологик кўрсаткичлар жигар касалликларининг шаклланиши ва кечишида аниқланди (King's College London, Англия); Токсик гепатитларни турли хил комбинацияланган даволаш усуллари ёрдамида даволаш ва жигар етишмовчилигини олдини олиш тамойиллари ишлаб чиқилган (University of Gothenburg, Швеция); Медикаментоз ва алкоғолли жигар зарарланишларини даволашнинг турли самарали замонавий усуллари ишлаб чиқилган (Tokyo Medical and Dental University, Япония); Жигар касалликлари патогенезида иммун тизими аҳамияти ўрганилган ва замонавий диагностика усуллари ишлаб чиқилган (University of Bern, Швейцария).

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Статистик маълумотларга кўра, дори воситалари билан боғлиқ жигар зарарланишлари гепатитларнинг турли этиологияларида учинчи ўринни эгаллайди – вирусли ва алкоғолли гепатитлардан кейин. Дори воситалари билан боғлиқ жигар зарарланиши барча дори воситалари нохуш таъсирларининг тахминан 10–11% (0,2 дан 20% гача) ни ташкил қилади. Беморларни дори воситаси билан боғлиқ жигар зарарланиши сабабли шифохонага ётқизиш ҳолатлари барча касалланиш ҳолатларининг 2–6% ни ташкил этади (Писарев А.А. 2024). Жигарнинг сурункали касалликларида (ЖСК) иммун бузилишлари механизмини қуйидагича тасвирлаш мумкин: зарарловчи агент (вирус, алкоғоль, дори ёки токсик моддалар) жигар ҳужайра мембраналарининг бутунлигини бузади ва жигарнинг махсус антиген тузилишини ўзгартиради, уни аутоантигенга айлантиради. Бу аутоантиген Т-зависим лимфоцитлар орқали жигарда кечиктирилган турдаги гиперсезувчанлик реакциясини, лимфо-макрофагал инфильтрацияни ва лобуляр некрозни келтириб чиқаради. Шу билан бирга, сенсibiliзация қилинган иммун лимфоцитлар антиген сақловчи тўқималарни шикастлайди. Янги носпецифик жигар антигенларининг чиқиши В-лимфоцитларни фаоллаштиради, улар гумораль иммунитетнинг асосий кўрсаткичларига жавоб беради. Алкоғолли жигар касалликларида иммун тизимининг ҳужайравий ва гумораль бўғинларида кетма-кет ўзгаришлар рўй беради, бу спиртнинг узоқ таъсири билан боғлиқ (Чибиева Л.Г., Гатилова М.И. 2017).

Марказий Осиё минтақавий патологияси муаммосида, хусусан Ўзбекистонда, инфекциян-аллергик ва токсик гепатит ҳамда циррозлар марказий ўринлардан бирини эгаллайди. Бу муаммо айниқса долзарб аҳамият касб этади, чунки жигар циррози этиологиясида турли хил токсик-иллатлантирувчи таъсирлар, жумладан, ичак манбасидан келиб чиққан инфекциялар ҳам катта роль ўйнайди (Алимова Л.А., Бегманов С.А. 2025).

Жигар инсон организмга тушган деярли барча бегона моддаларнинг йўлидаги тўсиқ ҳисобланади. Турли йўллар орқали

организмга кириб келган гепатотоксик агентлар гепатоцитлар ҳужайра мембраналарининг тузилиши ва функциясини бузади, натижада “токсик гепатит” деб аталувчи ҳолат ривожланади — бу турли кимёвий моддалар ҳамда эндотоксинлар таъсирида юзага келадиган касалликларнинг энг кенг тарқалган турларидан биридир. Токсик гепатитнинг асосий этиологик сабаблари — алкоголь истеъмоли, гепатотоксик дори воситалари, заҳарли кимёвий моддалар, оғир эндотоксемия (куйиш касаллиги, перитонит, панкреонекроз) фонида юзага келадиган ҳолатлардир. Эрта босқичда аниқ диагностик мезонларнинг йўқлиги кеч ташхис қўйилишига, яъни жигар етишмовчилиги босқичидаги аниқланишга ва шунга мос равишда нотўғри медикаментоз коррекцияга олиб келади (Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. 2020). Клиник токсикологияда ўткир алкоголь интоксикацияси деганда этил спирти маҳсулотлари билан заҳарланиш, коматоз ҳолат ривожланиши билан кечадиган патологик жараён тушунилади. Ўзбекистонда ҳам, бошқа МДХ давлатларида бўлгани каби, ўткир алкоголь заҳарланиши бўлган беморлар токсикология бўлимларига мурожаат қиладилар. Шундай беморларнинг кўпчилигида аҳволнинг оғирлашиши бир марталик алкоголь қабул қилиш билан эмас, балки спиртли ичимликларни узоқ муддатли суистеъмол қилиш билан боғлиқ бўлади (Акалаев Р.Н., Шарипова В.Х., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. 2020).

Юқорида қайд этилган ҳолатлар ушбу диссертация ишининг мақсади ва вазифаларини шакллантиришга имкон берган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режаси асосида DSc №282 03.2026 «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларни ишлаб чиқиш 2022-2026йй.» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади ёш беморларда токсик жигар зарарланишларини клиник-иммунологик баҳолаш ва дифференциал диагностика усулларини ишлаб чиқишдан иборат бўлган.

Тадқиқот вазифалари:

Бухоро вилоятида охириги 3 йилда (2022-2024) токсикологик касалликлар структурасини ўрганиш ва баҳолаш;

Алкоголли токсик жигар зарарланишларида клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар, шунингдек руҳий-ижтимоий жиҳатларни баҳолаш;

Дори воситаларидан токсик жигар зарарланишларида клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар, шунингдек руҳий-ижтимоий жиҳатларни баҳолаш;

Токсик жигар зарарланиши бўлган ёш беморларда иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш ва клиник-иммунологик кўрсаткичлар билан

корреляцион таҳлил ўтказиш;

Токсик жигар зарарланишларини ташхислаш ва дифференциал диагностикаси клинко-иммунологик мезонлар концепциясини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти. Бухоро вилоятида истиқомат қилувчи 182 нафар 19 дан 44 ёшгача бўлган ёш шахслар тадқиқотга жалб қилинган. Шулардан 142 нафари токсик жигар зарарланиши бўлган беморлар ва 40 нафар тасдиқланган жигар касалликлари бўлмаган (амалий соғлом) кишиларда клиник, функционал, инструментал ва иммунологик текширишлар ўтказилган.

Тадқиқот предметини периферик қон, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун қон зардоби, жигарнинг функционал ва инструментал текширишлари натижалари ташкил этган.

Тадқиқот усуллари сифатида умумий клиник, биокимёвий, иммунологик, функционал, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

токсикологик касалланиш кўрсаткичларининг ўсиши ва дори воситалари билан боғлиқ интоксикациялар улушининг ортиши фонида жигарнинг токсик зарарланишларининг комплекс клиник-ижтимоий модели шакллантирилиб, ушбу касалликда соматик ўзгаришлар билан бир қаторда аниқ ифодаланган руҳий-ижтимоий бузилишлар кечиши, ҳамда патология ҳудуд учун муҳим тиббий-ижтимоий муаммо эканлиги асосланган;

алкоголли жигар ўткир зарарланиши тизимли клиник-биокимёвий ва иммун-яллиғланиш синдроми шаклланиши билан кечиши, цитолиз, холестаза ва фибринолиз жараёнларининг фаоллашуви, шунингдек цитокин профили дисбаланси (IL-2, IL-8, FGF-2 даражаларининг ошиши) билан тавсифланиши ва жигарда яллиғланиш-деструктив ўзгаришлардан фибротик ремоделяция ривожланиши исботланган;

дори воситаларига боғлиқ жигар ўткир зарарланишида ҳатто бир марталик токсик таъсир ҳам тизимли клиник-метаболик ва иммун жавоб ривожланиши билан кечиши, бу ҳолат эластография кўрсаткичларида ўртача ўзгаришлар ва психоэмоционал омилларнинг яққол иштироки билан намоён бўлиб, мазкур зарарланиш турини алкоголли генездан IL-22 прорегенатор цитокиннинг ишончли даражада кескин ошиши билан фарқланиши лаборатор асосланган;

илк бор токсик жигар зарарланишида касалликнинг номақбул кечиш хавфини эрта босқичда аниқлашда IL-8, IL-22, FGF-2, MCP-1 ва D-димер каби иммунологик маркерлар цитолиз, холестаза, коагулопатия ва жигар фиброзининг даражаси билан чамбарчас боғлиқлиги, ROC-таҳлил натижаларига кўра (AUC 0,8–0,9), улар анъанавий биокимёвий кўрсаткичларга нисбатан юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

жигарнинг токсик зарарланишларини клиник-анамнестик, лаборатор-инструментал ва иммунологик кўрсаткичлар интеграциясига асосланган дифференциал ташхислашнинг клиник-иммунологик мезонлари концепцияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари. Жигарнинг токсик зарарланишлари билан оғриган беморларни комплекс текшириш стандартларига IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 ва D-димер даражаларини аниқлашни жорий этиш асосланган, чунки улар яллиғланиш фаоллиги ва коагулопатияни акс эттирувчи юқори информатив иммунологик маркерлар ҳисобланади. Номатбул оқибат хавфини кўрсатувчи чегара қийматлар IL-8 > 2,5 пг/мл, IL-22 > 20 пг/мл, MCP-1 > 150 пг/мл, FGF-2 > 70 пг/мл, D-димер > 550 нг/мл эканлиги асосланган;

Алкоголли жигар зарарланиши бўлган беморларда FGF-2 даражасини фиброгенез ва фиброз прогрессияси кўрсаткичи сифатида назорат қилиш зарурлиги асосланган, ҳамда FGF-2 даражаси ошганда антифибротик воситаларни қўллаш ва гепатопротектор терапияни кучайтириш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

Дори воситаларидан жигар зарарланишида дезинтоксикацион терапиядан кейин госпитализациянинг 3-кунида IL-8 ва IL-22 даражаларини аниқлаш асосланган, бу эса яллиғланиш жараёнининг оғирлигини объектив баҳолаш ва асоратларни ўз вақтида прогноз қилиш, шунингдек ўткир жигар етишмовчилигини эрта ташхислаш аниқлигини ошириш имконини бериши асосланган;

Алкогол ва дори воситаларидан жигарнинг токсик зарарланишлари бўлган беморларда клинко-иммунологик мезонлар концепциясини жорий этиш, антицитокин таргет терапия ва психотерапияни қўллаш тавсия этилиши асосланган, мазкур ёндашув яллиғланиш маркерлари, психоэмоционал зўриқиш даражаси, биокимёвий кўрсаткичлар ва ROC-таҳлил натижалари ўртасидаги корреляцияга асосланиб, хавфни персонификацияланган тарзда стратификация қилиш ва асоратлар ривожланишини камайтириш имконини бериши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишларида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги; назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши; олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги; беморлар сонининг етарлилиги; клиник, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги; тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги; хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундаки, жигарнинг токсик зарарланишларидаги иммунологик механизмлар аниқлаштирилди, IL-22, MCP-1 ва FGF-2 цитокинларининг яллиғланиш-фиброз

жараёнларидаги етакчи роли исботланди. IL-8, IL-22 ва D-димер маркерларининг юқори прогностик аҳамияти эрта асоратларни башорат қилишда намойиш этилди. IL-8 ва MCP-1 яллиғланиш даражаси билан психо-эмоционал зўриқиш ўртасидаги боғлиқлик аниқланди, бу эса жигарнинг токсик зарарланишларидаги нейроиммун патогенез ҳақидаги илмий тасаввурларни кенгайтирди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, жигарнинг токсик зарарланишларини дифференциал ташхислаш ва беморларни олиб бориш учун иммунологик йўналтирилган алгоритм ишлаб чиқилди. IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 ва D-димер даражаларини клиник текширув стандартларига киритиш тавсия этилади. Аниқланган цитокинлар чегара қийматлари юқори хавф гуруҳини эрта аниқлаш ва терапия тактикасини тўғрилаш имконини беради. Ишлаб чиқилган алгоритм жигарнинг токсик зарарланишларида шахсийлаштирилган хавф баҳоси ва даво усулини оптималлаштириш воситаси сифатида амалиётга жорий этилди.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.

Имунологик яллиғланиш маркерларини ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларини комплекс баҳолаш ва дифференциал диагностикасида олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: Бухоро вилоятида 2022–2024 йиллар давомида токсикологик касалланиш кўрсаткичларининг ўсиши ва дори воситалари билан боғлиқ интоксикациялар улушининг ортиши фонида жигарнинг токсик зарарланишларининг комплекс клиник-ижтимоий модели шаклланган бўлиб, касалликда соматик ўзгаришлар билан бир қаторда аниқ ифодаланган руҳий-ижтимоий бузилишлар кечиши, ҳамда ушбу патология ҳудуд учун муҳим тиббий-ижтимоий муаммо эканлиги асосланган. Тадқиқот натижалари асосида «Имунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларининг асоратларини прогноз қилиш алгоритми» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/106-сонли хулосаси билан тасдиқланган), «Ўткир захарланишлардан кейин токсик жигар зарарланишларини иммунологик диагностика қилиш усули» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/108-сонли хулосаси билан тасдиқланган) тавсияномалари яратилган. Услубий тавсияномалар Қашқадарё филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 10 июндаги №85-И/Ч буйруғи), Самарқанд филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №99-И/Ч буйруғи), Навоий филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №83-И/Ч буйруғи) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги №21/84-сонли маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган натижалар даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек токсик жигар

зарарланишларидан ўлим ҳолатлари частотасини камайтириш имконини беради. Эрта диагностика ва прогнозлаш цирроз, жигар комаси ва летал тугаш каби оғир асоратларнинг олдини олишни таъминлайди. Бу аҳолида, айниқса меҳнатга лаёқатли ёшларда ногиронлик даражасининг камайишига ҳисса қўшади. Ишлаб чиқилган алгоритм хавф гуруҳларини ажратиш ҳамда салбий натижа эҳтимоли юқори бўлган беморларга эътиборни қаратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлик:* Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Қашқадарё, Самарқанд ва Навоий филиалларида илмий натижаларни амалиётга жорий этиш, токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда диагностика ва даволаш тактикасини қўллаш клинко-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш ва диагностика маркерларидан фойдаланиш орқали бир беморга 1 140 000 сўм миқдоридида иқтисодий самарадорлик беради. *Хулоса:*алкоголли ва дори воситаларидан токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда учраш частотаси, тузилиши, биокимёвий, цитокин ва психо-социал кўрсаткичларни қамраб олган комплекс клинко-иммунологик тадқиқот ўтказилган.

Иккинчи илмий янгилик: алкоголли жигар ўткир зарарланиши тизимли клинко-биокимёвий ва иммун-яллиғланиш синдроми шаклланиши билан кечиши, цитолиз, холестаза ва фибринолиз жараёнларининг фаоллашуви, шунингдек цитокин профили дисбаланси (IL-2, IL-8, FGF-2 даражаларининг ошиши) билан тавсияланиши ва жигарда яллиғланиш-деструктив ўзгаришлардан фибротик ремоделяция ривожланиши исботланган. Тадқиқот натижалари асосида «Иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларининг асоратларини прогноз қилиш алгоритми» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/106-сонли хулосаси билан тасдиқланган), «Ўткир заҳарланишлардан кейин токсик жигар зарарланишларини иммунологик диагностика қилиш усули» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/108-сонли хулосаси билан тасдиқланган) тавсияномалари яратилган. Услубий тавсияномалар Қашқадарё филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 10 июндаги №85-И/Ч буйруғи), Самарқанд филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №99-И/Ч буйруғи), Навоий филиали Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №83-И/Ч буйруғи) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги №21/84-сонли маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган натижалар даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек токсик жигар зарарланишларидан ўлим ҳолатлари частотасини камайтириш имконини беради. Эрта диагностика ва прогнозлаш цирроз, жигар комаси ва летал тугаш каби оғир асоратларнинг олдини олишни

таъминлайди. Бу аҳолида, айниқса меҳнатга лаёқатли ёшларда ногиронлик даражасининг камайишига ҳисса қўшади. Ишлаб чиқилган алгоритм хавф гуруҳларини ажратиш ҳамда салбий натижа эҳтимоли юқори бўлган беморларга эътиборни қаратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлик:* Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Қашқадарё, Самарқанд ва Навоий филиалларида илмий натижаларни амалиётга жорий этиш, токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда диагностика ва даволаш тактикасини қўллаш клинко-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш ва диагностика маркерларидан фойдаланиш орқали бир беморга 1 140 000 сўм миқдориди иқтисодий самарадорлик беради. *Хулоса:* алкогольли жигар зарарланиши бўлган беморларда FGF-2 даражасини фиброгенез ва фиброз прогрессияси кўрсаткичи сифатида назорат қилиш зарурлиги асосланган, ҳамда FGF-2 даражаси ошганда антифибротик воситаларни қўллаш ва гепатопротектор терапияни кучайтириш мақсадга мувофиқлиги асосланган.

учинчи илмий янгилик: дори воситаларига боғлиқ жигар ўткир зарарланишида ҳатто бир марталик токсик таъсир ҳам тизимли клиник-метаболик ва иммун жавоб ривожланиши билан кечиши, бу ҳолат эластография кўрсаткичларида ўртача ўзгаришлар ва психоэмоционал омилларнинг яққол иштироки билан намоён бўлиб, мазкур зарарланиш турини алкогольли генездан ИЛ-22 прорегенатор цитокинининг ишончли даражада кескин ошиши билан фарқланиши лаборатор асосланган. Тадқиқот натижалари асосида «Иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларининг асоратларини прогноз қилиш алгоритми» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/106-сонли хулосаси билан тасдиқланган), «Ўткир заҳарланишлардан кейин токсик жигар зарарланишларини иммунологик диагностика қилиш усули» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/108-сонли хулосаси билан тасдиқланган) тавсияномалари яратилган. Услубий тавсияномалар Қашқадарё филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 10 июндаги №85-И/Ч буйруғи), Самарқанд филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №99-И/Ч буйруғи), Навоий филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №83-И/Ч буйруғи) амалиётга тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги №21/84-сонли маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган натижалар даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек токсик жигар зарарланишларидан ўлим ҳолатлари частотасини камайтириш имконини беради. Эрта диагностика ва прогнозлаш цирроз, жигар комаси ва летал тугаш каби оғир асоратларнинг олдини олишни таъминлайди. Бу аҳолида, айниқса меҳнатга лаёқатли ёшларда

ногиронлик даражасининг камайишига ҳисса қўшади. Ишлаб чиқилган алгоритм хавф гуруҳларини ажратиш ҳамда салбий натижа эҳтимоли юқори бўлган беморларга эътиборни қаратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлик:* Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Қашқадарё, Самарқанд ва Навоий филиалларида илмий натижаларни амалиётга жорий этиш, токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда диагностика ва даволаш тактикасини қўллаш клинко-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш ва диагностика маркерларидан фойдаланиш орқали бир беморга 1 140 000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорлик беради. *Хулоса:* дори воситаларидан жигар зарарланишида дезинтоксикацион терапиядан кейин госпитализациянинг 3-кунида IL-8 ва IL-22 даражаларини аниқлаш асосланган, бу эса яллиғланиш жараёнининг оғирлигини объектив баҳолаш ва асоратларни ўз вақтида прогноз қилиш, шунингдек ўткир жигар етишмовчилигини эрта ташхислаш аниқлигини ошириш имконини бериши асосланган.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор токсик жигар зарарланишида касалликнинг номақбул кечиш хавфини эрта босқичда аниқлашда IL-8, IL-22, FGF-2, MCP-1 ва D-димер каби иммунологик маркерлар цитоллиз, холестаза, коагулопатия ва жигар фиброзининг даражаси билан чамбарчас боғлиқлиги, ROC-таҳлил натижаларига кўра (AUC 0,8–0,9), улар анъанавий биокимёвий кўрсаткичларга нисбатан юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган. Тадқиқот натижалари асосида «Иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларининг асоратларини прогноз қилиш алгоритми» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/106-сонли хулосаси билан тасдиқланган), «Ўткир заҳарланишлардан кейин токсик жигар зарарланишларини иммунологик диагностика қилиш усули» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/108-сонли хулосаси билан тасдиқланган) тавсияномалари яратилган. Услубий тавсияномалар Қашқадарё филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 10 июндаги №85-И/Ч буйруғи), Самарқанд филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №99-И/Ч буйруғи), Навоий филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №83-И/Ч буйруғи) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги №21/84-сонли маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган натижалар даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек токсик жигар зарарланишларидан ўлим ҳолатлари частотасини камайтириш имконини беради. Эрта диагностика ва прогнозлаш цирроз, жигар комаси ва летал тугаш каби оғир асоратларнинг олдини олишни таъминлайди. Бу аҳолида, айниқса меҳнатга лаёқатли ёшларда ногиронлик даражасининг камайишига ҳисса қўшади. Ишлаб

чиқилган алгоритм хавф гуруҳларини ажратиш ҳамда салбий натижа эҳтимоли юқори бўлган беморларга эътиборни қаратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлик:* Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Қашқадарё, Самарқанд ва Навоий филиалларида илмий натижаларни амалиётга жорий этиш, токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда диагностика ва даволаш тактикасини қўллаш клинко-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш ва диагностика маркерларидан фойдаланиш орқали бир беморга 1 140 000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорлик беради. *Хулоса:* жигарнинг токсик зарарланишлари билан оғриган беморларни комплекс текшириш стандартларига IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 ва D-димер даражаларини аниқлашни жорий этиш асосланган, чунки улар яллиғланиш фаоллиги ва коагулопатияни акс эттирувчи юқори информатив иммунологик маркерлар ҳисобланади. Номақбул оқибат хавфини кўрсатувчи чегара қийматлар IL-8 > 2,5 пг/мл, IL-22 > 20 пг/мл, MCP-1 > 150 пг/мл, FGF-2 > 70 пг/мл, D-димер > 550 нг/мл эканлиги асосланган.

бешинчи илмий янгилик: илк бор жигарнинг токсик зарарланишларини клиник-анамнестик, лаборатор-инструментал ва иммунологик кўрсаткичлар интеграциясига асосланган дифференциал ташхислашнинг клинко-иммунологик мезонлари концепцияси ишлаб чиқилган. Тадқиқот натижалари асосида «Иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда токсик жигар зарарланишларининг асоратларини прогноз қилиш алгоритми» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/106-сонли хулосаси билан тасдиқланган), «Ўткир заҳарланишлардан кейин токсик жигар зарарланишларини иммунологик диагностика қилиш усули» (Бухоро давлат тиббиёт институти Экспертлар кенгашининг 2025 йил 30 апрелдаги №25-м/108-сонли хулосаси билан тасдиқланган) тавсияномалари яратилган. Услубий тавсияномалар Қашқадарё филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 10 июндаги №85-И/Ч буйруғи), Самарқанд филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №99-И/Ч буйруғи), Навоий филиали Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (2025 йил 6 июндаги №83-И/Ч буйруғи) амалиётга тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техникавий кенгашнинг 2025 йил 7 июлдаги №21/84-сонли маълумотномаси). *Ижтимоий самарадорлик:* олинган натижалар даволаш самарадорлигини ошириш, шунингдек токсик жигар зарарланишларидан ўлим ҳолатлари частотасини камайтириш имконини беради. Эрта диагностика ва прогнозлаш цирроз, жигар комаси ва летал тугаш каби оғир асоратларнинг олдини олишни таъминлайди. Бу аҳолида, айниқса меҳнатга лаёқатли ёшларда ногиронлик даражасининг камайишига ҳисса қўшади. Ишлаб чиқилган алгоритм хавф гуруҳларини ажратиш ҳамда салбий натижа

эҳтимоли юқори бўлган беморларга эътиборни қаратиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлик*: Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказининг Қашқадарё, Самарқанд ва Навоий филиалларида илмий натижаларни амалиётга жорий этиш, токсик жигар зарарланишлари бўлган беморларда диагностика ва даволаш тактикасини қўллаш клинко-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш ва диагностика маркерларидан фойдаланиш орқали бир беморга 1 140 000 сўм миқдорида иқтисодий самарадорлик беради. *Хулоса*: алкоголь ва дори воситаларидан жигарнинг токсик зарарланишлари бўлган беморларда клинко-иммунологик мезонлар концепциясини жорий этиш, антицитокин таргет терапия ва психотерапияни қўллаш тавсия этилиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 6 та, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг умумий ҳажми 170 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети шакллантирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари таърифланган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти ёритилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш тизимининг амалиётига тадбиқ қилиш бўйича, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг “Адабиётлар таҳлили. Жигарнинг токсик зарарланишлари. Жигар касалликларининг этиопатогенетик механизмлари” деб номланган биринчи бобида замонавий маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили, шу жумладан жигарнинг дори-дармонли шикастланиши, ўткир интоксикациянинг умумий патогенетик механизмлар тўғрисида янги маълумотлар келтирилган. Алкоголли жигар зарарланишларини ўрганишнинг замонавий иммунологик жиҳатлари таҳлил қилинган, токсик жигар

зарарланишларини дифференциал ташхислашда иммун яллиғланиш маркерларининг аҳамияти ва жигар етишмовчилиги прогнози тасвирланган. Кейинги тадқиқотларни талаб қиладиган мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг **“Токсик жигар зарарланишларининг клиник материали ва тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот усуллари таърифланган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, тадқиқотга 142 нафар 19 ёшдан 44 ёшгача бўлган, токсик жигар зарарланиши ташхиси умумклиник ва лаборатор-инструментал усуллар билан тасдиқланган беморлар, шулардан 1-гурухни 70 нафар алкоғолли жигар зарарланиши ва 2-гурухни 72 нафар дори-дармонли жигар зарарланиши билан касалланган беморлар ташкил этган, 40 нафар профилактик тиббий кўриқдан ўтган амалий соғлом, жигар касалликлари бўлмаган шахслар назорат гуруҳига киритилган, ўртача ёш кўрсаткичи $32,4 \pm 1,07$ ёшни ташкил этган. Тадқиқот гуруҳларида беморлар ёши, жинси ва хавф омиллари бўйича репрезентатив бўлиб, ўзаро таққосланган.

Тадқиқот Хелсинки декларациясига мувофиқ амалга оширилган.

Барча беморларда зарур инструментал текширувлар: жигар УТТ ва жигар қон томирлари доплерографияси (Mindray DC-N^o6 аппаратида рангли доплерографик усулда) ЭКГ (ЭК1Т-03М2 аппаратида), жигар эластографияси (Aixplorer V6 Фиброскан аппаратида), қоннинг биокимёвий таҳлили ва липидограмма (Mindray BS 240 автоматик анализаторида), коагулограмма (MD-560i автоматик коагулометрида), қон зардобидида цитокинлар IL-2, IL-8 иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ) тест тўпламлари билан, FGF-23 ва CXCL10 / IP-10 иммунохемилюминесцент таҳлил (ИХЛТ) усулида (Siemens ADVIA Centaur аппаратида) аниқланган.

Беморларнинг жинси бўйича тақсимланиши 1-гурухда алкоғол билан боғлиқ токсик жигар зарарланишида (АЖЗ) 69 (98,6%) эркаклар устунлигини кўрсатган бўлиб, 2-гурухда дори воситалари билан жигар шикастланишида (ДЖЗ) асосан 63 (87,5%) аёллар ташкил этган. Беморларни яшаш жойлари бўйича тақсимлашда иккала тадқиқот гуруҳида ҳам Бухоро шаҳрида доимий яшовчи беморлар 48 (68,6%) кузатилган.

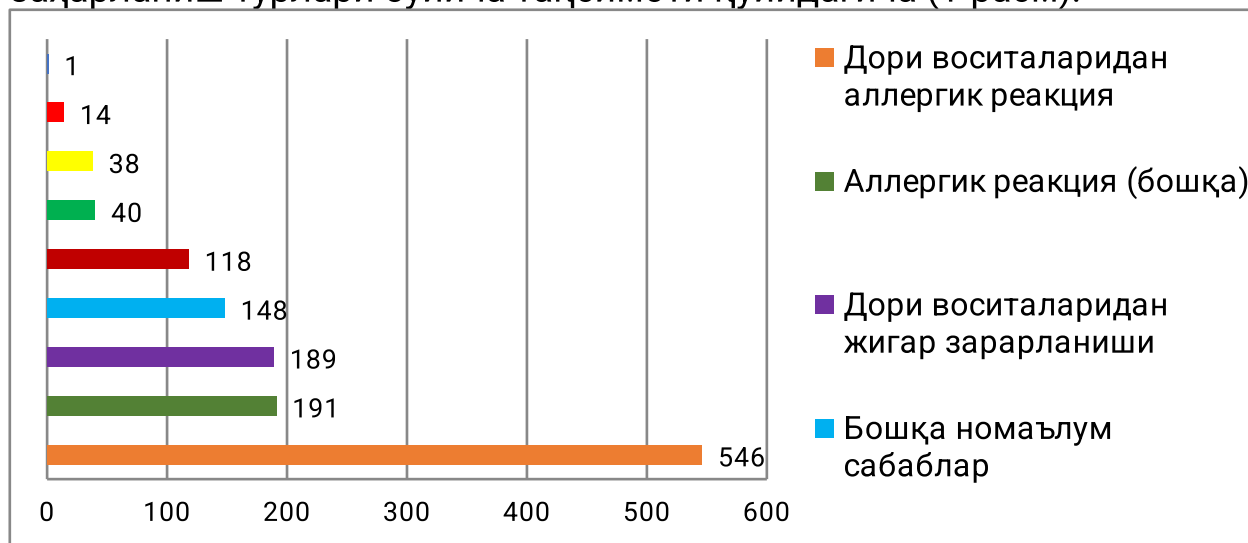
Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Microsoft Office Excel дастурлар ва SPSS (Statistica 12.0) тўплами, шу жумладан статистик ишлаш учун ички ўрнатилган функциялар ёрдамида Windows 10 шахсий компьютерида статистик ишланган. Олинган натижаларни статистик таҳлил қилиш вариацион статистика усулларида фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Ўртача фарқларнинг ишончилиги Стьюдент мезони (t) асосида тақсимотнинг нормаллигини ва умумий дисперсияларнинг тенглигини текширишда

хато эҳтимолини (P) ва (F Фишер мезони), корреляцион таҳлил Пирсон усули (r) ёрдамида амалга оширилган ва Чеддок шкаласи (2015) бўйича баҳоланган.

Диссертациянинг «Жигарнинг токсик зарарланишларининг частотаси, клиник ва руҳий-ижтимоий жиҳатлари» деб номланган учинчи бобида ретроспектив таҳлил, клиник кўрсаткичлар ва беморларнинг руҳий-ижтимоий ҳолати бўйича кўрсаткичлари келтирилган. 2022–2024 йиллар давридаги маълумотлар Бухоро филиали Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази (РШТЁИМ) статистик базаси асосида тақдим этилган. Бухоро филиали РШТЁИМ вилоятдаги ягона токсикология бўлимига эга бўлгани сабабли, унинг статистик маълумотлари бутун минтақа бўйича токсикологик касалликлар тузилмасини тўлиқ акс эттиради.

2022–2024 йиллар динамикасини таҳлил қилиш токсикологик мурожаатлар ва госпитализациялар сонининг ортиб бориш тенденциясини кўрсатди, бу эса минтақада токсикологик ҳолатлар тез-тез учраб бораётганини англатади. Жумладан, 2022 йилда Бухоро филиали токсикология бўлимига 987 нафар бемор ётқизилган бўлса, 2023 йилда 1123 нафар, 2024 йилга келиб эса бу кўрсаткич 1285 ҳолатга етган, бу уч йил давомида 30,2% ўсиш тенденциясини кўрсатган. Шу билан бирга, аҳоли сони ҳам ўртача ўсиш динамикасига эга бўлган: 2022 йилда 1976,8 минг нафар, 2024 йилда эса 2050,6 минг нафар (яъни 3,7% ўсиш). Аҳоли ўсиши нисбатан кам бўлишига қарамай, 100 000 аҳолига тўғри келадиган токсикологик касалланиш интенсив кўрсаткичи 49,9 дан (2022) 62,7 гача (2024) кўтарилган, бу эса 25,7% ошиш ҳисобига тўғри келади.

2024 йил маълумотлари бўйича токсикологик ҳолатлар тузилмасини таҳлил қилар эканмиз, Бухоро филиали РШТЁИМ токсикология бўлимига ётқизилган 1285 нафар беморнинг заҳарланиш турлари бўйича тақсимооти қуйидагича (1-расм).



1-расм. Токсикологик касалликлар бўйича беморларнинг тақсимланиши

Дори воситаларига алергик реакциялар 546 ҳолат (42,5%), бу эса гиперсезгирлик билан боғлиқ медикаментоз асоратларнинг юқори улушини кўрсатган. Иккинчи ўринда озиқ-овқат, кимёвий ва маиший аллергенларга алергик реакциялар 191 ҳолат (14,9%), дори воситалари билан боғлиқ токсик жигар зарарланишлари 189 ҳолат (14,7%), этиологияси аниқланмаган заҳарланишлар 148 ҳолат (11,5%), алкогольли заҳарланишлар 118 ҳолат (9,2%), ис гази (СО) билан заҳарланишлар 40 ҳолат (3,1%) ташкил этган. Кам учрайдиган ҳолатларга озиқ-овқат заҳарланишлари 38 ҳолат (3,0%), маиший ва саноат кимёвий моддалари билан заҳарланишлар 14 ҳолат (1,1%), пестицидлар ёки заҳарли моддалар билан заҳарланиш 1 ҳолат қайд этилган (1-расм).

Шундай қилиб, 1-расмда 2024 йилдаги токсикологик госпитализациялар структурасида асосий улушни дори воситалари билан боғлиқ заҳарланишлар ва медикаментоз алергик реакциялар ташкил этишини кўрсатган бўлиб, иккала гуруҳнинг улуши жами ҳолатларнинг 70% дан ортиғини ташкил этган. 2022–2023 йиллар билан солиштирилганда, токсикологик касалланиш структураси дори воситалари билан боғлиқ заҳарланишлар ва медикаментоз алергик реакциялар улушининг ортиши томон ўзгаргани қайд этилган. Агар 2022 йилда дори билан боғлиқ жигар зарарланишлари ва алергик ҳолатлар умумий госпитализацияларнинг 62,1% ни ташкил этган бўлса, 2024 йилга келиб бу кўрсаткич 72,1% га етган.

Тадқиқотимизда 1-асосий гуруҳни ёш беморлардан иборат (ўртача ёш $41,7 \pm 0,39$ йил) 70 нафар алкогольли токсик жигар зарарланиши (АЖЗ), ўткир алкогольли гепатит билан касалланган беморлар ташкил этган. 70 нафар беморда алкоголь билан боғлиқ токсик жигар зарарланишларининг асосий клиник симптомлари частотасини таҳлил қилишда, деярли барча умумий ва жигарга хос белгилар соғлом назорат гуруҳига нисбатан юқори эканлиги аниқланган.

АЖЗ бўлган беморларнинг энг кўп учрайдиган шикоятлари умумий ҳолсизлик ва тез чарчаш – 88,6%, меҳнат қобилиятининг пасайиши – 85,7%, ўнг қовурға остида оғирлик ҳиси – 81,4%, оғриқ – 77,1%, иштаханнинг пасайиши – 82,9%, уйқу бузилишлари – 72,9%. Диспептик белгилар беморларнинг 65,7% да учраган, назорат гуруҳида эса бу каби шикоятлар фақат 7,5% да кузатилган. АЖЗга хос белгилари тремор (60,0%), палмар эритема (40,0%), телеангиэктазиялар (37,1%) назорат гуруҳида умуман учрамаган, бу эса уларнинг диагностик аҳамияти катта эканини кўрсатган. Сариқлик беморларнинг деярли ярмида қайд этилган ва назорат гуруҳида кузатилмаган. Даярли барча АЖЗ беморларида жигар зарароанишининг объектив белгилари – гепатомегалия (84,3%) ва палпацияда оғриқ (75,7%) аниқланган, назорат гуруҳида эса бу

белгилар кузатилмаган.

Беморларнинг 55,7% алкоголь қабули давомийлиги 5–8 йил бўлиб, бу алкоголизм симптомларининг пик даврига тўғри келади. Қисқа муддат (1–4 йил) қабул қилганларда AUDIT бўйича ўртача балл энг юқори ($30,8 \pm 2,5$) бўлган, бу қисқа вақт ичида интенсив ва хавфли истеъмолни англатиши мумкин. 9 йил ва ундан кўп стажга эга беморларда балл пастроқ бўлган, эҳтимол, толерантликнинг ортиши билан боғлиқ. 92,9% беморда юқори хавфли ва шаклланган алкогольга тобелик аниқланган.

Иккинчи гуруҳни дори воситаларидан жигар зарарланиши (ДЖЗ) бўлган 72 нафар ёш бемор (ўртача ёш $26,3 \pm 0,82$ йил) ташкил этган. Улар Бухоро филиали РШТЎИМ токсикология бўлимига ностероид яллиғланишга қарши воситалар билан ўз жонига қасд қилиш мақсадида ўткир заҳарланиш (Т39.3, Х60) ташхиси билан ётқизилган. 43,1% беморда тери аллергик реакциялари (тошма, крапивница) қайд этилган, бу ДЖЗнинг иммун-аллергик механизмларини тасдиқлайди ва дифференциал диагностик белгилари сифатида муҳим ҳисобланади. Иситма (36,1%), артралгия (29,2%) ва лимфаденопатия (11,1%) ҳам ДЖЗ гуруҳида назоратга нисбатан сезиларли юқори учраган. Ўнг қовурға остида оғриқ ёки оғирлик 68,1% беморда кузатилган, гепатомегалия – 72,2% беморда қайд этилган.

ДЖЗ ривожланган беморларда суицидал хатарни баҳолаш учун Бек шкаласи (BSI) қўлланилган. Саволнома госпитализациядан 24–48 соат ўтгач, беморнинг онги равшан ва танқидий фикр нормал бўлган ҳолатда ўтказилган. Натижалар қуйидаги тарзда бўлган ўртача даражадаги суицидал мойиллик (11–20 балл) – 40,3%, юқори хавф (>20 балл) – 23,6%, минимал/енгил тенденциялар (0–10 балл) – 36,1%. ДЖЗ бўлган беморларда кучли рухий бузилишлар, юқори даражадаги хавотир, депрессия, ҳаёт сифати ва ижтимоий функциянинг пасайиши аниқланган.

Диссертациянинг «Алкогол генезли токсик жигар зарарланишларида клиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар» деб номланган тўртинчи бобида алкоголь билан боғлиқ токсик жигар зарарланишларида биокимёвий, инструментал текширув натижалари, шунингдек, беморлар сийдик қонидаги цитокинлар даражасини таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

Бизнинг тадқиқотимизда АЖЗ бўлган беморларда клиник кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада фарқ қилгани аниқланган ($p < 0,05$). Систолик ва диастолик артериал босим ўртача мос равишда $127,6 \pm 1,21$ мм с. у. ва $82,6 \pm 0,76$ мм с. у. ни ташкил этган, бу эса назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ($121,1 \pm 0,58$ ва $75,3 \pm 0,53$ мм с. у.; $p < 0,05$) ишончли юқори бўлган. АЖЗ гуруҳида нафас олиш сони $20,9 \pm 0,10$ /дақиқа, юрак уриши частотаси $82,0 \pm 0,32$ /дақиқа бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан ($16,0 \pm 0,23$ ва $70,9 \pm 0,50$ /дақиқа; $p < 0,05$) ишончли даражада юқори эканлиги

аниқланган.

Жигар УТТ шуни кўрсатдики, АЖЗ бўлган беморларда жигар ўлчамлари сезиларли даражада катта ($150,3 \pm 2,1$ мм) бўлиб, назорат гуруҳи билан солиштирганда ($130,2 \pm 1,2$ мм) ишончли даражада ошган. Жигар эхогенлиги АЖЗ гуруҳида $2,8 \pm 0,1$ балл, назорат гуруҳида $- 2,2 \pm 0,1$ балл, бу АЖЗ стеатоз ва паренхима ўзгаришларини тасдиқлайди. Жигар контурлари ва паренхима структурасидаги бузилишлар АЖЗ гуруҳида кўпроқ намоён бўлган, портал гипертензия белгилари эса айниқса кўп учраган.

1-жадвал.

Алкоголдан жигар зарарланишида цитоллиз кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар (ХБ)	АЖЗ (n=70)	Назорат гуруҳи (n=40)	p
ГГТ	$173,8 \pm 4,6$	$21,3 \pm 0,9$	$<0,001$
АЛТ	$96,7 \pm 2,1$	$24,1 \pm 0,8$	$<0,001$
АСТ	$87,5 \pm 1,9$	$23,7 \pm 0,7$	$<0,001$

АЖЗ бўлган беморларда ферментатив ўзгаришлар жуда юқори даражада эканлиги аниқланган бўлиб, ГГТ назоратга нисбатан 8 баравар юқори бўлган. Бу холестаза ва микросомал ферментлар индукциясини кўрсатади. АЛТ ва АСТ даражаси 4 марта ошган, бу актив цитоллиз ва паренхимал деструкцияни акс эттиради. АСТ/АЛТ коэффициенти 0,9–1,1 атрофида бўлиб, алкогольли гепатитга хос белги сифатида митохондриял цитоллизни кўрсатган (1-жадвал).

Эластография (FibroScan) натижалари паренхима зичлиги АЖЗ гуруҳида $- 9,3 \pm 0,24$ кПа, назоратда $- 4,8 \pm 0,12$ кПа ($p < 0,001$) кўрсатган. Бу фибротик ўзгаришларининг шаклланишини кўрсатади. Стеатоз параметри (LiSA) $303,9 \pm 1,97$ дБ/м, назорат гуруҳида эса $204,5 \pm 2,4$ дБ/м ($p < 0,001$) бўлган. Бу жигардаги ёғ инфильтрациясининг юқорилигини билидиради.

Зичлик ва стеатоз орасида ўрта кучли мусбат боғлиқлик: $r = 0,61$; $p < 0,001$ аниқланган бўлиб, бу фиброз ва липид инфильтрациясининг биргаликда прогрессиясини кўрсатади.

АЖЗда коагулограмма тахлилида D-димернинг сезиларли ошиши фибринолизнинг фаоллашувини, томир ичида ивишнинг кучайган хавфини ва микротромбоз ривожланишини кўрсатган, тромбоцитлар сони касайиши ($122 \pm 5,6 \times 10^9/л$ ва $265 \pm 7,8 \times 10^9/л$, $p < 0,001$) билан биргаликда куўатилган. Бу гиперспленизм, алкогольнинг кўмикка токсик таъсири ва портал системада тромбоцит деструкцияси билан боғлиқ. ПТИ пастлиги ($57,3 \pm 1,8\%$ ва $99,4 \pm 1,5\%$) жигарнинг синтетик функцияси жиддий бузилганини англатади.

Лейкоцитар формуладаги ўзгаришлар АЖЗда лейкоцитоз $- 8,6 \pm 0,2 \times 10^9/л$ (назорат гуруҳида $5,9 \pm 0,1$), таёқча ядроли нейтрофиллар $7,6\%$ (назоратда $2,9\%$), сегмент ядроли нейтрофиллар $69,3\%$ (назорат гуруҳида $59,4\%$) бўлган. Бу лейкоформуланинг чапга силжиши, яллиғланиш ва тўқима деструкциясининг аниқ белгиси ҳисобланади.

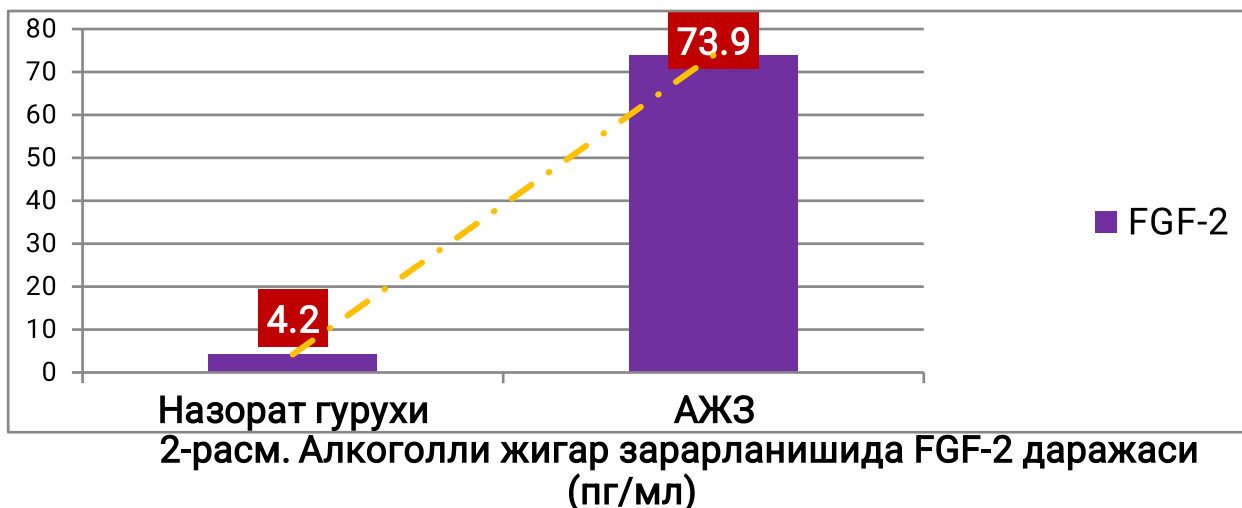
Цитокин профилини баҳолаш мақсадида АЖЗ бўлган беморларнинг қон зардобида ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-22, FGF-2 ва MCP-1 даражалари ўрганилган. Таҳлил учун материал беморлар токсикология булимига қабул қилинганидан 72 соат ўтгач, дезинтоксикация тадбирлари ва умумий ҳолатни барқарорлаштиришдан кейин олинган.

АЖЗ бўлган беморларда ИЛ-2 концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 4 марта юқори эканлиги аниқланган ($16,8 \pm 1,1$ пг/млга нисбатан $4,2 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$). ИЛ-2 ва биокимёвий кўрсаткичлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли корреляциялар ИЛ-2 ва АЛТ – аҳамиятли тўғри боғлиқлик, $r = +0,61$; $p < 0,001$, ИЛ-2 ва АСТ – аҳамиятли тўғри боғлиқлик, $r = +0,57$; $p < 0,01$, ИЛ-2 ва ишкорий фосфатаза (ИФ) – аҳамиятли тўғри боғлиқлик, $r = +0,42$; $p < 0,05$; ИЛ-2 ва фибриноген орасида ўрта кучли тўғри боғлиқлик, $r = +0,39$; $p < 0,05$ аниқланган.

Бу алоқалар ИЛ-2нинг токсик зарарланиш пайтида жигарнинг иммун-яллиғланишли ремоделлашувидаги ролини, шунингдек цитолиз ва яллиғланиш жараёнларининг оғирлиги билан боғлиқлигини акс эттиради.

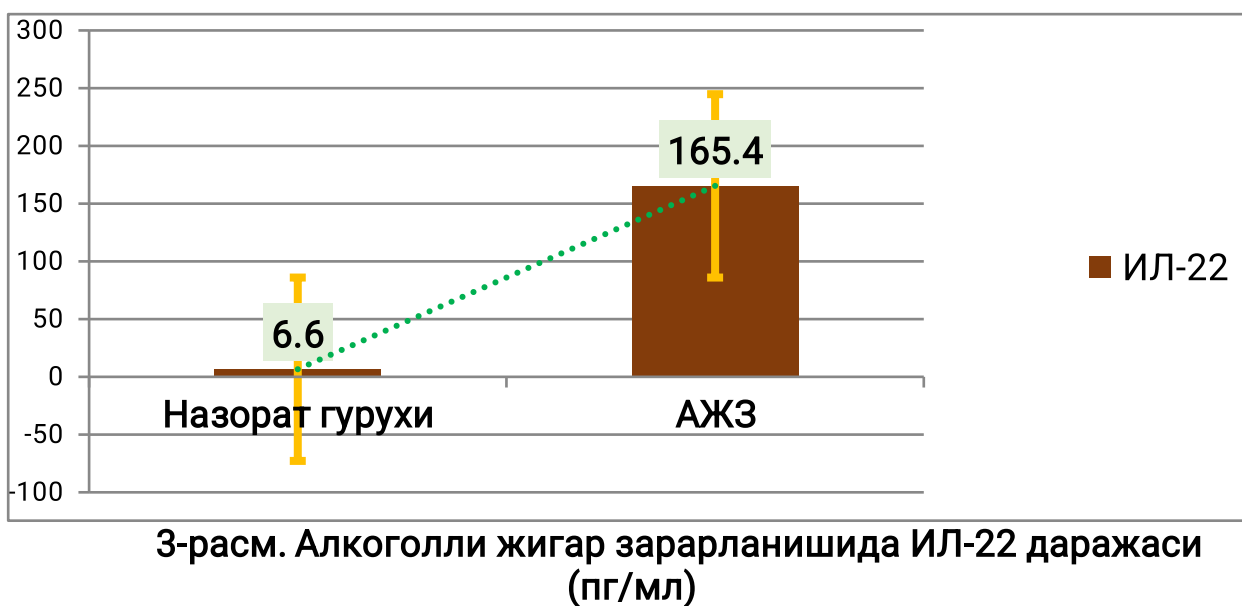
ИЛ-8 концентрацияси АЖЗ бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан 13–14 баробар юқори эканлиги аниқланган ($122,6 \pm 6,9$ пг/млга нисбатан $8,9 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,001$).

АЖЗ бўлган беморларда қон зардобидаги FGF-2 концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори эканлиги ($73,9 \pm 3,1$ пг/млга нисбатан $4,2 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$) аниқланган (2-расм). Бу ҳолат сурункали яллиғланиш шароитида ангиоген ва фиброген омилларнинг гиперэкспрессиясини кўрсатади. FGF-2 даражасининг ошиши цитолиз ферментлари (АЛТ, АСТ) ва яллиғланиш кўрсаткичлари билан тўғри корреляцияланади, бу эса ушбу омилнинг гепатоцитларнинг хроник шикасти фонида кечувчи регенератив-фибротик жараёнларда иштирокини кўрсатади. Жигарда фиброз даражаси билан кучли мусбат боғлиқлик ($r = 0,89$; $p < 0,001$) FGF-2нинг фиброген каскадларга тўғридан-тўғри таъсирини кўрсатади. Бу жараёнда яллиғланишга хос цитокинлар жигарнинг юлдузсимон ҳужайраларида FGF-2 синтезини стимуллайди, FGF-2 эса ўз навбатида уларнинг пролиферацияси ва коллаген ишлаб чиқаришини фаоллаштиради, натижада фиброз ўзгаришлари ва паренхиманинг ремоделяцияси ривожланади. Аниқланган корреляцион боғлиқликлар FGF-2нинг жигар фиброзининг илк босқич маркери бўлиши мумкинлигини, айниқса фибриноген даражасининг ўсиши билан биргаликда тасдиқлайди.



Шу тариқа, АЖЗ бўлган беморларда FGF-2 даражасининг кескин ошиши (назоратга нисбатан 17 баравар) ва унинг биокимёвий ва иммунологик маркерлар билан ишончли боғлиқлиги яллиғланиш-фиброз ремоделлашуви механизмларида унинг фаол иштирокини кўрсатган (2-расм).

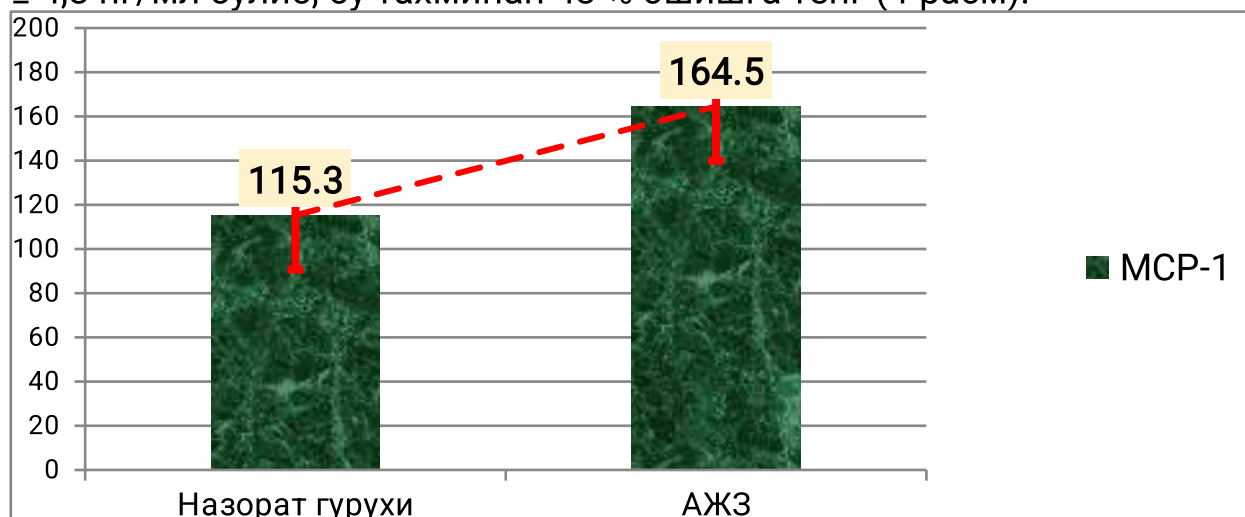
Шундай қилиб, FGF-2 ангиогенез фаоллашуви ва яллиғланиш жараёнининг фибротик босқичга ўтишига оид қўшимча прогностик биомаркер сифатида қаралиши мумкин.



АЖЗ бўлган беморларда IL-22 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 25 баробардан кўпроқ ошганлиги аниқланган ($165,4 \pm 4,7$ пг/млга нисбатан $6,6 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$) (3-расм). Бу ҳолат гепатоцитларни апоптоздан ҳимоя қилиш ва уларнинг регенерациясини қўллаб-қувватлашга қаратилган цитокин активациясининг кучайганини кўрсатади.

Шундай қилиб, АПП бўлган беморларда IL-22 даражасининг ошиши эҳтимолан жигарнинг сурункали шикастланишига нисбатан

компенсацион жавоб механизмини акс эттиради ва тўқима гомеостазини сақлашга қаратилган ҳимоя реакцияси сифатида намоён бўлади. Алкоголли жигар зарарланиши бўлган беморларда МСР-1 концентрацияси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли даражада юқори эканлиги аниқланган ($p < 0,001$). Ўртача МСР-1 даражаси ЖЗ гуруҳида $164,5 \pm 7,2$ пг/мл, соғлом шахсларда эса $115,3 \pm 4,8$ пг/мл бўлиб, бу тахминан 43 % ошишга тенг (4-расм).



4-расм. Алкоголли жигар зарарланишида МСР-1 даражаси (пг/мл)

МСР-1 яллиғланиш ўчоғига моноцитлар ва макрофагларнинг кўчиши ва активлашувини бошқарувчи асосий медиатор ҳисобланади. Унинг гиперпродукцияси алкоголь генезли хроник жигар шикасти учун хос бўлган кучли иммун-яллиғланиш фаолияти ва фиброгенезни акс эттиради.

Диссертациянинг «Дори воситаларидан токсик жигар зарарланишларида клиник, биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар» деб номланган бешинчи бобида дори воситалари таъсири билан боғлиқ токсик жигар зарарланишларида ўтказилган комплекс биокимёвий, инструментал текширувлар натижалари, шунингдек, цитокинлар даражасини баҳолаш натижалари келтирилган.

ДЖЗ бўлган беморларда асосий клиник параметрлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада фарқ қилгани аниқланган ($p < 0,05$). ДЖЗ гуруҳида систолик ва диастолик артериал босим ўртача мос равишда $102,4 \pm 1,21$ мм с. у. ва $69,6 \pm 0,76$ мм с. у. бўлиб, назорат гуруҳидаги $121,1 \pm 0,58$ мм с. у. ва $75,3 \pm 0,53$ мм с. у. кўрсаткичлардан ишончли паст эканлиги қайд этилган. Артериал босимнинг пасайиши қон-томир тонуси дисрегуляциясини ва дори воситалари токсик метаболитларининг периферик гемодинамикага салбий таъсирини акс эттиради.

ДЖЗ бўлган беморларнинг 80%ида паренхиманинг ўртача даражадаги донадорлиги, контурларнинг ноаниқлиги кузатилган, бу

токсик генездги диффуз гепатоцеллюляр шикастланишга хос клиник-ихтиосонографик белги ҳисобланади. Беморларнинг 25% гачаида портал гипертензия белгилари аниқланган (ўртача $0,8 \pm 0,1$ балл, $p < 0,01$). Бу жигар ичидаги микроциркуляциянинг бузилиши ва воротная вена тизимидаги босимнинг ошишини кўрсатади.

Жигар паренхимасининг зичлик кўрсаткичи ДЖЗда $7,0 \pm 0,07$ кПа, назорат гуруҳида эса $4,8 \pm 0,12$ кПа ($p < 0,001$) бўлган. Бу дори воситалари токсик таъсири билан боғлиқ ўрта даражадаги фиброз ўзгаришларининг шаклланаётганини кўрсатади. Жигар тўқималарининг эластиклиги ошиши яллиғланиш-фиброз ремоделлашуви, юлдузсимон ҳужайраларнинг активлашуви, коллаген синтезининг кучайиши каби патогенетик жараёнларни ифода этади. Стеатоз (LiSA) кўрсаткичи ДЖЗ гуруҳида $243,7 \pm 1,76$ дБ/м, назорат гуруҳида $204,5 \pm 2,4$ дБ/м ($p < 0,05$)ни ташкил этган. Бу жигарнинг ёғ инфильтрацияси – стеатоз ривожланаётганини кўрсатади.

2-жадвал

Дори воситаларидан токсик жигар зарарланишида цитолитик ферментлар даражаси

Кўрсаткичлар (ХБ)	ДЖЗ (n = 72)	Назорат гуруҳи (n = 40)	p
ГГТ	$142,5 \pm 3,18$	$21,3 \pm 0,9$	$< 0,001$
АЛТ	$92,7 \pm 1,62$	$24,1 \pm 0,8$	$< 0,001$
АСТ	$82,9 \pm 1,58$	$23,7 \pm 0,7$	$< 0,001$

Олинган маълумотлар шуни тасдиқлайдики, ҳатто бир марталик юқори дозадаги НЯҚВ токсик таъсири ҳам жигарда ремоделяция, стеатоз, фиброз элементлари ривожланишига олиб келиши мумкин.

Бу дори-дармон генезли токсик зарарланишларнинг морфофункционал оқибатлари жиддий эканлигини ва уларни эрта аниқлаш зарурлигини кўрсатади. ДЖЗ бўлган беморларда ү-глутамилтранспептидаза (ГГТ) ўртача даражаси $142,5 \pm 3,18$ ХБ ни ташкил этган, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ($21,3 \pm 0,9$ Ед/л) 6 марта юқори бўлган ($p < 0,001$). Бундай ошиш микросомал ферментларнинг активлашувини, холестази ва жигарнинг детоксикация функциясининг бузилишини кўрсатади.

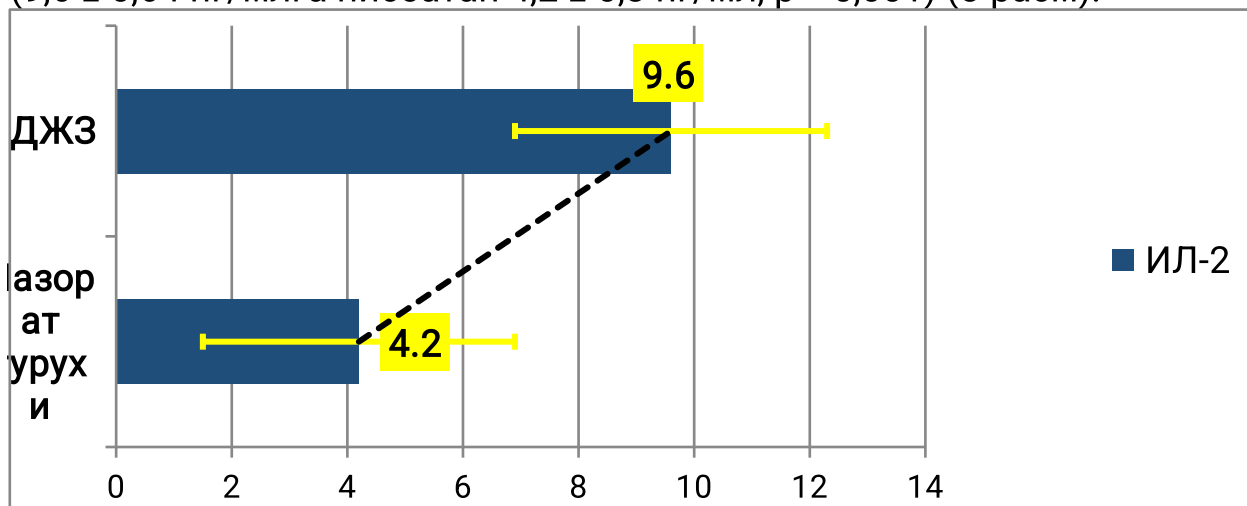
АЛТ ва АСТ даражалари ҳам жуда юқори бўлиб: АЛТ – $92,7 \pm 1,62$ Ед/л, АСТ – $82,9 \pm 1,58$ Ед/л, бу назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ($24,1 \pm 0,8$ ва $23,7 \pm 0,7$ Ед/л) 3–4 баробар юқори ($p < 0,001$). ИФ ўртача даражаси:

ДЖЗда – $311,7 \pm 1,51$ ХБ, Назоратда – $75,5 \pm 0,76$ ХБ, яъни 4 баробардан зиёд ошган (2-жадвал).

Бундан ташқари, ЛПП бўлган беморларда сийдик кислотаси даражаси ишончли паст бўлди – $253,9 \pm 0,85$ мкмоль/л, назоратда –

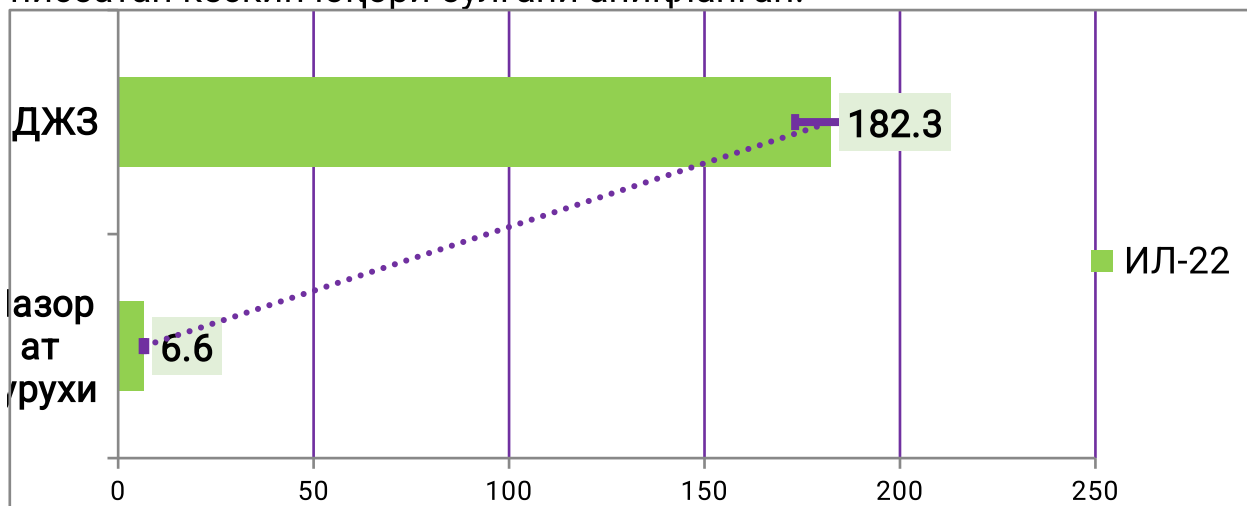
266,3 ± 3,13 мкмоль/л (p < 0,001). Сийдик кислотасининг пасайиши пурин алмашинувининг сусайиши ва жигарнинг синтетик-деградацион функцияларининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу токсико-метаболик гепатит учун хос белги ҳисобланади.

ДЖЗ бўлган беморларда қон зардобадаги IL-2 даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори эканлиги аниқланган (9,6 ± 0,64 пг/млга нисбатан 4,2 ± 0,3 пг/мл, p < 0,001) (5-расм).



5-расм. Дори воситаларидан токсик жигар зарарланишида IL-2 даражаси (пг/мл)

Асосий гуруҳдаги қийматлар диапазони 2,01 дан 24,9 пг/мл гача бўлиб, бу иммун жавобнинг индивидуал вариабеллигини, гепатотоксик таъсир даражаси ва яллиғланиш оғирлигига боғлиқ равишда фарқланишини кўрсатган. Қон зардобадаги IL-8 концентрацияси ҳам ЛПП бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан кескин юқори бўлгани аниқланган.



6-расм. Дори воситаларидан жигар зараланишида ИЛ-22 нинг даражаси (пг/мл)

IL-8 даражаси: ДЖЗда – 30,8 ± 1,67 пг/мл, назоратда – 8,9 ± 0,4 пг/мл, яъни ўртача 3,5 баробар ошган (p < 0,001). Асосий гуруҳдаги индивидуал қийматлар диапазони 9,8 дан 59,2 пг/мл гача бўлиб, бу

ялли-ланишга хос цитокинларнинг жуда кучли фаоллашувини кўрсатган.

6-расмда ДЖЗ бўлган беморларнинг ва назорат гуруҳи аъзоларининг қонидаги IL-22 концентрацияси кўрсатилган. ДЖЗ бўлган беморларда IL-22 даражаси назорат гуруҳига нисбатан 27 баравардан ортиқ баланд ($182,3 \pm 1,89$ пг/мл, назоратда – $6,6 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$) эканлиги аниқланган. Бу натижа иммун тизимининг кескин фаоллашганини ва яллиғланиш-регенерацияга оид цитокин сигналларининг устуворлигини кўрсатган.

ДЖЗ бўлган беморларда MCP-1 концентрацияси ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишонарли даражада юқори экани қайд этилган – $136,8 \pm 4,74$ пг/мл, назоратда эса $115,3 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,001$). Индивидуал қийматлар тарқоқлиги ($84,91 - 195,24$ пг/мл) иммун жавоб кучининг ҳар хил даражада намоён бўлишини ва бу беморлардаги гепатотоксик таъсирнинг оғирлик даражаси ҳамда механизми билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатган.

Диссертациянинг «Токсик жигар зарарланишларининг дифференциал диагностикаси клиник-иммунологик мезонлари концепциясини ишлаб чиқиш» деб номланган олтинчи бобида токсик жигар зарарланишларида клиник ва иммунологик кўрсаткичларнинг информативлигини баҳолаш натижалари, лаборатор, инструментал ва иммунологик параметрларни комплекс ўрганишга асосланган дифференциал диагностика концепциясини ишлаб чиқиш босқичларини ўз ичига олган.

Тадқиқотимизда ROC-таҳлил 10 та асосий маркер бўйича амалга оширилган: АЛТ, АСТ, ГГТП, щёлочной фосфатаза, IL-2, IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 ва D-димер. Таҳлиллар АЖЗ ва ДЖЗ билан касалхонага ётқизилган 3-суткасида ўтказилган. ROC-таҳлил натижалари энг юқори прогностик аҳамиятга эга биомаркерларни аниқлаш имконини берди ($AUC > 0,80$).

AUC 1,0 қийматига қанчалик яқин бўлса, маркер шунчалик информатив ҳисобланади ($AUC=1$ идеал дискриминацияга мос келади). $AUC=0,5$ бўлган натижалар эса тасодифий прогнозга тенг бўлиб, ишончли ҳисобланмайди.

Тадқиқотимизда ROC-таҳлил АЖЗ ва ДЖЗ бўлган беморлар гуруҳларида алоҳида ўтказилган. Бу ҳар бир гуруҳнинг клиник хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда предикторларни баҳолаш имконини берди. Олинган маълумотларнинг комплекс таҳлили асосида биз клиник-иммунологик мезонлардан иборат дифференциал ташхис концепциясини (3-жадвал) таклиф этдик. Ушбу жараёнда клиник симптомларни, биокимёвий кўрсаткичларни (АЛТ, АСТ, ГГТП, ИФ), эластография натижаларини (FibroScan, LiSA) ва цитокинлар даражасини – IL-2, IL-8, IL-22, FGF-2 ва MCP-1 баҳолашни ўз ичига олган.

3-жадвал

Дифференциал диагностика клиник-иммунологик мезонлари концепцияси

Алкоголдан жигар зарарланиши	
Клиник-анамнестик кўрсаткичлар	
1	Узоқ муддат давомида алкоголь қабул қилиш ≥ 5 йил
2	Алкоголга тобеликнинг юқори даражаси – AUDIT ≥ 20
3	Кўнгил айнаши ва қусиш
4	Психомотор қўзғалиш
5	Уйқучанлик, летаргик ҳолат
6	Алкогол қабули фонида овқатдан бош тортиш, иштаханинг пасайиши
7	Оғиздан ацетон ҳиди келиши
8	Петехия, телеангиэктазия, ва қонашга мойиллик
9	Ўнг қовурға ости ва эпигастрал соҳада оғриқ
10	Қорин ҳажмининг катталашиши
Лаборатор-инструментал кўрсаткичлар	
1	IL-8 > 65 пг/мл (AUC=0,88)
2	FGF-2 ≥ 60 пг/мл
3	АСТ/АЛТ ≥ 2 (де Ритис коэффиценти)
4	АСТ > 150 МЕ
5	АЛТ > 80 МЕ
6	ГГТП > 170 Ед/л
7	УТТда портал гипертензия ва гепатоспленомегалия
8	D-димер > 580 нг/мл
9	FibroScan $\geq 8,5$
10	LiSA (стеатоз) > 280 дБ/м
Дори воситаларидан жигар зарарланиши	
Клиник-анамнестик кўрсаткичлар	
1	Симптомлар пайдо бўлишидан 6–48 соат олдин дори воситасини қабул қилиш эпизодининг мавжудлиги
2	Анамнезда ўз жонига қасд қилишга уриниш ёки таҳдидларнинг мавжудлиги
3	Кўнгил айнаши ва қусиш
4	Психомотор қўзғалиш
5	Уйқучанлик, летаргик ҳолат
6	Тана ҳароратининг кўтарилиши
7	Тери ва шиллиқ қаватлар сариқлиги
8	Тери қичиши
9	Ўнг қовурға ости ва эпигастрал соҳада оғриқ
10	Аллергик реакция
Лаборатор-инструментал кўрсаткичлар	
1	IL-22 ≥ 170 (AUC=0,84)
2	ИФ > 300 МЕ
3	АСТ/АЛТ < 1 (де Ритис коэффиценти)

4	АЛТ > 70 МЕ
5	АСТ > 65 МЕ
6	ГГТ 70-170 МЕ
7	Умумий оқсил < 65 г/л
8	D-димер 300 – 550 нг/мл
9	FibroScan ≤ 7,5
10	Портал гипертензиясиз гепатомегалия

Ишлаб чиқилган концепция (3-жадвал) икки асосий ташхисий бўлимга клиник-анамнестик ҳамда лаборатор-инструментал мезонларга асосланган. Алкоголли ёки дори воситаларидан жигар зарарланиши ташхисини аниқлаш учун ҳар бир бўлимда камида учта ва ундан ортиқ белгилари мавжуд бўлиши талаб қилинади.

Концепцияга классик клиник аломатлар, биокимёвий кўрсаткичлар, инструментал текширув усуллари (FibroScan, LiSA) ҳамда ROC-таҳлил орқали валидация қилинган замонавий иммунологик маркерлар киритилган. Бу эса жигарнинг токсик зарарланишларини дифференциал ташхислашда юқори аниқлик ва ишончлиликини таъминлайди.

ХУЛОСА

1. 2022–2024 йилларда Бухоро вилоятида токсикологик касалликлар структурасида алкоголь (42,8%) ва дори воситалари билан боғлиқ (38,5%) жигарнинг токсик зарарланишлари устунлиги билан тавсифланади, мазкур ҳолатлар кўпроқ 18–45 ёшдаги шахсларда ва ижтимоий фаол аҳоли қатламида учраши аниқланди.

2. Жигарнинг алкогольдан ва дори воситаларидан токсик зарарланишлари клиник жиҳатдан ўхшаш бўлса-да, улар патогенетик механизмлари ва биокимёвий профили бўйича фарқланади, алкогольли зарарланишда АСТнинг АЛТга нисбатан устунлиги (де Ритис коэффициенти >2) холестаза кузатилиши, дори воситалари билан чақирилган зарарланишда эса АЛТ ва ГГТнинг яққол ошиши ва цитолитик синдром устунлиги аниқланди.

3. Эластография маълумотларига кўра бизнинг тадқиқотимизда жигарнинг токсик зарарланишлари бўлган беморларнинг 68%ида фиброз белгилари мавжудлиги аниқланди, алкогольли генезда F2–F3, дори воситалари билан боғлиқ ҳолатларда F1–F2 даражалар устунлиги, жигар паренхимаси қаттиқлиги ўртача $4,8 \pm 0,6$ кПа ва стеатоз даражаси 204 ± 10 дБ/м ни ташкил этди, шунингдек алкогольли жигар зарарланиши бўлган беморларда фиброз даражаси билан FGF-2 ўртасида кучли мусбат корреляция мавжудлиги аниқланди.

4. Иммунологик кўрсаткичлар токсик зарарланиш турига қараб фарқланиши аниқланди, дори воситаларидан жигар зарарланишида IL-22 даражасининг 25 баравар ошиши ва MCP-1 даражасининг

43%га ошиши, алкогольдан зарарланишда эса FGF-2 даражасининг 18 баравар ошиши аниқланди, ушбу ўзгаришлар яллиғланиш ва фиброген жараёнларининг бир вақтда фаоллашувини акс эттиради.

5. Корреляцион таҳлил натижасида IL-22 даражаси билан цитоллиз кўрсаткичлари (АЛТ, АСТ) ўртасида кучли мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланди, бу цитокинларнинг жигар тўқимасининг ремоделланиш жараёнларида иштирокини кўрсатди.

6. ROC-таҳлил натижаларига кўра иммунологик биомаркерларнинг юқори прогностик аҳамияти мавжудлиги аниқланди, жумладан алкогольдан зарарланишда IL-8 ва FGF-2, дори воситаларидан жигар зарарланишида IL-22, ҳар иккала ҳолатда эса D-димернинг аҳамияти юқори эканлиги, номақбул кечиш хавфини кўрсатувчи чегара қийматлар IL-8 > 2,5 пг/мл, IL-22 > 20 пг/мл ва D-димер > 550 нг/мл эканлиги аниқланди.

7. Беморларнинг клиник, биокимёвий, иммунологик ва психологик кўрсаткичларини комплекс баҳолаш, аниқланган корреляцион боғлиқликлар ва ROC-таҳлил натижалари асосида антицитокин таргет терапия ва психотерапияни жигарнинг токсик зарарланишлари бўлган беморларни даволаш амалиётига жорий этиш зарурлиги асосланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 ПРИ
БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

РАДЖАБОВА ГУЛЧЕХРА БАХОДИРОВА

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ С УЧЕТОМ
ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ**

**14.00.05 – Внутренние болезни
14.00.36 – Аллергология и иммунология**

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

Бухара – 2026

Тема докторской диссертации (DSc), зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций под номером B2025.2.DSc/Tib1316.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

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

Научные консультанты

Ганиева Шахзода Шавкат қизи
доктор медицинских наук (DSc), доцент

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Официальные оппоненты

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна
доктор медицинских наук, профессор

Рахимова Дилором Алимовна
доктор медицинских наук, профессор

Зурочка Александр Владимирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение

**Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуван, дом 23. Тел./факс: +99865 223-00-50, Web сайт: www.bsmi.uz, e-mail:buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 года.

(реестр протокола рассылки №__ «___» _____ 2026 года).

Д.Т. Ходжиева

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

Н.Ш. Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

Председатель научного семинара

при Научном совете по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (DSc) доктора наук)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы неуклонный рост заболеваний печени, в частности токсических гепатитов, увеличение затрат на лечение стали глобальной медицинской и социальной проблемой. Современные достижения в области исследований позволяют глубже понять механизмы воспаления и иммунного участия в заболеваниях печени и в результате многочисленных наблюдений показали важность иммунных механизмов при этом. Выявление иммуновоспалительных маркеров токсических поражений печени, которые помогают в ранней диагностике фиброза, цирроза и печеночной недостаточности, а также «...изучение новых биомаркеров, способных помогать ранней диагностике гепатобилиарных заболеваний, могут послужить инструментом оценки эффективности терапии, прогности маркером возможных клинических исходов и зна показателем в стратификации риска...».¹

На мировом уровне проводятся исследования, направленные на изучение иммунных механизмов формирования печеночных заболеваний. Консолидация иммуновоспалительной, генетической и других теорий атерогенеза может быть основана на детерминированной оверэкспрессии генов цитокинов, влияющих на уровни продукции, биохимической активности медиаторов иммунной системы, экспрессии молекул адгезии, превращении моноцитов/макрофагов и гладкомышечных клеток в пенистые клетки с последующим отложением кристаллов холестерина в интима сосудов. Известно, что медиаторы иммунной системы – провоспалительные цитокины активируют синтез липидов и влияют на перераспределение холестерина в цитоплазматической мембране и внутри клетки. Поэтому представляется целесообразным проанализировать иммуногенетические механизмы развития, прогрессирования атеросклероза и фиброза, а также ассоциированных с ним заболеваний печени с участием медиаторов острого и хронического воспаления «первой волны».

В нашей стране реализуются масштабные целенаправленные меры, направленные на радикальное повышение качества оказываемой сегодня населению неотложной медицинской помощи и предотвращение возникновения печеночной недостаточности, а

¹ Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(5):333-45.

также оптимизацию неосложненного лечения. В связи с этим "...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний и профилактика болезней путем создания патронажной службы и эффективных моделей диспансеризации..."² были поставлены важнейшие задачи при реализации этих задач по снижению показателей инвалидизации, повышению качества жизни, усовершенствования методов применения современных технологий при оказании качественных медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит осуществлению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³

Научные исследования, направленные на диагностику и лечение заболеваний печени, проводятся в ведущих научных центрах мира и высших учебных заведениях, в том числе в (США), University of Gothenburg (Швеция), Harvard University (США), University of Zurich (Швейцария), University of Bern (Швейцария), Tokyo Medical and Dental University (Япония), University of Melbourne (Австралия), Peking University (Китай), Academic Medical Center University of Amsterdam (Нидерланды), Maastricht University Medical Center (Голландия), State University of New York (США), West Wales General Hospital (Великобритания), the University of Auckland (Новая Зеландия),

² Указ Президента Республики Узбекистан № 5590 от 7 декабря 2018 года "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан".

³ Обзор международных научных исследований по теме диссертации: www.acog.org, www.nih.gov, www.cus, brescia.it, www.sdu.dk, ki.se/en, unimelb.edu.au, www.cpc.unc.edu, www.fadergs.edu.br, ksu.edu.sa/en/, www.anouk.org, unideb.hu/ru/, www.aichi-u.ac.jp, www.usu.ac.id, pushpagiri.in, ncagp.ru, zkmu.kz, www.bsmu.by, www.bsmi.uz и был расширен на практике на основе других источников.

Medanta hospital (Индия), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Россия), Ташкентский государственный медицинский университет (Узбекистан). (University of Gothenburg, Швеция); (Tokyo Medical and Dental University, Япония); Разработаны различные эффективные современные методы лечения гепатобилиарных заболеваний (University of Bern, Швейцария).

В мире проведен ряд значимых научных исследований, посвящённых клиническим, иммунологическим и медико-социальным аспектам заболеваний печени, вопросам ранней диагностики и разработке различных методов лечения токсических поражений печени. В частности в King's College London (Великобритания) изучены клинические и иммунологические показатели, определяющие формирование и течение заболеваний печени, (University of Gothenburg, Швеция) разработаны принципы предотвращения печёночной недостаточности и методы лечения токсических гепатитов с применением различных комбинированных терапевтических подходов, предложены современные и высокоэффективные методы терапии медикаментозных и алкогольных поражений печени (Tokyo Medical and Dental University, Япония), изучена роль иммунной системы в патогенезе болезней печени и разработаны современные методы диагностики (University of Bern, Швейцария).

Степень изученности проблемы. По статистике лекарственное поражение печени располагаются на третьем месте в структуре гепатитов различной этиологии, после вирусных и алкогольных. Лекарственное поражение печени составляет ориентировочно 10-11% (от 0,2 до 20%) в общей структуре всех побочных эффектов лекарственных средств. Частота госпитализации пациента по причине лекарственноиндуцированного поражения печени составляет 2-6% от всех случаев лекарственное поражение печени (Писарев А. А. 2024). Механизм иммунных нарушений при хронических заболеваниях печени (ХГ) можно представить следующим образом: повреждающий агент (вирус, алкоголь, лекарственные, токсические вещества) приводит к нарушению целостности мембран печеночных клеток и изменению структуры специфического печеночного антигена, превращая его в аутоантиген. Последний, воздействуя на Т-зависимые лимфоциты, вызывает в печени реакцию повышенной чувствительности замедленного типа, лимфо- и макрофагальную инфильтрацию портальных полей и внутридольковый некроз. В свою очередь, иммунные лимфоциты способны повреждать ткани, содержащие антигены, к которым они сенсибилизированы. Высвобождение новой порции неспецифических печеночных антигенов приводит к включению в процесс В-лимфоцитов, ответственных за показатели гуморального

иммунитета. При алкогольных заболеваниях печени выявляется ряд последовательных изменений клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, возникающих при воздействии алкоголя (Чибыева Л.Г., Гатилова М.И. 2017).

В проблеме региональной патологии Средней Азии, в частности Узбекистана, инфекционно-аллергические и токсические гепатиты и циррозы занимают одно из центральных мест. Проблема эта приобретает особое значение и актуальность, если учесть, что в этиологии цирроза печени большое значение могут иметь различные токсико-инфекционные воздействия на организм, в том числе и кишечного происхождения (Алимова Л.А., Бегманов С.А. 2025).

Печень является барьером на пути фактически всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека. Попадая в организм различными путями, гепатотоксические агенты нарушают структуру и функцию клеточных мембран гепатоцитов, вызывая так называемый токсический гепатит – один из наиболее распространенных видов патологии, вызываемой действием различных химических веществ, а также различных эндотоксинов. Основные этиологические причины развития токсического гепатита – это употребление алкоголя, гепатотоксичных медикаментов, ядохимикатов, тяжелая эндотоксемия на фоне ожоговой болезни, перитонитов, панкреонекроза. Отсутствие четких диагностических критериев на раннем этапе приводит к поздней диагностике, фактически уже на стадии развития печеночной недостаточности и соответственно неадекватной медикаментозной коррекции (Арипходжаева Г.З., Саидова М.К.2020). В клинической токсикологии под острой алкогольной интоксикацией понимают отравление продуктами этилового спирта, сопровождающееся развитием коматозного состояния. В Узбекистане, так же как и в других странах СНГ, больные с острыми отравлениями алкоголем поступают в отделения токсикологии. При этом у большинства госпитализированных пациентов с этой патологией ухудшение состояния связано не с однократным употреблением алкоголя, а с предшествующим длительным хроническим злоупотреблением спиртными напитками (Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. 2020).

Вышеуказанные обстоятельства позволяют сформулировать цели и задачи данной диссертационной работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательской работы высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института по имени Абу Али Ибн Сино (DSc №282 03.2026) «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики, влияющих на

здоровье населения Бухарского оазиса в период после COVID-19 (2022-2026 гг.)»

Цель исследования: Клинико-иммунологическая оценка и разработка методов дифференциальной диагностики токсических поражений печени у лиц молодого возраста.

Задачи исследования:

Изучение и оценка структуры токсикологических заболеваний в Бухарской области за последние 3 года (2022–2024);

Оценка клинических и биохимических показателей, а также психосоциальных аспектов при алкогольных токсических поражениях печени;

Оценка клинических и биохимических показателей, а также психосоциальных аспектов при лекарственно-индуцированных токсических поражениях печени;

Изучение иммунологических показателей и проведение корреляционного анализа клинико-иммунологических показателей у больных с токсическими поражениями печени;

Разработка концепции клинико-иммунологических критериев диагностики и дифференциальной диагностики токсических поражений печени.

Объектом исследования. В исследовании приняли участие 182 лиц молодого возраста в возрасте от 19 до 44 лет, проживающих в Бухарской области. Из них 142 пациента с токсическими поражениями печени и 40 практически здоровых лиц без подтвержденной печеночной патологии, которым были проведены клинические, функциональные, инструментальные и иммунологические обследования.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований, результаты функциональных и инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Обосновано, что в Бухарской области в период 2022–2024 гг. на фоне роста показателей токсикологической заболеваемости и увеличения доли медикаментозных интоксикаций сформировалась комплексная клинико-социальная модель токсических поражений печени, характеризующаяся наряду с соматическими изменениями выраженными психо-социальными нарушениями, что позволяет рассматривать данную патологию как значимую медико-социальную проблему региона;

Доказано, что острое алкогольное поражение печени

сопровождается формированием системного клиничко-биохимического и иммуновоспалительного синдрома, включающего активацию процессов цитолиза, холестаза и фибринолиза, а также дисбаланс цитокинового профиля с повышением уровней IL-2, IL-8 и FGF-2, что отражает переход от воспалительно-деструктивных изменений к развитию фибротического ремоделирования печени;

Доказано, что при остром лекарственно-индуцированном поражении печени даже однократное токсическое воздействие сопровождается развитием системного клиничко-метаболического и иммунного ответа, проявляющегося умеренными изменениями эластографических показателей и выраженным участием психоэмоциональных факторов. Установлено, что данный тип поражения отличается от алкогольного генеза достоверным резким повышением прорегенераторного цитокина IL-22;

Впервые установлено, что при токсических поражениях печени иммунологические маркеры IL-8, IL-22, FGF-2, MCP-1 и D-димер тесно связаны с показателями цитолиза, холестаза, коагулопатии и степенью фиброзирования печени. По данным ROC-анализа (AUC 0,8–0,9) доказано, что они обладают более высокой прогностической значимостью по сравнению с традиционными биохимическими показателями и позволяют на ранних этапах выявлять риск неблагоприятного течения заболевания;

Впервые разработана концепция клиничко-иммунологических критериев дифференциальной диагностики токсических поражений печени, основанная на интеграции клиничко-anamnestических, лабораторно-инструментальных и иммунологических показателей.

Практические результаты исследования:

Обосновано внедрение в комплекс обследования пациентов с токсическими поражениями печени анализа уровней IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 и D-димера как высокоинформативных иммунологических маркеров, отражающих активность воспаления и коагулопатии. Пороговые значения маркеров, указывающие на высокий риск неблагоприятного исхода, составляют: IL-8 > 2,5 пг/мл, IL-22 > 20 пг/мл, MCP-1 > 150 пг/мл, FGF-2 > 70 пг/мл, D-димер > 550 нг/мл;

Обосновано, что у больных с алкогольным поражением печени необходимо контролировать уровень FGF-2 как показателя фиброгенеза и прогрессирования фиброза. При росте FGF-2 целесообразно назначение антифибротических средств и усиление гепатопротективной терапии;

Обосновано, что при лекарственно-индуцированных поражениях печени целесообразно определять IL-8 и IL-22 на 3-и сутки госпитализации после проведения дезинтоксикационной терапии, что позволяет объективно оценить выраженность воспалительного процесса и своевременно прогнозировать осложнения, что повышает точность ранней диагностики острой печеночной

недостаточности;

рекомендовано внедрение концепции клинко-иммунологических критериев и применение антицитокиновой таргетной терапии и психотерапии у пациентов с алкогольными и лекарственными токсическими поражениями печени, основанную на корреляции маркеров воспаления с уровнем психо-эмоционального напряжения, биохимическими показателями и результатами ROC-анализа, в практическую деятельность токсикологов, гепатологов и терапевтов, что обеспечивает персонифицированный подход к стратификации риска и позволяет снизить вероятность неблагоприятных исходов.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость исследования заключается в том, что уточнены иммунологические механизмы токсических поражений печени, показана ведущая роль цитокинов IL-22, MCP-1, FGF-2 в воспалительно-фибротических процессах. Установлена высокая прогностическая ценность IL-8, IL-22 и D-димера в раннем прогнозировании осложнений. Выявлена взаимосвязь между выраженностью воспаления (IL-8, MCP-1) и психо-эмоциональным напряжением, что расширяет представления о нейроиммунных аспектах патогенеза.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработан иммунологически ориентированный алгоритм дифференциальной диагностики и ведения больных с ТПП. Определение IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 и D-димера целесообразно включить в стандарт обследования пациентов с ТПП. Установленные пороговые значения цитокинов позволяют выделять группу высокого риска и корректировать лечебную тактику. Алгоритм диагностики и ведения пациентов внедрён как инструмент персонализированной оценки риска и оптимизации терапии.

Внедрение результатов исследования.

На основе научных результатов, полученных при комплексной оценке и дифференциальной диагностике токсических поражений печени с учетом иммунологических маркеров воспаления:

На основании проведенного комплексного клинко-иммунологического исследования пациентов с токсическими поражениями печени алкогольного и лекарственного генеза с

оценкой частоты, структуры, биохимических, цитокиновых и психосоциальных показателей разработаны иммуно-метаболические маркеры диагностики, разработаны методические рекомендации «Алгоритм прогноза осложнений токсических поражений печени с учетом иммунологических показателей» (утверждена заключением № 25-м/106 от 30 апреля 2025 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института) и «Метод иммунологической диагностики токсических поражений печени после острых отравлений» (утверждена заключением № 25-м/108 от 30 апреля 2025 года Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института). Данное предложение было внедрено в практику Кашкадарьинского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи приказом № 85-И/Ч от 10.06.2025г., Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи приказом № 99-И/Ч от 06.06.2025г., и Наваийского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи приказом № 83-И/Ч от 06.06.2025г., (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №21/84 от 7-июля 2025 года); *Первая научная новизна: социальная эффективность:* полученные результаты позволяют повысить эффективность ранней диагностики токсических поражений печени, что способствует своевременному выявлению заболевания на доклинических этапах, снижению частоты тяжелых осложнений и уменьшению социально-экономического бремени хронических заболеваний печени среди лиц трудоспособного возраста; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность, применение алгоритма диагностики и тактики ведения пациентов с токсическими поражениями печени, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение диагностических маркеров дают экономическую эффективность в размере 1 140 000 сумов на одного пациента; *Заключение:* проведено комплексное клинико-иммунологическое исследование пациентов с токсическими поражениями печени алкогольного и лекарственного генеза с оценкой частоты, структуры, биохимических, цитокиновых и психосоциальных показателей.

вторая научная новизна: социальная эффективность: выявление выраженных изменений данных цитокинов позволяет использовать их в качестве объективных лабораторных индикаторов активности патологического процесса, что способствует раннему выявлению фиброзирующих изменений печени и повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность, применение алгоритма диагностики и тактики

ведения пациентов с токсическими поражениями печени, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение диагностических маркеров дают экономическую эффективность в размере 1 140 000 сумов на одного пациента; *Заключение:* обоснованы диагностически значимые пороговые значения иммунологических маркеров, позволяющие прогнозировать развитие осложнений токсических поражений печени.

третья научная новизна: социальная эффективность: установленные взаимосвязи позволяют прогнозировать прогрессирование структурных изменений печени на ранних стадиях заболевания, что способствует оптимизации клинического наблюдения пациентов и снижению риска развития цирроза печени и печёночной недостаточности; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность, применение алгоритма диагностики и тактики ведения пациентов с токсическими поражениями печени, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение диагностических маркеров дают экономическую эффективность в размере 1 140 000 сумов на одного пациента; *Заключение:* показана высокая прогностическая ценность IL-8, IL-22 и D-димера, что позволяет рекомендовать их для клинического использования как ранних биомаркеров токсических гепатитов.

четвертая научная новизна: социальная эффективность: использование предложенных биомаркеров в клинической практике позволяет проводить раннюю стратификацию риска у пациентов с токсическими поражениями печени, своевременно корректировать лечебную тактику и предотвращать развитие тяжелых осложнений, что повышает эффективность медицинской помощи; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность, применение алгоритма диагностики и тактики ведения пациентов с токсическими поражениями печени, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение диагностических маркеров дают экономическую эффективность в размере 1 140 000 сумов на одного пациента; *Заключение:* обоснована клиническая целесообразность включения оценки FGF-2 и IL-22 в стандарт обследования пациентов с алкогольным поражением печени, поскольку эти маркеры демонстрируют выраженную связь со степенью фиброзирования и уровнем цитолиза. Это обеспечивает возможность более раннего выявления структурных изменений печени и индивидуализации лечебной тактики.

пятая научная новизна: социальная эффективность: полученные данные расширяют представления о нейроиммунных механизмах токсических поражений печени и обосновывают необходимость

комплексного подхода к лечению таких пациентов с учетом психо-эмоционального состояния, что способствует повышению эффективности терапии и улучшению качества жизни больных; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность, применение алгоритма диагностики и тактики ведения пациентов с токсическими поражениями печени, основано на том факте, что определение клинико-иммунологических показателей и применение диагностических маркеров дают экономическую эффективность в размере 1 140 000 сумов на одного пациента; *Заключение*: разработана концепция клинико-иммунологических критериев у пациентов с алкогольными и лекарственными токсическими поражениями печени, основанную на корреляции маркеров воспаления с уровнем психо-эмоционального напряжения, биохимическими показателями и результатами ROC-анализа.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из которых 11 журнальных статей, в том числе 8 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах научных изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 175 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы. Токсические поражения печени. Этиопатогенетические механизмы заболеваний печени**» приведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в том числе обсуждены новые данные о лекарственных

поражениях печени, общих патогенетических звеньях острой интоксикации. Проанализированы современные иммунологические аспекты изучения алкогольных поражений печени, описано значение маркеров иммунного воспаления в дифференциальной диагностике токсических поражений печени и прогнозировании печеночной недостаточности. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации **«Клинический материал и методы исследования токсических поражений печени»** дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследовании были включены 142 пациентов молодого возраста от 19 до 44 лет с клинически и лабораторно-инструментально верифицированным диагнозом токсическое поражение печени. Распределение групп было проведено следующим образом: 1-группу составили 70 больных с алкогольным поражением печени (АПП), 2-группу составили 72 больных с лекарственным поражением печени (ЛПП). Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц без верифицированной печеночной патологии, проходившие профилактический медицинский осмотр. Средний возрастной показатель всех обследованных составил $32,4 \pm 1,07$ лет.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, и продолжительности заболевания.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Всем больным наряду с необходимыми функциональными: УЗИ печени с доплерометрией печеночных сосудов (на аппарате Mindray DC-№6 доплерографическим методом), электрокардиограмма (на аппарате ЭК1Т-03М2), эластография печени (на аппарате Aixplorer V6 Фиброскан), исследование по изучению биохимического анализа крови (на автоматическом анализаторе Mindray BS 240), коагулограммы (на автоматическом коагулометре MD-560i), цитокинов IL-2, IL-8, IL-22, FGF-2, MCP-1 (на иммуноферментном анализаторе с тестовой системой «Цитокин» (Санкт-Петербург, РФ)).

Распределение пациентов по гендерному аспекту показало преобладание мужчин в 1-группе исследования с токсическим поражением печени алкогольного генеза 69 (98,6%), а во 2-группе с лекарственным поражением печени были преимущественно женщины 63 (87,5%). При распределении больных по месту жительства в обеих группах исследования преобладали больные, постоянно проживающие в городе Бухара в 1-группе 48 (68,6%), а во 2-группе 46 (63,9%).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США). Статистический анализ полученных результатов проводился с

помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации «Особенности частоты, клинических и психосоциальных аспектов токсических поражений печени» представлен ретроспективный анализ, клинические и психосоциальные показатели больных. Представлены статистические данные Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) в период с 2022 по 2024 годы. Поскольку Бухарский филиал РНЦЭМП включает единственное в области токсикологическое отделение, анализ его статистических данных отражает структуру токсикологической заболеваемости во всём регионе.

Анализ динамики показателей за период 2022–2024 гг. показал тенденцию к росту числа токсикологических обращений и госпитализаций, что свидетельствует об учащении токсикологических состояний в регионе. Так, если в 2022 году в токсикологическое отделение Бухарского филиала РНЦЭМП было госпитализировано 987 пациентов, то в 2023 году – 1 123 пациента, а к 2024 году этот показатель достиг 1285 случаев, что соответствует росту на 30,2% за три года. Одновременно с этим численность населения региона увеличилась с 1976,8 тыс. человек в 2022 году до 2050,6 тыс. человек в 2024 году (рост на 3,7%).

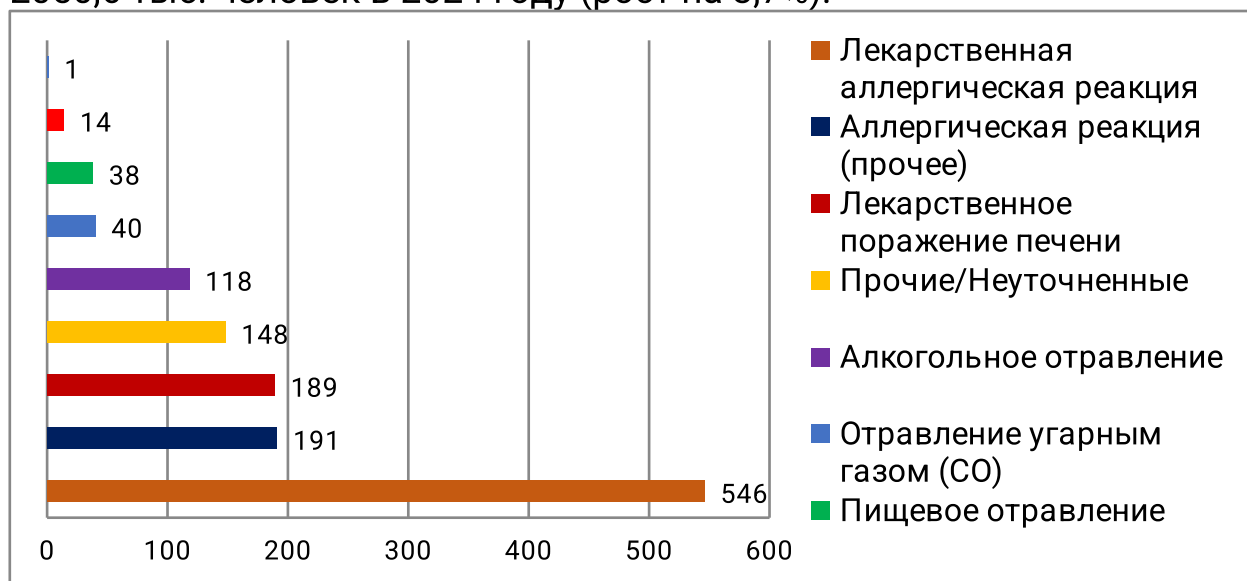


Рис.1. Распределение больных по формам токсикологических состояний

Несмотря на умеренное увеличение численности населения,

интенсивный показатель токсикологической заболеваемости (число случаев на 100 000 населения) демонстрирует выраженный рост – с 49,9 в 2022 году до 62,7 в 2024 году, что составляет увеличение на 25,7%.

При анализе нами структуры токсикологических состояний, по данным отделения токсикологии за 2024 год, представлено распределение пациентов по видам отравлений, госпитализированных в токсикологическое отделение Бухарского филиала РНЦЭМП в 2024 году (n = 1285) (рис.1).

Преобладающее место занимают лекарственные аллергические реакции, зарегистрированные у 546 пациентов (42,5%), что отражает высокий удельный вес медикаментозных осложнений гиперчувствительности. На втором месте – аллергические реакции на пищевые, химические и бытовые аллергены, выявленные у 191 больного (14,9%), и лекарственные токсические поражения печени в 189 случаях (14,7%). 148 случаев (11,5%) отравлений оставались с невыясненной этиологией. Алкогольные отравления составили 118 случаев (9,2%), а отравления угарным газом (СО) – 40 случаев (3,1%). Значительно реже наблюдались пищевые отравления (38 случаев, 3,0%), отравления бытовыми и промышленными химикатами (14 случаев, 1,1%) и единичный случай поражения пестицидами или ядохимикатами (рис.1).

При сравнении с предыдущими годами (2022–2023 гг.) отмечается изменение структуры токсикологической заболеваемости в сторону увеличения доли лекарственных отравлений и медикаментозных аллергических реакций. Так, если в 2022 году доля лекарственных поражений печени и аллергических состояний составляла 62,1% от общего числа госпитализаций, то к 2024 году этот показатель возрос до 72,1%.

В нашем исследовании 1-основную группу исследования составили 70 больных молодого возраста ($41,7 \pm 0,39$ лет) с АПП, острым алкогольным гепатитом. Анализ частоты основных клинических симптомов у 70 больных с алкогольными токсическими поражениями печени выявил выраженное преобладание как общих, так и специфических печёночных проявлений по сравнению с группой практически здоровых лиц. Наиболее распространёнными жалобами среди пациентов с АПП были общая слабость и утомляемость (88,6%), снижение работоспособности (85,7%), тяжесть и боль в правом подреберье (81,4% и 77,1% соответственно), а также снижение аппетита (82,9%) и нарушения сна (72,9%).

Диспепсические проявления (метеоризм, нестабильность стула) отмечались у 65,7% больных, тогда как в контрольной группе подобные жалобы регистрировались лишь у 7,5%. Характерные признаки алкогольного поражения печени – тремор (60,0%), пальмарная эритема (40,0%) и телеангиэктазии (37,1%) – полностью

отсутствовали в группе контроля, что подчёркивает их диагностическое значение. Желтушный синдром, проявляющийся иктеричностью склер (47,1%) и субиктеричностью кожи (41,4%), выявлялся почти у половины больных и не встречался у здоровых обследованных. Практически у всех пациентов определялись объективные признаки поражения печени: гепатомегалия (84,3%) и болезненность при пальпации (75,7%), тогда как в контрольной группе данные симптомы отсутствовали.

Наибольшая доля пациентов 55,7 % имела средний стаж употребления 5–8 лет, что совпадает с пиком выраженности алкогольных расстройств. У лиц с кратковременным употреблением (1–4 года) средний балл AUDIT был самым высоким ($30,8 \pm 2,5$), что может указывать на интенсивное и рискованное употребление за короткий период. У пациентов с длительным стажем (≥ 9 лет) баллы ниже, что вероятно связано с толерантностью к алкоголю, несмотря на сохранение клинической зависимости (табл.3.4). 92,9% обследованных имели высокий риск и сформированную алкогольную зависимость.

Вторую группу исследования составили 72 больных с ЛПП, острым лекарственно-индуцированным гепатитом молодого возраста ($26,3 \pm 0,82$ лет), которые были госпитализированы в токсикологическое отделение Бухарского филиала РНЦЭМП с предварительным диагнозом Острое лекарственное отравление НПВС (Т39.3) с суицидальной целью (Х60).

Одним из наиболее характерных признаков ЛПП явились симптомы холестаза: кожный зуд (58,3%), выраженная иктеричность склер и кожи (54,2%). У 43,1% пациентов отмечались кожные аллергические реакции (сыпь, крапивница).

Для оценки выраженности суицидальных тенденций применялась шкала Бека (BSI). Опрос проводили в первые 24–48 часов после госпитализации, после выведения пациентов из состояния интоксикации, при ясном сознании и сохранённой критике. Умеренные суицидальные намерения (11–20 баллов) отмечались у 40,3 % пациентов. Высокий уровень риска (>20 баллов) выявлен у 23,6 % обследованных, (0–10 баллов) у 36,1 % больных.

У больных с ЛПП, развившимся на фоне суицидальных намерений, выявлены высокий уровень тревоги и депрессии, снижение качества жизни и социального функционирования.

В четвертой главе диссертации «**Клинические, биохимические и иммунологические исследования при токсическом поражении печени алкогольного генеза**» представлены результаты комплексного биохимического, инструментального обследования, результаты анализа уровня цитокинов у пациентов с токсическим поражением печени алкогольного происхождения.

В нашем исследовании у пациентов с АПП отмечались

достоверные отличия клинических показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Средние значения САД и ДАД у больных составили соответственно $127,6 \pm 1,21$ мм рт. ст. и $82,6 \pm 0,76$ мм рт. ст., что статистически значимо превышает показатели контрольной группы ($121,1 \pm 0,58$ и $75,3 \pm 0,53$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). У пациентов основной группы также выявлено повышение частоты дыханий ($20,9 \pm 0,10$ в мин) и частоты пульса ($82,0 \pm 0,32$ в мин, $p < 0,05$). Анализ данных ультразвукового исследования печени показал, что у пациентов с АПП размеры печени были значительно увеличены ($150,3 \pm 2,1$ мм). Структура паренхимы и контуры печени также были более выражено нарушены, также преобладали признаки портальной гипертензии.

По данным транзиентной эластографии (FibroScan), у пациентов с АПП наблюдается достоверное увеличение жёсткости паренхимы (в среднем $9,3 \pm 0,24$ кПа) по сравнению со здоровыми лицами ($4,8 \pm 0,12$ кПа; $p < 0,001$). Параметр стеатоза (LiSA) у больных с АПП также был значительно выше ($303,9 \pm 1,97$ дБ/м против $204,5 \pm 2,4$ дБ/м; $p < 0,001$), отражая наличие жировой инфильтрации печени.

Корреляционный анализ показал наличие положительной взаимосвязи между показателями жёсткости и стеатоза ($r = 0,61$; $p < 0,001$), что указывает на сопряжённое прогрессирование фиброзных и липидных изменений у пациентов с ЛПП.

Табл.1.

Сравнительная характеристика показателей цитолиза печени у больных с АПП

Показатель (МЕ)	АПП (n = 70)	Контрольная группа (n=40)	p
ГГТ	$173,8 \pm 4,6$	$21,3 \pm 0,9$	$< 0,001$
АЛТ	$96,7 \pm 2,1$	$24,1 \pm 0,8$	$< 0,001$
АСТ	$87,5 \pm 1,9$	$23,7 \pm 0,7$	$< 0,001$

У больных с АПП средний уровень ГГТ у пациентов с АПП в 8 раз превышал средние значения контрольной группы. Показатели АЛТ и АСТ отражали активный цитолитический процесс в паренхиме печени. Средние значения составили $96,7 \pm 2,1$ и $87,5 \pm 1,9$ МЕ против $24,1 \pm 0,8$ и $23,7 \pm 0,7$ МЕ в контрольной группе соответственно ($p < 0,001$) (табл.1). У большинства больных наблюдалось повышение АСТ/АЛТ-коэффициента (в среднем $0,9-1,1$), характерное для алкогольного гепатита, что подтверждает преобладание митохондриального цитолиза.

Значительное повышение D-димера указывает на активацию фибринолиза, повышенный риск внутрисосудистого свертывания и микротромбоза. В группе АПП уровень тромбоцитов составил $122 \pm 5,6 \times 10^9$ /л, что достоверно ниже контрольных значений – $265 \pm 7,8$

$\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), что связано с гиперспленизмом, токсическим воздействием алкоголя на костный мозг и ускоренным разрушением клеток в портальной системе. Среднее значение ПТИ у больных АПП – $57,3 \pm 1,8 \%$, ($p < 0,001$), что отражает глубокие нарушения синтетической функции печени и является маркером коагулопатии. У больных с АПП выявлен достоверный лейкоцитоз (в среднем $8,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ против $5,9 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ в контроле, $p < 0,001$). Отмечено значительное увеличение палочкоядерных нейтрофилов (7,6% против 2,9%) и сегментоядерных (69,3% против 59,4%, $p < 0,001$), что указывает на типичный признак воспаления и тканевой деструкции.

С целью оценки цитокинового профиля были изучены ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-22, FGF-2 и MCP-1 в сыворотке крови больных АПП, материал для анализа был получен через 72 часа после поступления, после проведения дезинтоксикационных мероприятий и стабилизации состояния больного.

При АПП концентрация ИЛ-2 была в 4 раза выше, чем в контрольной группе ($16,8 \pm 1,1$ пг/мл против $4,2 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$). Установлены статистически значимые корреляции: между ИЛ-2 и АЛТ - значимая прямая связь $r = +0,61$; $p < 0,001$, ИЛ-2 и АСТ - значимая прямая связь $r = +0,57$; $p < 0,01$, ИЛ-2 и ЩФ - значимая прямая связь $r = +0,42$; $p < 0,05$, ИЛ-2 и фибриноген – средняя прямая связь $r = +0,39$; $p < 0,05$.

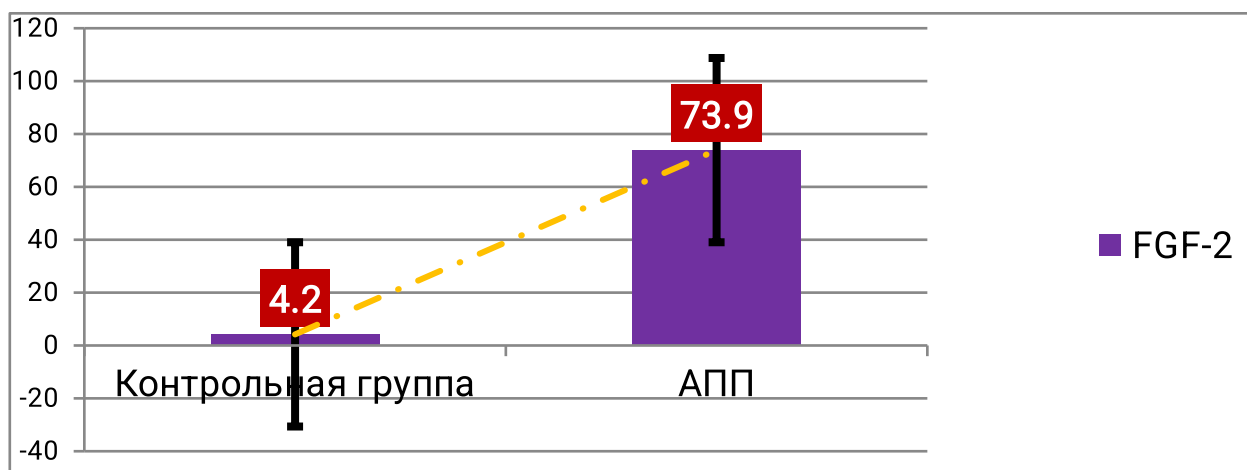


Рис.2. Уровень FGF-2 у больных с алкогольным поражением печени (пг/мл)

Эти зависимости отражают участие ИЛ-2 в иммуновоспалительном ремоделировании печени при токсическом поражении и его взаимосвязь с выраженностью цитолиза и воспаления.

Концентрация ИЛ-8 у пациентов с алкогольным поражением печени была повышена более чем в 13-14 раз по сравнению с контрольной группой ($122,6 \pm 6,9$ пг/мл против $8,9 \pm 0,4$ пг/мл; $p < 0,001$).

У больных с АПП концентрация FGF-2 в сыворотке крови была достоверно выше, чем в контрольной группе ($73,9 \pm 3,1$ пг/мл против $4,2 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$), что свидетельствует о гиперэкспрессии ангиогенных и фиброгенных факторов в условиях хронического воспаления (рис.2).

Повышение уровня FGF-2 прямо коррелирует с активностью ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) и показателями воспаления, что отражает участие данного фактора в регенеративно-фибротических процессах на фоне хронического повреждения гепатоцитов. Сильная положительная связь FGF-2 с уровнем фиброзирования печени ($r = 0,89$; $p < 0,001$) указывает на прямое влияние фиброгенных каскадов, при котором провоспалительные цитокины стимулируют синтез FGF-2 звёздчатыми клетками печени. В ответ FGF-2 активирует их пролиферацию и продукцию коллагена, что приводит к развитию фиброзных изменений и сосудистой перестройки паренхимы. Отмеченные корреляции подтверждают, что FGF-2 может служить маркером ранней стадии фиброзирования печени, особенно при сочетанном росте фибриногена. Следовательно, резкое повышение уровня FGF-2 у больных с АПП (в 17 раз по сравнению с контролем) и наличие достоверных корреляционных связей с биохимическими и иммунными маркерами указывают на его участие в механизмах воспалительно-фибротического ремоделирования печени.

Таким образом, FGF-2 может рассматриваться как дополнительный прогностический биомаркер, отражающий активацию ангиогенеза и переход воспалительного процесса в фибротическую стадию.

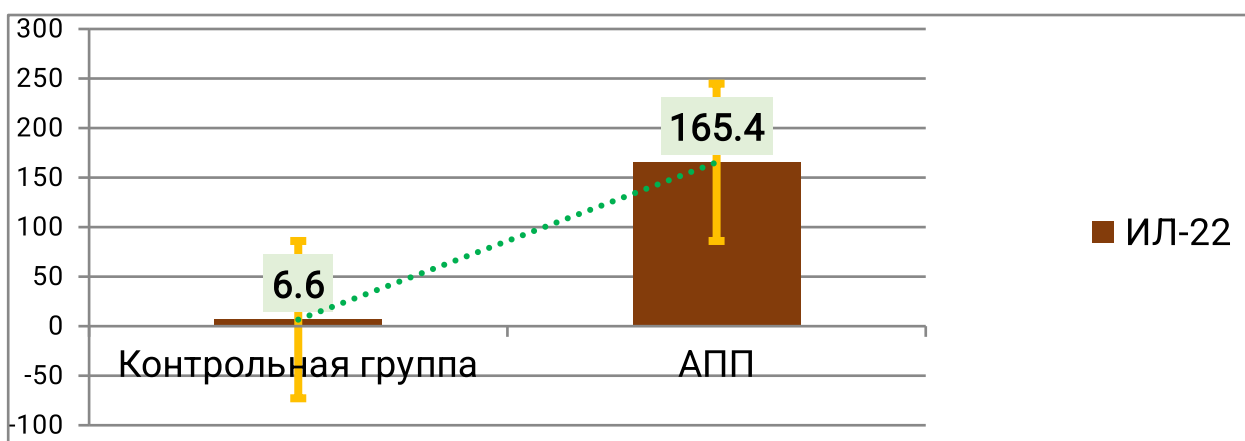


Рис.3. Уровень ИЛ-22 у больных с алкогольным поражением печени (пг/мл)

У больных с АПП уровень ИЛ-22 был достоверно повышен более чем в 25 раз по сравнению с контрольной группой ($165,4 \pm 4,7$ против $6,6 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$) (рис.3). Это указывает на выраженную цитокиновую активацию, направленную на регенерацию и защиту гепатоцитов от апоптоза.

Следовательно, повышение IL-22 у пациентов с АПП, вероятно, отражает компенсаторный ответ на хроническое повреждение печени, направленный на поддержание тканевого гомеостаза.

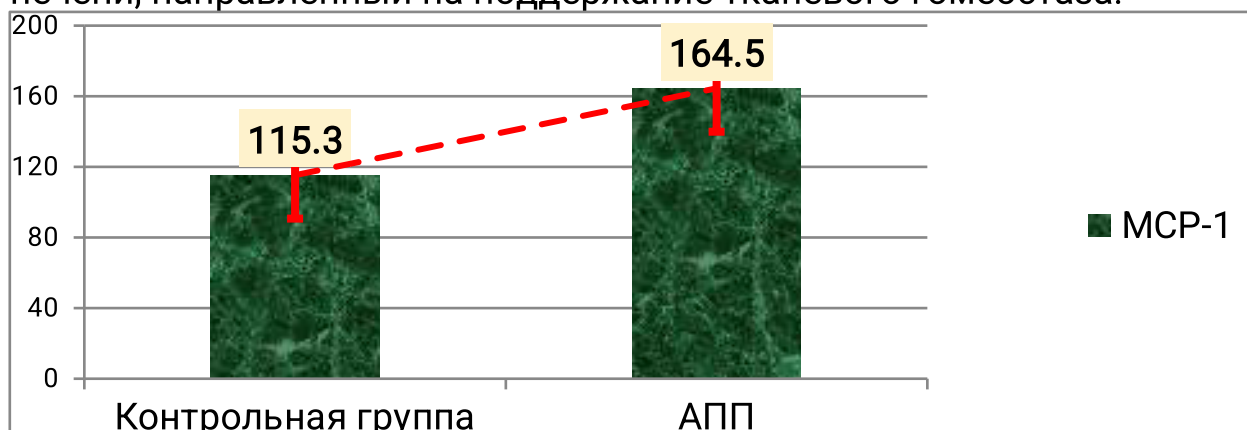


Рис.4. Уровень MCP-1 у больных с алкогольным поражением печени (пг/мл)

Концентрация MCP-1 у больных с АПП достоверно превышала показатели контрольной группы ($p < 0,001$).

Средний уровень составил $164,5 \pm 7,2$ пг/мл против $115,3 \pm 4,8$ пг/мл у здоровых лиц, что соответствует повышению примерно на 43 % (рис.4.).

MCP-1 является ключевым медиатором, регулирующим миграцию и активацию моноцитов и макрофагов в очаг воспаления. Его гиперпродукция отражает выраженную иммуновоспалительную активность и фиброгенез, характерные для хронического повреждения печени алкогольного генеза.

Следовательно, выявленное повышение MCP-1 можно рассматривать как иммунобиохимический маркёр воспалительно-фибротического процесса у больных с алкогольным поражением печени.

В пятой главе диссертации «**Клинические, биохимические и иммунологические исследования при токсическом поражении печени лекарственного генеза**» представлены результаты комплексного биохимического, инструментального обследования, результаты анализа уровня цитокинов у пациентов с токсическим поражением печени лекарственного происхождения.

У пациентов с ЛПП выявлены выраженные изменения основных клинических параметров по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Средние значения систолического и диастолического артериального давления у больных с ЛПП были достоверно ниже – $102,4 \pm 1,21$ мм рт. ст. и $69,6 \pm 0,76$ мм рт. ст., соответственно, против $121,1 \pm 0,58$ мм рт. ст. и $75,3 \pm 0,53$ мм рт. ст. в контрольной группе. Снижение артериального давления отражает сосудистую дисрегуляцию и возможное влияние токсических метаболитов лекарственных средств на периферическую гемодинамику.

У 80% пациентов с ЛПП визуализировались признаки умеренной неоднородности паренхимы с нечеткостью контуров, что типично для диффузного гепатоцеллюлярного повреждения токсического генеза. У части больных (до 25%) выявлялись признаки портальной гипертензии, выраженные незначительно (в среднем $0,8 \pm 0,1$ балла, $p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении внутриспечёночной гемодинамики и повышении давления в системе воротной вены.

По данным транзиентной эластографии (FibroScan) у пациентов с ЛПП выявлено достоверное увеличение показателей жёсткости и стеатоза печени по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Среднее значение жёсткости паренхимы печени составило $7,0 \pm 0,07$ кПа, что статистически значимо превышает аналогичный показатель контрольной группы ($4,8 \pm 0,12$ кПа).

Табл.2.

Сравнительная характеристика показателей цитолиза печени у больных с лекарственным поражением печени

Показатель (МЕ)	ЛПП (n = 72)	Контрольная группа(n=40)	p
ГГТ	$142,5 \pm 3,18$	$21,3 \pm 0,9$	< 0,001
АЛТ	$92,7 \pm 1,62$	$24,1 \pm 0,8$	< 0,001
АСТ	$82,9 \pm 1,58$	$23,7 \pm 0,7$	< 0,001

Это указывает на развитие умеренных фиброзных изменений, связанных с токсическим воздействием лекарственных средств. Повышение эластичности ткани печени свидетельствует о воспалительно-фибротической перестройке паренхимы и активации звёздчатых клеток, участвующих в синтезе коллагена. Показатель стеатоза (LiSA) также был достоверно выше у больных с ЛПП – $243,7 \pm 1,76$ дБ/м против $204,5 \pm 2,4$ дБ/м в контрольной группе ($p < 0,05$), что отражает развитие жировой инфильтрации печени. Полученные данные подтверждают, что даже однократное токсическое воздействие НПВС, особенно в высоких дозах, может приводить к структурным изменениям печени с признаками стеатоза и фиброза.

Средний уровень ГГТ у больных с ЛПП составил $142,5 \pm 3,18$ Ед/л, что превышает показатели контрольной группы ($21,3 \pm 0,9$ Ед/л) более чем в 6 раз ($p < 0,001$).

Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) у больных с ЛПП составил $92,7 \pm 1,62$ Ед/л, а аспартатаминотрансферазы (АСТ) – $82,9 \pm 1,58$ Ед/л, что в 3–4 раза выше контрольных значений ($24,1 \pm 0,8$ и $23,7 \pm 0,7$ Ед/л соответственно, $p < 0,001$) табл.2.

Средний уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных с ЛПП составил $311,7 \pm 1,51$ Ед/л, что более чем в четыре раза превышает

нормальные значения (в контроле – $75,5 \pm 0,76$ Ед/л).

В то же время уровень мочевой кислоты у пациентов с ЛПП был достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($253,9 \pm 0,85$ против $266,3 \pm 3,13$ мкмоль/л, $p < 0,001$) (табл.2). Снижение концентрации мочевой кислоты, вероятно, связано с угнетением пуринового обмена и нарушением синтетико-деградационных процессов в печени, что характерно для токсико-метаболического гепатита.

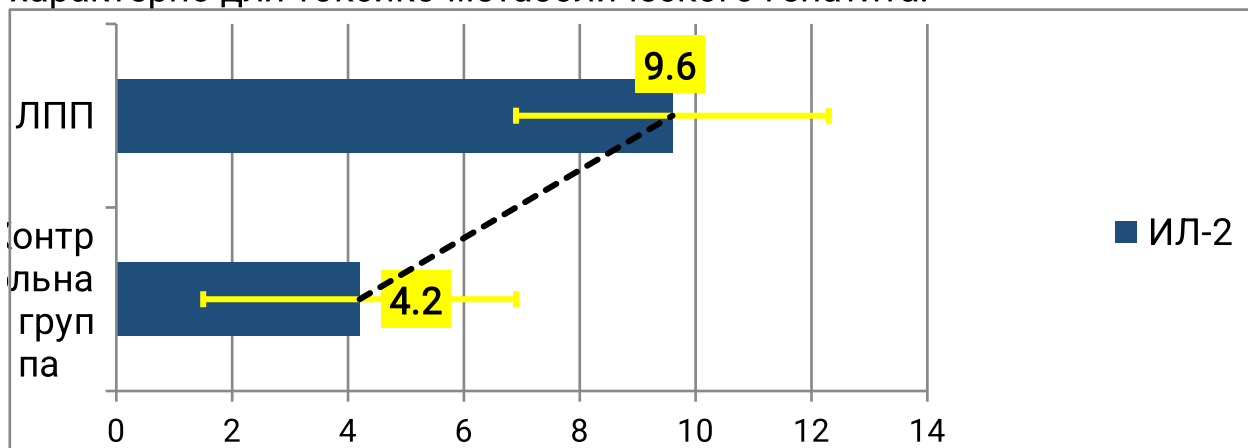


Рис.5. Уровень IL-2 у больных с лекарственным поражением печени (пг/мл)

У пациентов с ЛПП уровень IL-2 в сыворотке крови был достоверно выше, чем в контрольной группе ($9,6 \pm 0,64$ пг/мл против $4,2 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$) (рис.5). Диапазон значений в основной группе составил от 2,01 до 24,9 пг/мл, что отражает индивидуальную вариабельность иммунного ответа в зависимости от степени гепатотоксического воздействия и тяжести воспаления.

Значения концентрации IL-8 в сыворотке крови у пациентов с ЛПП и в контрольной группе. Показано, что уровень IL-8 у больных с ЛПП был значительно повышен – в среднем в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц ($30,8 \pm 1,67$ пг/мл против $8,9 \pm 0,4$ пг/мл; $p < 0,001$).

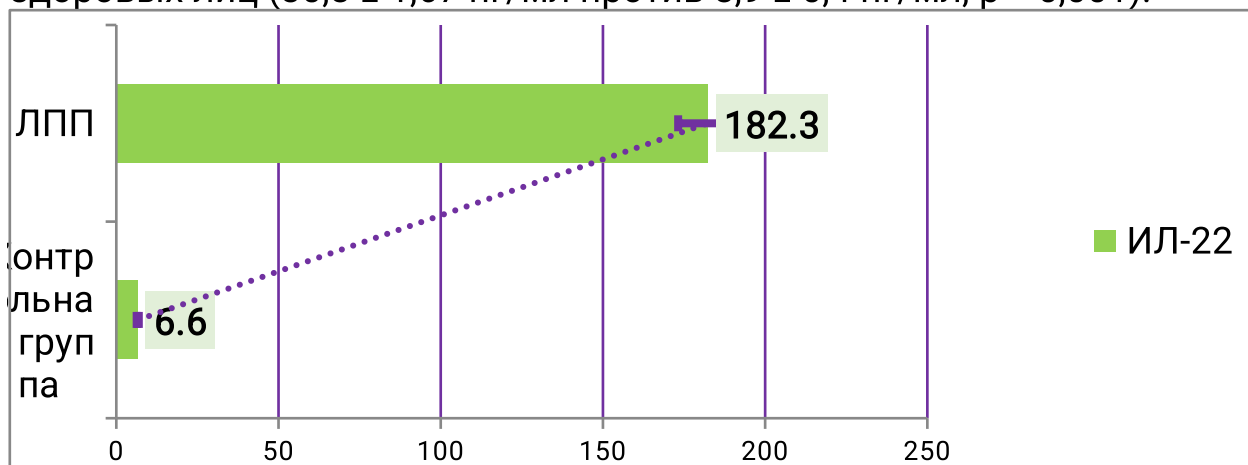


Рис.6. Уровень IL-22 у больных с лекарственным поражением печени (пг/мл)

На рис. 6. представлены данные об уровне IL-22 в сыворотке

крови больных с ЛПП и лиц контрольной группы. У пациентов с ЛПП уровень IL-22 был резко повышен – более чем в 27 раз по сравнению с контролем ($182,3 \pm 1,89$ против $6,6 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$). Этот результат свидетельствует о выраженной активации иммунной системы с преобладанием воспалительно-регенераторных цитокиновых сигналов.

У пациентов с ЛПП отмечено достоверное повышение концентрации MCP-1 по сравнению с контролем – до $136,8 \pm 4,74$ пг/мл против $115,3 \pm 4,8$ пг/мл ($p < 0,001$). Разброс индивидуальных значений ($84,91 - 195,24$ пг/мл) указывает на значительную вариабельность выраженности иммунного ответа, что может быть связано с различием в тяжести и механизмах гепатотоксического воздействия.

В шестой главе диссертации «**Разработка концепции клинико-иммунологических критериев дифференциальной диагностики токсических поражений печени**» представлены результаты оценки информативности клинических и иммунологических показателей при токсических поражениях печени, этапы разработки концепции дифференциальной диагностики, основанной на комплексном изучении лабораторных, инструментальных и иммунологических параметров.

В нашем исследовании ROC-анализ был проведен по 10 ключевым маркерам: АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазе, IL-2, IL-8, IL-22, MCP-1, FGF-2 и D-димеру, исследованным на 3-и сутки от момента госпитализации пациентов с алкогольным и лекарственным поражением печени. В качестве зависимой переменной использовался клинический исход (1 – неблагоприятный, 0 – благоприятный). Результаты ROC-анализа позволили выделить биомаркеры с наибольшей прогностической значимостью ($AUC > 0,80$).

Чем ближе AUC к 1,0, тем более информативен маркер (максимальное значение $AUC=1$ соответствует идеальной дискриминации), тогда как значение около 0,5 говорит о случайном прогнозе и является недостоверным.

В нашем исследовании ROC-анализ проводился отдельно в группах пациентов с АПП и ЛПП. Это позволило учесть клинические особенности каждой группы при оценке предикторов.

На основании комплексного анализа полученных данных нами предложена концепция клинико-иммунологических критериев дифференциальной диагностики (табл.3.), включающая последовательную оценку клинических симптомов, биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), результатов эластографии (FibroScan, LiSA) и уровня цитокинов IL-2, IL-8, IL-22, FGF-2 и MCP-1.

Табл.3.

Концепция клинико-иммунологических критериев

дифференциальной диагностики

	Алкогольное поражение печени
	Клинико-anamнестические данные
1	Длительный анамнез употребления алкоголя ≥ 5 лет
2	Высокий уровень алкогольной зависимости – AUDIT ≥ 20
3	Тошнота и многократная рвота
4	Психомоторное возбуждение
5	Спутанность сознания, сонливость, заторможенность
6	Отказ от еды, снижение аппетита на фоне употребления алкоголя.
7	Запах ацетона изо рта
8	Петехии, телеангиэктазии, склонность к кровоточивости
9	Боли в правом подреберье и эпигастральной области
10	Увеличение объема живота
	Лабораторно-инструментальные показатели
1	IL-8 > 65 пг/мл (AUC=0,88)
2	FGF-2 ≥ 60 пг/мл
3	АСТ/АЛТ ≥ 2 (коэффициент де Ритиса)
4	АСТ > 150 МЕ
5	АЛТ > 80 МЕ
6	ГГТП > 170 Ед/л
7	УЗ-признаки портальной гипертензии и гепатоспленомегалии
8	D-димер > 580 нг/мл
9	FibroScan $\geq 8,5$
10	LiSA (стеатоз) > 280 дБ/м
	Лекарственное поражение печени
	Клинико-anamнестические данные
1	Наличие эпизода приема ЛС в течении 6-48 часов до появления симптомов
2	Наличие суицидальной попытки или суицидальных угроз в анамнезе
3	Тошнота/рвота
4	Психомоторное возбуждение
5	Спутанность сознания, сонливость, заторможенность
6	Повышение температуры тела
7	Желтушность кожи и слизистых
8	Кожный зуд
9	Боли в правом подреберье и эпигастральной области
10	Аллергическая реакция
	Лабораторно-инструментальные показатели
1	IL-22 ≥ 170 (AUC=0,84)
2	ЩФ > 300 МЕ

3	АСТ/АЛТ < 1
4	АЛТ > 70 МЕ
5	АСТ > 65 МЕ
6	ГГТ 70-170 МЕ
7	Общий белок < 65 г/л
8	D-димер 300 – 550 нг/мл
9	FibroScan ≤ 7,5
10	Умеренная гепатомегалия без портальной гипертензии

Для установления диагноза алкогольного (АПП) или лекарственного поражения печени (ЛПП) необходимо наличие трёх и более признаков в каждом из этих разделов. Концепция включает классические клинические признаки, биохимические параметры, инструментальные методы (FibroScan, LiSA) и современные иммунологические маркеры, валидированные с помощью ROC-анализа. Это обеспечивает высокую точность и воспроизводимость дифференциальной диагностики токсических поражений печени.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в 2022–2024 гг. структура токсикологических заболеваний в Бухарской области характеризуется преобладанием токсических поражений печени алкогольного (42,8%) и лекарственного генеза (38,5%). Наиболее часто данные состояния выявлялись у лиц в возрасте 18–45 лет, что подчёркивает их значимость для социально активной части населения.

2. Установлено, что клинические проявления токсических поражений печени алкогольного и лекарственного генеза во многом сходны, однако различаются по ведущим патогенетическим механизмам и биохимическому профилю. Для алкогольного поражения печени характерно преобладание уровня АСТ над АЛТ (коэффициент де Ритиса >2), что отражает особенности метаболического повреждения гепатоцитов. В то же время при лекарственно-индуцированном поражении отмечается более выраженное повышение АЛТ и ГГТП с доминированием цитолитического синдрома.

3. По данным эластографии печени у 68% пациентов с токсическими поражениями печени выявлены признаки фиброза: при алкогольном генезе F2–F3, при лекарственном – F1–F2. Средние значения жёсткости печёночной паренхимы составили $4,8 \pm 0,6$ кПа, а уровень стеатоза – 204 ± 10 дБ/м. Установлена достоверная сильная положительная корреляционная связь между степенью фиброза и уровнем FGF-2 у больных с алкогольным поражением печени, что указывает на его участие в фиброгенезе.

4. Иммунологические показатели продемонстрировали различия

в характере цитокинового ответа в зависимости от вида токсического поражения. При лекарственно-индуцированном поражении печени выявлено значительное повышение уровня IL-22 (в 25 раз по сравнению с контролем: $165,4 \pm 4,7$ против $6,6 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$) и увеличение MCP-1 на 43% ($164,5 \pm 7,2$ против $115,3 \pm 4,8$ пг/мл; $p < 0,001$). При алкогольном поражении печени отмечено резкое повышение уровня FGF-2 – в 18 раз выше контрольных значений ($73,9 \pm 3,1$ против $4,2 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,001$). Эти изменения отражают сочетанную активацию воспалительных и фиброгенных процессов.

5. В результате корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между иммунологическими и биохимическими показателями. Установлена сильная положительная корреляция между уровнем IL-22 и показателями цитолиза у больных с лекарственным поражением печени (АЛТ, АСТ) ($p < 0,001$), что подтверждает участие цитокинов в процессах ремоделирования печёночной ткани.

6. По результатам ROC-анализа показана высокая прогностическая значимость отдельных биомаркеров: IL-8 и FGF-2 – при алкогольном поражении печени, IL-22 – при лекарственно-индуцированном поражении, а среди биохимических маркеров D-димера – при обоих типах. Определены пороговые значения, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного течения: IL-8 $> 2,5$ пг/мл (чувствительность 0,85; специфичность 0,80), IL-22 > 20 пг/мл (0,80 и 0,78 соответственно), D-димер > 550 нг/мл (0,78 и 0,80).

7. Комплексная диагностика клинических, биохимических, иммунологических и психологических показателей больных, полученные достоверные корреляционные связи и доказанное по ROC-анализу диагностическое значение позволяют обосновать внедрение антицитокиновой таргетной терапии и психотерапии в стандарты лечения пациентов с токсическими поражениями печени.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 ON
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER

ABU ALI

IBN SINO

RADJABOVA GULCHEKHRA BAKHODIROVNA

**COMPREHENSIVE ASSESSMENT AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF
TOXIC LIVER LESIONS BASED ON IMMUNOLOGICAL MARKERS OF
INFLAMMATION**

**14.00.05 – Internal diseases
14.00.36 – Allergology and immunology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

Bukhara – 2026

The theme of doctoral of science (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2025.2.DSc/Tib1316

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Bukhara state medical institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultants: **Ganieva Shakhzoda Shavkat kizi**
Doctor of medical sciences, associate professor
Navruzova Shakar Istamovna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Abdullaeva Charos Abdujalilovna**
Doctor of medical sciences, professor
Rakhimova Dilorom Alimovna
Doctor of medical sciences, professor
Zurochka Aleksandr Vladimirovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Samarkand state medical university**

The defense of the dissertation will take place on «____» of «_____», 2026 at _____ at a meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.05.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 0050, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No.____). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel / fax: +99865 223 0050, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on «____» of «_____» 2026.

(Mailing protocol register No. ____ from «____» of «_____» 2026.)

D.T. Xodjieva

Chairman of the Scientific Council award of Scientific Degrees, doctor of medical sciences, professor

N.Sh. Axmedova

Scientific Secretary of the Scientific council on Award of Scientific degrees, doctor of medical sciences, associate professor

G.A. Ixtiyarova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of Sciences dissertation)

The objective of research work. Clinical and immunological assessment and development of methods for the differential diagnosis of toxic liver lesions in young people.

The object of the research. The study involved 182 young patients aged 19 to 44 years old living in the Bukhara region. Of these, 142 patients with toxic liver lesions and 40 practically healthy individuals without confirmed liver pathology, who underwent clinical, functional, instrumental and immunological examinations.

The scientific novelty of the research work is as follows:

It has been substantiated that in the Bukhara region during 2022–2024, against the background of increasing toxicological morbidity and a rising proportion of drug-related intoxications, a comprehensive clinical and social model of toxic liver injury is being formed. This model is characterized by a combination of somatic manifestations and pronounced psychosocial disturbances (anxiety-depressive disorders, reduced quality of life, and impaired social adaptation), allowing this condition to be considered a significant medical and social problem of the region.

It has been proven that alcoholic liver injury is accompanied by the development of a systemic clinical-biochemical and immuno-inflammatory syndrome, including pronounced cytolysis, cholestasis, activation of fibrinolysis, and cytokine imbalance with increased levels of IL-2, IL-8, IL-22, FGF-2, and MCP-1, reflecting the transition from inflammatory-destructive changes to fibrotic remodeling of the liver.

It has been demonstrated that drug-induced liver injury, even after a single exposure to toxic doses of medications, is associated with the development of a systemic clinical-metabolic and immune response, characterized by moderate changes in elastographic parameters and a significant contribution of psychoemotional factors, distinguishing this type of injury from alcoholic liver damage.

It has been established that immunological markers IL-8, IL-22, FGF-2, MCP-1, and D-dimer are closely associated with indicators of cytolysis, cholestasis, coagulopathy, and the degree of liver fibrosis. According to ROC analysis (AUC 0.8–0.9), these markers demonstrate higher prognostic value compared to traditional biochemical parameters and allow early identification of the risk of adverse disease progression.

A concept has been developed and substantiated for clinical and immunological criteria of differential diagnosis of toxic liver injury, based on the integration of clinical-anamnestic, laboratory-instrumental, and immunological parameters.

Implementation of the research results.

Based on the scientific results obtained from a comprehensive assessment and differential diagnosis of toxic liver injury taking into account immunological markers of inflammation:

Based on a comprehensive clinical and immunological study of patients with toxic liver injury of alcoholic and drug-induced origin, including the assessment of frequency, structure, biochemical, cytokine, and psychosocial parameters, immunometabolic diagnostic markers were developed. Methodological guidelines entitled “Algorithm for Predicting Complications of Toxic Liver Injury Considering Immunological Indicators” (approved by Resolution No. 25-m/106 of April 30, 2025, of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute) and “Method for Immunological Diagnosis of Toxic Liver Injury after Acute Poisoning” (approved by Resolution No. 25-m/108 of April 30, 2025, of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute) were developed.

This proposal was implemented in clinical practice at the Kashkadarya Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care by Order No. 85-I/Ch dated June 10, 2025; the Samarkand Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care by Order No. 99-I/Ch dated June 6, 2025; and the Navoi Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care by Order No. 83-I/Ch dated June 6, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 21/84 dated July 7, 2025).

First scientific novelty: Social effectiveness: The obtained results increase the effectiveness of early diagnosis of toxic liver injury, enabling timely identification of the disease at preclinical stages, reducing the incidence of severe complications, and decreasing the socio-economic burden of chronic liver diseases among the working-age population. *Economic effectiveness:* Implementation of the research results, including the use of the diagnostic algorithm and management strategy for patients with toxic liver injury, is based on the fact that determination of clinical and immunological indicators and the application of diagnostic markers provide an economic benefit of 1,140,000 soums per patient. *Conclusion:* A comprehensive clinical and immunological study of patients with toxic liver injury of alcoholic and drug-induced origin was conducted with an assessment of frequency, structure, biochemical, cytokine, and psychosocial indicators.

Second scientific novelty: Social effectiveness: Identification of significant alterations in these cytokines allows them to be used as objective laboratory indicators of the activity of the pathological process, facilitating early detection of fibrotic changes in the liver and increasing the effectiveness of preventive and therapeutic measures. *Economic effectiveness:* Implementation of the research results, including the use of the diagnostic algorithm and management strategy for patients with toxic liver injury, is based on the fact that determination of clinical and immunological indicators and the application of diagnostic markers provide an economic benefit of 1,140,000 soums per patient. *Conclusion:* Diagnostically significant threshold values of immunological markers were substantiated, allowing prediction of the development of complications of

toxic liver injury.

Third scientific novelty: Social effectiveness: The established relationships allow prediction of the progression of structural liver changes at early stages of the disease, contributing to optimization of clinical monitoring and reducing the risk of liver cirrhosis and hepatic failure. *Economic effectiveness:* Implementation of the research results, including the use of the diagnostic algorithm and management strategy for patients with toxic liver injury, is based on the fact that determination of clinical and immunological indicators and the application of diagnostic markers provide an economic benefit of 1,140,000 soums per patient. *Conclusion:*

The high prognostic value of IL-8, IL-22, and D-dimer was demonstrated, which allows them to be recommended for clinical use as early biomarkers of toxic hepatitis.

Fourth scientific novelty: Social effectiveness: The use of the proposed biomarkers in clinical practice allows early risk stratification in patients with toxic liver injury, timely correction of therapeutic strategies, and prevention of severe complications, thereby increasing the effectiveness of medical care. *Economic effectiveness:* Implementation of the research results, including the use of the diagnostic algorithm and management strategy for patients with toxic liver injury, is based on the fact that determination of clinical and immunological indicators and the application of diagnostic markers provide an economic benefit of 1,140,000 soums per patient. *Conclusion:* The clinical feasibility of including FGF-2 and IL-22 assessment in the standard examination of patients with alcoholic liver injury was substantiated, as these markers show a strong association with the degree of liver fibrosis and the level of cytolysis. This enables earlier detection of structural liver changes and individualization of therapeutic strategies.

Fifth scientific novelty: Social effectiveness: The obtained data expand current understanding of neuro-immune mechanisms in toxic liver injury and justify the need for a comprehensive therapeutic approach taking into account the psycho-emotional state of patients, thereby improving treatment effectiveness and quality of life. *Economic effectiveness:* Implementation of the research results, including the use of the diagnostic algorithm and management strategy for patients with toxic liver injury, is based on the fact that determination of clinical and immunological indicators and the application of diagnostic markers provide an economic benefit of 1,140,000 soums per patient. *Conclusion:* A concept of clinical and immunological criteria for patients with alcoholic and drug-induced toxic liver injury was developed based on the correlation of inflammatory markers with the level of psycho-emotional stress, biochemical parameters, and ROC analysis results.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the

dissertation is 175 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Radjabova. G.B. Modern immunologic and pathogenetic aspects of toxic liver lesions // Journal of Advanced Zoology 2023, №44 (S-2). С. 4496-4502 (Scopus).

2. Раджабова Г.Б. Алгоритм прогноза осложнений при токсических алкогольных поражениях печени // Вестник фундаментальной и клинической медицины 6 2025, №3 (17). С. 226-233 (14.00.00; журнал Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан 2025 йилдаги 370/6 сонли қарори).

3. Раджабова Г.Б. Алкоголли гепатит билан оғриган беморларнинг параллел гуруҳларида қиёсий истиқболли клиник тадқиқотлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси 2025, №11. С. 170-174 (14.00.00 №13)

4. Раджабова Г.Б. Спиртли ичимликлар билан заҳарланиш натижасида ривожланган ўткир токсик гепатит билан оғриган беморларнинг ретроспектив таҳлил натижалари // Journal of humanities & natural sciences № 21 (04), 2025. Vol. 2. С. 294-299 (14.00.00; журнал Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан 2023 йилдаги 01-07/710/1 сонли қарори)

5. Раджабова Г.Б., Наврузова Ш.И. Diagnostic value of immunoinflammatory markers in toxic liver diseases // American Journal of Medicine and Medical Sciences - USA 2025, 13(3): 236-241 (14.00.00 №2).

6. Раджабова Г.Б. Механизм алкогольного поражения печени.// Новости Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья центральноазиатский научно-практический журнал. №2-2025 (109). С. 48-50. (14.00.00 №14).

7. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Токсический гепатит: этиологические факторы и вопросы диагностики.// Вестник фундаментальной и клинической медицины, №5 (19) 2025, С.605-610. (14.00.00; журнал Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан 2025 йилдаги 370/6 сонли қарори).

8. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Иммунодиагностические маркеры токсических поражений печени // Вестник фундаментальной и клинической медицины, №5 (19) 2025, С.673-675. (14.00.00; журнал Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан 2025 йилдаги 370/6 сонли қарори).

9. Раджабова Г.Б., Ганиева Ш.Ш. Иммунитетнинг гуморал омиллари ва жигар синтетик функцияси // Вестник ассоциации Пульмонологов Центральной Азии, №3 (8) 2025, С.209-211. (14.00.00 №25).

10. Radjabova. G.B. Impact of efrlu rehabilitation programs on post myocardial infarction recovery and quality of life // Revista Latinoamericana de Hipertension 2025. Vol.20 №4. P/268-273 (Scopus).

11. Gulchehra Radjabova. Synthesis and Characterization of Nano-Biosensor Based on Graphene Oxide Nanosheets (Au NPs- PANI Polymer-GO) Through Electrochemical Method for Early and Sensitive Detection of Breast cancer miRNA-21 biomarker without Labeling // J Nanostruct 2026. 16(1): P. 327-337 (Scopus).

II бўлим (II часть, II part)

12. Раджабова Г.Б. Assessment of systemic inflammatory response in patients with acute acetic acid poisoning // International Journal of Education, Social Science & Humanities. Finland Academic Research Science Publishers. Volume-12, Issue-5, 2024.

13. Раджабова Г.Б. Assessment of systemic inflammatory response in patients with acute acetic acid poisoning // International Journal of Education, Social Science & Humanities. Finland Academic Research Science Publishers. Volume-12, Issue-5, 2024.

14. Раджабова Г.Б. Современные принципы диагностики и лечения больных с острыми отравлениями уксусной кислотой // Journal of applied medical sciences. 2024. Volume-7, Issue-5, Published. С. 20-33.

15. Раджабова Г.Б. Assessment of the state of mortality in case of acetic acid poisoning // International Multidisciplinary Research in Academic Science. Volume. 8, Issue 05, May (2024). С 164-169.

16. Раджабова Г.Б. Determination of mortality in case of acetic acid poisoning // Journal of medicine and pharmacy. 2024 Volume-7, Issue -6, Published. С 146-150.

17. Раджабова Г.Б. Хроническое Токсическое Поражение Печени Ингибиторами Ангиотензин-Превращающего фермента // Research journal of trauma and disability studies, Volume: 4 Issue: 4. Apr–2025. С.56-59.1

18. Раджабова Г.Б. An algorithm for predicting complications in toxic alcoholic liver damage // American journal of social science volume-3/issue-6. 2025 Published: /30-06-2025

19. Раджабова Г.Б. Токсический Гепатит: Обзор Современной Литературы // Research journal of trauma and disability studies Volume: 4 Issue: 4 | Apr–2025. С.52-55.
20. Раджабова Г.Б. Токсическое поражение печени алкоголем: патогенез, клиническая картина и современные подходы к терапии // Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. Jild: 04 Nashr:04 2025 yil. С. 200-203
21. Раджабова Г.Б. Prognosis of complications in toxic alcoholic liver lesions, taking into account biochemical parameters // Международная научно-практическая конференция “Современные подходы и новые исследования в современной науке” 2025, 4(6), 121–124.
22. Раджабова Г.Б. The mechanism of alcoholic liver damage // Международная научно-практическая конференция Solution of social problems in management and economy International scientific-online conference. 2025, P-167-169.
23. Раджабова Г.Б. Алгоритм прогноза осложнений при токсических алкогольных поражениях печени // Yosh olimlar ilmiy-amaliy konferensiyasi том 3 № 16 (2025): с. 6-8.
24. Раджабова Г.Б. Ўткир токсик гепатит билан оғриган беморларнинг Ретроспектив таҳлил натижалари // Ilm-fan va innovatsiya ilmiy-amaliy konferensiyasi том 3 № 15 (2025): с. 111-113.
25. Раджабова Г.Б. Жигар синтетик функциясида иммунитетнинг гуморал омиллари // Yosh olimlar ilmiy-amaliy konferensiyasi. 2025. 3(16), с. 9-11.
26. Раджабова Г.Б. Ergoprotective Effect of Vitamins in Toxic Liver Damage // AMERICAN Journal of Engineering, Mechanics and Architecture Volume 3, Issue 7, 2025 ISSN (E): 2993-2637
27. Раджабова Г.Б. O'tkir zaharlanish turiga qarab jigarning toksik shikastlanishi mavjud bemorlarda adaptiv immunitetni baholash // Программа для ЭВМ, № DGU 50037 // 26.04.2025 г.
28. Раджабова Г.Б. Алгоритм прогноза осложнений при токсических алкогольных поражениях печени с учетом иммунологических показателей // Программа для ЭВМ, № DGU 53656 // 12.07.2025 г.
29. Раджабова Г.Б. Алгоритм прогноза осложнений токсических поражений печени с учетом иммунологических показателей // Методические рекомендации. – Бухара, 2025. - 24 с.
30. Раджабова Г.Б. Метод иммунологической диагностики токсических поражений печени после острых отравлений // Методические рекомендации. – Бухара, 2025. - 21 с.

