

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО  
МИНИСТРЛИГИНИН АКАДЕМИК МИРСАИД МИРРАХИМОВ  
АТЫНДАГЫ УЛУТТУК КАРДИОЛОГИЯ ЖАНА ТЕРАПИЯ БОРБОРУ**

**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК  
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

Д 14.24.694 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда

УДК 616.36-003.826-092(23.03) (575.2)

**ТОКТОГУЛОВА НУРГУЛЬ АСЫЛБЕКОВНА**

**КЫРГЫЗСТАНДЫН ТООЛУУ ШАРТТАРЫНДА БООРДУН  
АЛКОГОЛСУЗ МАЙ БАСКАН ООРУСУНУН  
ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК, КЛИНИКАЛЫК  
ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ ЖАНА ӨНҮГҮҮ ТЕМПТЕРИ**

14.01.04 – ички оорулар

14.03.03 – патологиялык физиология

Медицина илимдеринин доктору  
окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн  
жазылган диссертациянын авторефераты

**Бишкек – 2024**

Иш Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин «Педиатрия» жана «Стоматология» адистиктери боюнча № 1 терапия кафедрасында аткарылды.

**Илимий  
кеңешчилери:**

**Султаналиева Роза Бакаевна**

медицина илимдеринин доктору, профессор,  
И. К. Ахунбаева атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын гематология курсу менен госпиталдык терапия кафедрасынын профессору

**Тухватшин Рустам Романович**

медицина илимдеринин доктору, профессор,  
И. К. Ахунбаева атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын патологиялык физиология кафедрасынын башчысы

**Расмий  
оппоненттер:**

**Сарыбаев Акпай Шогаибович**

медицина илимдеринин доктору, профессор,  
Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун өпкө гипертензиялары жана тоо медицинасы бөлүмүнүн башкы илимий кызматкери

**Рахметова Венера Саметовна**

медицина илимдеринин доктору,  
Коммерциялык эмес акционердик коом «Астана медициналык университетинин» ички оорулар кафедрасынын профессору

**Эраалиев Бейшен Ашимович**

медицина илимдеринин доктору, профессор,  
Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Академик М. М. Мамакеев атындагы Улуттук хирургия борборунун ириндүү хирургия бөлүмүнүн башчысы.

**Жетектөөчү уюм:** Н. И. Пирогов атындагы Россия улуттук изилдөө медициналык университети, академик Г. И. Сторожаков атындагы госпиталдык терапия кафедрасы, патологиялык физиология жана клиникалык патологиялык физиология кафедрасы (117997, Россия Федерациясы, Москва ш., Островитянова көч., 1).

Диссертацияны коргоо 2024-жылдын 19-декабрында саат 14:00дө медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борбору жана тең уюштуруучу И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясына караштуу Д 14.24.694 диссертациялык кеңешинин отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720040, Бишкек ш., Тоголок Молдо көч., 3, лекция залы. Диссертацияны коргоо боюнча видеоконференцияга кирүү үчүн шилтеме: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун (720040, Бишкек ш., Тоголока Молдо көч., 3), И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын китепканаларынан (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көч., 92) жана КРП УАКтын сайтынан <https://vak.kg> таанышууга болот.

Автореферат 2024-жылдын 19-ноябрында таркатылган.

**Диссертациялык кеңештин  
окумуштуу катчысы, м.и.к., доц.**



**С. С. Абилова**

## ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

**Диссертациянын темасынын актуалдуулугу.** Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу (БАМО), көп факторлуу инфекциялык эмес оору болгондуктан, дүйнөнүн бардык өлкөлөрүндө актуалдуу көйгөйгө айланууда [A. M. Allen, Z. M. Younossi, A. M. Diehl, 2024]. Оору ар кандай патоморфологиялык абалдарда көрсөтүлөт: жөнөкөй стеатоз жана стеатогепатит, ал кабылдап кетип, өз кезегинде боордун фиброзу жана циррозуна алып келет. БАМОнун глобалдык таралышы өсүп жатат, бирок Кыргызстанда анын таралышы боюнча популяцияга негизделген изилдөөлөр болгон эмес. 2 типтеги кант диабети менен ооруган бейтаптарда углевод алмашуунун бузулушунун патогенетикалык механизмдери менен БАМО ортосунда тыгыз байланыш изилденүүдө, бул 2 типтеги кант диабети менен ооруган бейтаптар арасында БАМОнун глобалдуу таралышын түшүндүрөт.

Азияттардын БАМО эпидемиясынын айырмалоочу өзгөчөлүгү бул "арык" БАМО (дене салмагынын индекси [ДСИ] <23) жана "ашыкча салмак жок" БАМОнун (ДСИ <25) [J. J. Yoo, W. Kim, M. Y. Kim, 2019] кеңири таралышы саналат.

Учурда мультифактордук патогенез түшүнүгү колдонулат, анын ичинде инсулинге резистенттүүлүк, липотоксикалык, сезгенүү, цитокиндердин жана адипокиндердин дисбаланстары, тубаса иммунитеттин активдешүүсү, микробиоталар сыяктуу ар кандай параллелдүү процесстер бар [A. Bashir, A. Duseja, A. De, 2022]. Бирок БАМОнун өнүгүүсүнүн кээ бир патогенетикалык механизмдери, атап айтканда, тоолуу шарттарда адамдарга таасир этүүчү экологиялык жана климаттык факторлордун таасири али жетишээрлик изилдене элек, алардын негизгиси гипоксия эсептелинет. Ата мекендик окумуштуулардын эмгектери негизинен жүрөк-кан тамыр системасын, кан, эндокриндик системасына, бийик тоолуу физиология жана патологияны изилдөөгө багытталган. Боордун функционалдык абалын жана бул органдын бийик тоолуу факторлордун таасирине реакциясын чагылдырган эмгектер өтө аз [M. M. Миррахимов, 1964; Л. Г. Гринько, 1980; Ю. Х. Шидаков, 2020]. Республикада БАМОда зат алмашуу профили изилденген эмес. Ар турдуу бийиктикте жашаган калктын калын катмары БАМО жана аны менен айкалышкан оорулары үчүн коркунуч факторлору да изилденген эмес. Ошондуктан, ар кандай шарттарда БАМОнун өөрчүү механизмдери жана ылдамдыгы түшүнүксүз. Гипоксия биринчи кезекте клетканын энергия алмашуусуна таасирин тийгизгендиктен [H. Goda, M. Kanai, 2012], клетка ичиндеги АТФ жана бийик тоолуу шарттарда БАМОнун прогрессиянын ортосундагы патогенетикалык байланышты изилдөө актуалдуу болуп саналат. Учурдагы басылмаларда клиникалык өзгөчөлүктөр, боордун иштешинин көрсөткүчтөрү жана бийик тоолуу аймактардагы түзүлүшү боюнча маалыматтар жок. Интенсивдүү изилдөөлөргө жана фармацевтикалык

компаниялардын ири инвестицияларына карабастан, учурда БАМОну дарылоо үчүн жөнгө салуучу органдар тарабынан атайын бекитилген дарылар жок. Ошондой эле бийик тоолуу шарттарда БАМО, метаболикалык синдром жана 2 типтеги кант диабети үчүн колдонулган ар кандай дарылардын таасирин изилдөөгө арналган изилдөөлөр жок.

Ошентип, жогоруда айтылгандар бул илимий изилдөөнүн актуалдуулугун жана актуалдуулугун алдын ала аныктады.

**Диссертациянын темасын артыкчылыктуу илимий багыттар, негизги илимий программалар (долбоорлор), окуу жана илимий мекемелер тарабынан жүргүзүлүп жаткан негизги изилдөө иштери менен байланыштыруу.** Изилдөө «Кыргызстандын шартында боордун алкогольсуз майлуу оорусунун этиопатогенетикалык өзгөчөлүктөрү жана өнүгүү темптери» деген илимий иштердин алкагында жүргүзүлдү (мамлекеттик каттоо № МЗН/ТЗ-2020-3).

**Изилдөөнүн максаты.** Диагностиканы оптималдаштыруу, стратегиялык тобокелдиктерди контролдоо жана оорунун абалына баа берүү үчүн Кыргызстандын тоолуу шартында боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган адамдардын боорунун бузулушунун этиопатогенетикалык, клиникалык, лабораториялык жана морфологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө.

**Изилдөөнүн милдеттери:**

1. Боордун майлуу инфильтрациясынын ультраүндүү белгилеринин жана аны менен коштолгон патологиялардын шаардык ооруканага дарыланууга кайрылган бейтаптарда жана дени сак жаштарда алардын жашоо образын жана тамактануусун эске алуу менен пайда болуу жыштыгын изилдөө (14.01.04 – ички оорулар).

2. Кыргызстандын жапыз жана орто тоолуу райондорунда жашаган боордун алкогольдук эмес майлуу боор оорусу менен ооруган адамдарда байланышкан оорулардын жана абалдардын структурасын аныктоо (14.01.04 – ички оорулар).

3. Төмөн жана орто бийиктикте жашаган бейтаптардагы антропометриялык көрсөткүчтөрдүн өзгөчөлүктөрүн жана алардын боордун алкогольдук эмес майлуу оорусунун прогрессиясына кошкон салымын изилдөө (14.01.04 – ички оорулар).

4. Кыргызстандын тоолуу аймактарында оорунун стадиясына жараша (стеатогепатоз жана стеатогепатит) боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооругандардын биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн өзгөчөлүктөрүн изилдөө (14.01.04 – ички оорулар).

5. Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган бейтаптарда боор фиброзунун пайда болуу коркунучуна бийик тоолуу фактордун таасирин баалоо (14.01.04 – ички оорулар).

6. Кыргызстандын жапыз жана орто тоолорунда жашаган боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу жана 2 типтеги кант диабетти менен ооруган бейтаптардагы инновациялык дары эмпаглифлозинге сезгичтигин *ex vivo* аныктоо менен цитозолдук аденозинтрифосфаттын деңгээлин изилдөө (14.01.04 – ички оорулар).

7. Гипобарикалык гипоксиянын шартында эксперименталдык боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган келемиштерде биохимиялык көрсөткүчтөрдүн бузулушунун өзгөчөлүктөрүн жана ылдамдыгын, ошондой эле сезгенүүнү күчөткөн жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин абалын изилдөө (14.03.03 – патологиялык физиология).

8. Гипобарикалык басым камерасынын таасири астында эксперименталдык боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу бар келемиштерде боордогу микроваскулярдык жана паравазалдык чөйрөнүн абалын изилдөө (14.03.03 – патологиялык физиология).

9. Гипобарикалык басым камерасынын гипоксиясынын гепатоциттердин морфометриялык параметрлерине тийгизген таасирин эксперименталдык боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен келемиштерде изилдөө (14.03.03 – патологиялык физиология).

10. Гипербарикалык гипоксиянын таасири астында боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу үчүн ар кандай дарылоо схемаларынын натыйжалуулугун изилдөө (14.03.03 – патологиялык физиология).

**Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы.** Бишкек шаарындагы клиникаларга дарыланууга кайрылган чоң адамдардын боорунун майлуу инфильтрациясынын ультраүндүү белгилеринин кеңири таралышы аныкталды, бул маселенин масштабын баалоого мүмкүндүк берет жана келечектеги Кыргызстанда БАМОнун эпидемиологиялык изилдөөлөрү үчүн колдонмо боло алат.

Биринчи жолу орто тоолордо БАМО менен коштолгон патологиялар изилденген, бул бизге байланышкан оорулардын табияты жөнүндө түшүнүгүбүздү кыйла кеңейтүүгө жана дарылоого комплекстүү мамилени пландаштырууда аларды эске алууга мүмкүндүк берет.

Биринчи жолу этникалык кыргыздарда БАМОнун структурасында дене майынын жогорку пайызы менен айкалышкан “арык” фенотиптин үлүшү аныкталган, бул оорууну эрте диагностикалоо методдорун иштеп чыгуу үчүн чоң мааниге ээ.

Биринчи жолу боор фиброзунун пайда болушунун үч эсе тездеши жана цитозолдук аденозинтрифосфаттын (АТФ) төмөндөшү менен көрүнгөн 2-типтеги кант диабетти менен айкалышкан БАМО жүрүшүнө орто тоо гипоксиясынын таасири изилденген. Бул ачылыш кычкылтектин жетишсиздигинин шартында БАМОнун патогенезин түшүнүүгө олуттуу салым кошот, бул зат алмашуу процесстеринде адаптивдик өзгөрүүлөргө алып келет.

Биринчи жолу, бул БАМО жана 2 типтеги кант диабети менен ооруган орто тоонун тургундарынын популяциялары эмпаглифлозин инновациялык дарысына эң жогорку сезгичтигин көрсөтүп жатканы далилденди, бул бул бейтаптарды дарылоого жекече мамиле жасоо үчүн жаңы перспективаларды ачат.

Биринчи жолу эксперименталдык моделделген БАМО менен бийик тоолуу жаныбарлардын тобу боор ферменттеринин төмөндөшү, сезгенүүгө каршы цитокиндердин активдешүүсү, гепатоциттердин аянтынын туруктуу размери, бирок ядронун көлөмүнүн бир кыйла чонойушу аныкталган.

**Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү.** БАМО менен ооруган бейтаптарды комплекстүү текшерүүнүн зарылдыгы анын формасын, активдүүлүгүн жана жашаган жеринин бийиктигине карата жүрөк-кан тамыр оорулары жана 2 типтеги кант диабети үчүн байланышкан метаболикалык тобокелдик факторлорун эрте диагностикалоо муктаждыгы далилденген.

Алынган маалыматтардын негизинде даректүү профилактикага жана натыйжалуу дарылоого мүмкүндүк берүүчү, жашаган жеринин бийиктигине жараша БАМОнун патогенезинин өзгөчөлүктөрүн эске алуу менен боордун фиброзунун өнүгүү коркунучу жогору болгон бейтаптардын топторун түзүү үчүн критерийлер аныкталган.

БАМО жана аны коштогон оорулардын ортосундагы мамилени изилдөөдөн алынган натыйжалар аны менен коштолгон оорулууларды башкаруу алгоритмдерин этап-этабы менен ишке ашырууну сунуштайт.

БАМОнун клиникалык, лабораториялык жана морфологиялык маалыматтарын, ошондой эле эмпаглифлозин инновациялык препаратына жооптун мүнөздөмөлөрүн салыштыруу төмөнкү жана орто бийиктикте жашаган бейтаптардагы кант диабети 2 (КД) менен жана таза БАМОнун диагностикасын жана дарылоо ыкмаларын персоналдаштырууга мүмкүндүк берет.

Люминесценттик клетканын жашоо жөндөмдүүлүгүнүн оригиналдуу химиялык анализине негизделген, эмпаглифлозиндин мисалында цитозолдук АТФти аныктоо методун колдонуу дарылардын ар кандай дозаларына жоопту жекелештирилген баалоо максатында практикада колдонулушу мүмкүн.

Гипобарикалык гипоксиянын шарттарында БАМОнун ар кандай формаларын дарылоодо витамин Е жана балансталган тамактануунун айкалышын колдонуунун эффективдүүлүгү эксперименталдык жактан далилденген.

Диссертациянын негизги жоболору Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин медициналык факультетинин студенттерин даярдоонун окуу процессине киргизилген (2023-жылдын 28-февралындагы ишке киргизүү актысы).

Диссертациялык иштин материалдары “БАМОнун диагностикасы жана дарылоо” клиникалык колдонмосун иштеп чыгууда колдонулган жана Кыргыз

Республикасынын Саламаттык сактоо системасына киргизилген (2023-жылдын 1-сентябрындагы ишке киргизүү актысы).

“Бордун гипоксиялык алкогольсуз май оорусун моделдөө ыкмасы” аттуу ойлоп табуусу үчүн патент алынган (2022-жылдын 1-июнунда патент берүү чечими чыккан, ал эми өтүнмөнүн № 20220008.1 G09B 23/28).

### **Диссертациянын коргоого коюлуучу негизги жоболору:**

1. Этникалык кыргыздарда нормалдуу салмак жана арык БАМО фенотиби 19,8%дан 25,2%ке чейин кездешет жана дене майынын жогорку пайызы менен айкалышат, мында белдин көлөмү көрсөткүчү сезгенүүнүн жана боор фиброзунун өнүгүшүн алдын ала айтуу жөндөмдүүлүгүнө ээ.

2. Орто тоо шарттарында жашаган этникалык кыргыздардын БАМО менен айкалышкан патологиясынын түзүмүндө коронардык жүрөк оорусу, артериялык гипертензия, өпкөнүн обструктивдик өнөкөт оорусу жана бөйрөктүн өнөкөт оорусу басымдуулук кылат, бул БАМОнун да, башка органдардын бузулушунун да алдын алуунун жана дарылоонун багыттарын аныктайт.

3. Тоолуу аймактардагы БАМО жалпы холестериндин жана триглицериддердин салыштырмалуу төмөн, жогорку тыгыздыктагы липопротеиддер жана цитозолдук АТФтин жогорку деңгээли, креатининдин эрте көбөйүшү, боор ферменттеринин төмөндөшү жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин активдешүүсү, эмпаглифлозинге сезгичтиктин жогорулашы менен мүнөздөлөт.

4. Орто бийиктик фактору, кыязы, гипоксиялык шарттарда гипоергоз менен байланышкан цитоллиз синдромун жана липиддик метаболизмдин бузулушун нейтралдаштырат, бирок БАМОнун диабет менен айкалышы боордун фиброзунун пайда болушун кыйла тездетет жана цитозолдук АТФти азайтат.

5. БАМО жана КД2 менен жапыз тоолуу жана бийик тоолуу аймактардын популяциялары дарылардын ар түрдүү дозаларына ар кандай жооп беришет, бул цитозолдук АТФ деңгээлинин жогорулашынан көрүнүп турат, мында БАМО менен ооруган орто тоолордо жашагандар новатордук дары эмпаглифлозинге эң чоң сезгичтигин көрсөтүшөт.

6. Эксперименталдык моделделген БАМО бийик тоолуу тобу гипоксиянын шарттарында гепатоциттердин аянтынын айкын өсүшүнүн жоктугу менен, бирок ядронун көлөмүнүн олуттуу өсүшү менен айырмаланат.

7. Гипобарикалык гипоксиянын шартында БАМОнун ар кандай формаларын дарылоодо Е витамининин жана туура тамактануунун айкалышын колдонуу жогорку эффективдүүлүктү көрсөттү.

**Издөнүүчүн жеке салымы.** Иште колдонулган бардык маалыматтар автордун түздөн-түз катышуусу менен максаттарды жана милдеттерди коюуда, методологиялык ыкмаларды иштеп чыгууда жана аларды ишке ашырууда, ошондой эле баштапкы маалыматтарды чогултууда, эксперименталдык жана

клиникалык изилдөөлөрдү жүргүзүүдө, кайра иштетүүдө, анализдөөдө натыйжаларды жалпылоо үчүн колдонулган.

**Диссертациянын натыйжаларын апробациялоо.** Диссертациялык иштин материалдары Кыргыз Республикасынын АБВМ 80 жылдыгына арналган «Миррахимов окуулары» илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 25-26-март, 2021); «Илим жана билим берүү: Медицинадагы актуалдуу маселелер, жетишкендиктер жана инновациялар» Эл аралык конференциясында (Ташкент, 16.04.2021); LIV ооруканасы менен бирге «Адистер үчүн атайын тренингдер» аттуу Эл аралык конференциясында (Анкара, 05.11.2021); «Заманбап жугуштуу оорулар: чакырыктар, мүмкүнчүлүктөр, перспективалар» аттуу 1-визиттик илимий-практикалык конференциясында (Ош, 11.06.2021); «Илимий изилдөөлөрдү өнүктүрүүнүн актуалдуу маселелери жана перспективалары» аттуу Эл аралык конференциясында (Орлеан, 20.08.2021); «Миррахимов окууларынын» юбилейлик илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 31-04-01.2022); Бүткүл дүйнөлүк артериялык гипертензия күнүнүн алкагында практиктер үчүн «Артериалдык гипертензиянын актуалдуу маселелери» аттуу дарыгерлердин илимий-билим берүү конференциясында (Бишкек, 24.05.2022); Конгресс борбору Гамбург Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoff-wechselkrankheiten (DGVS) Sektion Endoskopie der DGVS Deutsche Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie (DGAV) (Гамбург, 12-17.09.2022); «Улгайган пациент. Жашоо сапаты» аттуу XXVII Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Москва, 3-4-октябрь, 2022); «Инфекциялык патологиянын заманбап көйгөйлөрү» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Кербен, 22-23.2022); «Дүйнөлүк илим жана глобалдашуу жана санариптик трансформация доорундагы заманбап чакырыктар» аттуу Эл аралык илимий форумунда (Бишкек, 23.04.2022); «Заманбап медицина, жаңы ыкмалар жана актуалдуу изилдөөлөр» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек; 10.11.2022); «Дисциплиналар аралык воркшоп: эндокринология – аны кантип түшүнүү керек?» аттуу Региондор аралык илимий-практикалык конференциясында (Томск, 29-ноябрь, 2022-жыл); «Миррахимов окуулары» аттуу Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Бишкек, 30.03.-04.01.2023); «Дени сак коом: семирүү – 21-кылымдын көйгөйү» аттуу Эл аралык катышуусу менен тегерек столдо (Москва, 25.04.2023); «Улгайган бейтап. Жашоо сапаты» аттуу XXVIII Эл аралык илимий-практикалык конференциясында (Москва, 1-2-октябрь, 2023) баяндалып талкууланган.

**Диссертациянын натыйжаларынын жарыяланышы.** Диссертациянын материалдарынын негизинде 20 илимий эмгектери чыккан, анын ичинен 1 Кыргыз Республикасынын патенти алынган, 5 илимий макала - Scopus системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү басылмаларда жана 14



РИНЦ системалары аркылуу индекстелүүчү илимий мезгилдүү басылмаларда жарыяланган, ойлоп табууга 1 патент алынган.

**Диссертациянын түзүмү жана көлөмү.** Диссертация компьютердик текстте 216 бетте терилген жана киришүүдөн, адабий серептен, методология жана изилдөө ыкмаларынан, жеке изилдөөлөрдүн натыйжаларынан жана аларды талкуулоонун эки баптарынан, практикалык сунуштардан, корутундудан, колдонулган булактардан жана тиркемелерден турат. Колдонулган адабияттардын тизмеси 374 булактардан турат, анын ичинен 31 орус тилинде жана 343 чет тилинде. Иш 50 сүрөт жана 30 таблица менен иллюстрацияланган.

## ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗИ МАЗМУНУ

**Киришүү** иштин актуалдуулугун негиздеп, изилдөөнүн максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык мааниси, коргоого сунушталган диссертациянын негизги жоболору көрсөтүлгөн.

**1-бапта «Адабий серепте»** БАМОнун этиологиясы жана патогенези жөнүндө заманбап идеяларды чагылдырат. Боордун стеатозунун өнүгүшүндөгү ар кандай факторлордун, мисалы, инсулинге резистенттүүлүк, генетикалык ыңгайлуулук, тамактануу адаттары, ичеги микробиотасы, май ткандарынын иштешинин бузулушу жана сезгенүүсү сүрөттөлгөн. БАМОдагы гипоксиядан келип чыккан факторлордун ролу жана алардын боор фиброзунун өнүгүшүнө тийгизген таасири аныкталган. БАМО боюнча эң кеңири таралган кошумча оорулар келтирилген. Ошондой эле БАМОнун клиникасы, диагностикасынын жана дарылоонун заманбап ыкмалары чагылдырылган. Акыркы жылдардагы булактарды сын көз менен изилдөө изилденип жаткан проблеманын актуалдуулугун негиздөөгө мүмкүндүк берди.

**2-бап. Методология жана изилдөө ыкмалары.** Диссертациялык иш клиникалык жана эксперименталдык бөлүктөрдөн турат.

### **2.1. Изилдөөнүн этаптары.**

**Изилдөөнүн объектиси:** Материалдын клиникалык бөлүгүнө 1-шаардык клиникалык оорукананын УДИ диагностикалык кабинетине 6720 келүүчү жана Кыргызстандын жапыз жана ортоңку тоолорунда жашаган 733 бейтап кирген. Материалдын эксперименталдык бөлүгү 191 эркек келемиштерге жасалган.

**Изилдөө предмети:** патогенези жана бийик тоолуу гипоксиянын шартында БАМОнун өнүгүү ылдамдыгы.

**2.2 Клиникалык бөлүгү үчүн изилдөө ыкмалары.** БАМОнун таралышын изилдөө ыкмалары. Бишкек шаарынын 1-шаардык клиникалык ооруканасында жаткан бейтаптарда майлуу гепатоздун УЗИ белгилеринин бар-жоктугуна тандалма скрининг жүргүзүлдү. 1-шаардык клиникалык ооруканага кайрылган 6720 бейтап текшерилген. Орточо жаш курагы 45,9 жашты түзүп, алардын 53,8%

аялдар, 46,2% эркектер болгон. Контролдоо тобуна боордун майлуу инфильтрациясынын УДИ белгилери жок адамдар кирди (бардыгы 2466 адам). Б. Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия Славян университетинин (КРСУ) медицина факультетинин 3-4-курстарынын 132 студентин текшерүү менен жаштарда майлуу инфильтрациянын белгилеринин таралышы аныкталган. Орточо жашы  $19 \pm 1,5$  жашты түздү. Антропометрикалык маалыматтар аныкталды: бою, салмагы, дене салмагынын индекси (BMI), белдин айланасы, арык дене массасы. Боорду изилдөө MINDRAY DC40 FULL HD аппаратынын жардамы менен жүргүзүлгөн. Студенттердин тамактануусун баалоо үчүн ДСУнун диета жана тамактануу боюнча глобалдык стратегиясы тарабынан сунушталган тамак-аш анкетасы колдонулган.

*Клиникалык сыноо дизайны.* Клиникалык бөлүгүндө БАМО тастыкталган бейтаптар камтылган (2.1-сүрөт). Талдоодон өткөн топ үзгүлтүксүз тандап алуу ыкмасын колдонуу менен түзүлгөн. Бейтаптар 2019-жылдын июнь айынан 2023-жылдын июнь айына чейин амбулатордук кабыл алуу учурунда төмөнкү мекемелерде кабыл алынган: Ат-Башы районунун үй-бүлөлүк дарыгерлер борбору (ҮБДБ), Нарын облусунун ҮБДБ, Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Эндокринология борбору, Бишкек шаарындагы ҮБДБлор. БАМО топторундагы эркектер менен аялдардын катышы 30 жана 70%, КД2 менен топтордо – 41 жана 59%, тиешелүүлүгүнө жараша. Бейтаптардын орточо жашы  $58 \pm 0,69$  жашты түздү. Ар бир аймактагы бейтаптар төмөнкү категорияларга бөлүндү: 2-типтеги диабет менен айкалышта БАМО жана жеке БАМО.



2.1-сүрөт. Клиникалык сыноо дизайны.

Ар бир категорияда ДСИ $\leq$ 23 жана ДСИ $>$ 23 болгон адамдар каралып, азиялыктар үчүн норма 18,5–22,9 болгон (ДСУнун эксперттик консультациясы, 2004). БАМОнун өнүгүшүндө генетикалык факторлор роль ойношу мүмкүн экенин эске алып, этникалык кыргыздардан турган популяция анализденген.

Бардык бейтаптар бирдиктүү схема боюнча текшерилди, анын ичинде даттанууларды чогултуу, оорунун тарыхы, анын ичинде алкогольдук жана дары-дармектин айынан боордун бузулушун аныктоо, антропометрикалык көрсөткүчтөрдү өлчөө, тамак-ашты керектөө жыштыгын аныктоочу деталдуу тамактануу анкетасынын жардамы менен тамактануу абалы бааланды. Амбулатордук карталардын негизинде БАМО менен коштолгон оорулардын бар экендиги аныкталган. Толук биохимиялык кан анализи жүргүзүлдү, сезгенүү жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин деңгээли аткарылды. Боордун фиброзунун даражасы BARD шкаласы жана FIB-4 формуласы менен аныкталган. Жашоого жөндөмдүү клеткалардагы АТФтин саны да аныкталган, бул алардын зат алмашуу активдүүлүгүн көрсөтөт. Бул анализ люминесценттик клетканын жашоо жөндөмдүүлүгү үчүн оригиналдуу химиялык анализге негизделген.

Инструменталдык изилдөө ыкмалары. Окуучулар Philips HD 5 УДИ аппаратынын (6,0–8,0 МГц жыштыгы менен) жардамы менен ичтин органдарын УДИ изилдөөсүнөн өтүштү.

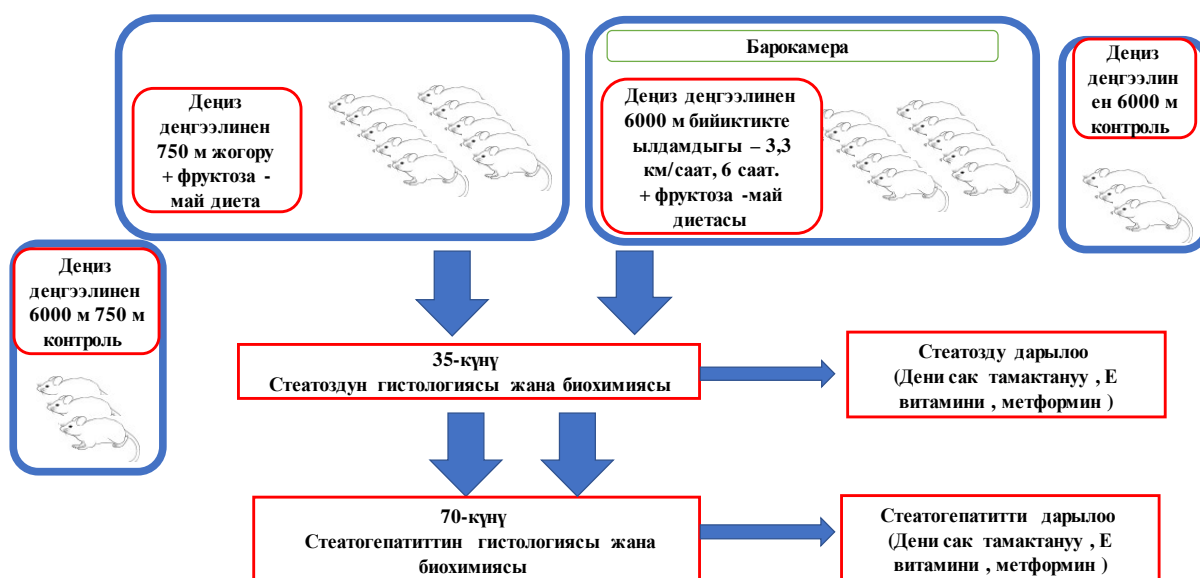
**2.3. Эксперименталдык бөлүгүнүн материалдары жана ыкмалары.** Изилдөө Европа Шериктештигинин Директиваларында (86/609/ЕЕС) жана Хельсинки Декларациясында белгиленген гумандуулук принциптерине ылайык жүргүзүлгөн. Изилдөө Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин «Профилактикалык медицина» илимий-өндүрүштүк бирикмесинин жергиликтүү этикалык комитети тарабынан бекитилген (2019-жылдын 8-октябрындагы №6 корутунду).

Эксперимент 2020-жылдын 14-мартынан баштап 20 жума бою жүргүзүлдү (2.4-сүрөт). Иш 150-250 салмактагы 191 тукумдук эркек келемиштерге аткарылган. Эксперимент башталганга чейин жаныбарлар 2 серияга бөлүндү - жапыз тоо сериясы жана жаныбарлар басым камералык гипоксияга дуушар болгон серия. Келемиштер контролдук жана негизги топторго туш келди дайындалган. Эксперименттеги жаныбарлардын бөлүштүрүлүшү 2.1-таблицада көрсөтүлгөн.

2.1-таблица – Эксперименттеги жаныбарлардын бөлүштүрүлүшү

<b>Сериялар</b>	
<b>Ойдуң жерлер</b> (Бишкек, деңиз деңгээлинен 760 м бийиктикте)	<b>Барокамера</b> (деңиз деңгээлинен 6000 м бийиктикте)
Таблицанын уландысы	
<b>№</b>	<b>Топтор</b>
1	I топ КТ – бузулбаган жаныбарлар (n=22)
	Ia – топ КТ – бузулбаган жаныбарлар (n=22)

2	I топ НТ – 35 күн бою фруктоза-май диетасында болгон жаныбарлар (n=38)	III НТ топ – 35 күн бою фруктоза-май диетасында болгон жаныбарлар (n=47)
3	II топ НТ – 70 күн бою фруктоза-май диетасында болгон жаныбарлар (n=27)	IV НТ топ – 70 күн бою фруктоза-май диетасында болгон жаныбарлар (n=35)



2.4-сүрөт. Эксперименталдык изилдөөнүн дизайны.

Контролдук топтун келемиштери (КТ) стандарттуу диетада (Ешка азыгы, Россия, жалпы калориялуулугу 3000 ккал/кг) сакталган. Лабораториялык келемиштерде метаболикалык синдромдун пайда болушу менен БАМО моделдөө (Ackermann et al., 2005) ыкмасы колдонгон. Жаныбарларды деңиз деңгээлинен 6000 м бийиктикке көтөрүү климаттык басым камерасында 3,3 км/саат ылдамдыкта, экспозиция убактысы суткасына 6 саат жүргүзүлдү.

Жаныбарлар 3 КТ жана 4 негизги топко (НТ) бөлүндү. НТ 1 жана НТ 3 топторунан кан алуу 35-күнү, ал эми НТ 2 жана НТ 4 топторунда - байкоолор башталгандан тартып 70-күнү жүргүзүлдү. Жаныбарлардын бардык топторунда төмөнкү көрсөткүчтөр аныкталган: глюкоза, ЖХ, ТТЛП, ЖТЛП, ТГ, АЛТ, АСТ, жалпы билирубин жана жалпы белок.

Эксперимент аяктагандан кийин жаныбарлар анестезия жана андан кийин башын кесүү аркылуу эксперименттен чыгарылып, андан кийин алар союлуп, изилдөө үчүн боору алынып, 10% формальдегид эритмесинде фиксацияланып, стандарттуу ыкмалар боюнча парафинге салынып,

гистологиялык препараттар гематоксилин-эозин жана Ван Гисон менен боёлгон.

Стеатоз жана стеатогепатит пайда болгон 5 жума жана 10 жумадан кийин жаныбарлардын негизги топтору 3 ыкманы колдонуу менен дарыланган: туура тамактануу, Е витамини жана метформин, андан кийин кандын биохимиялык көрсөткүчтөрүн жана гистологиясын баалоо. Боордун морфологиялык бөлүмдөрү Olympus B×40 микроскопунун (Япония) астында изилденип, ошол эле учурда микропрепараттардын фотосүрөттөрү тартылып, жазылган маалыматтар жазылган. Морфометрия орнотулган компьютердик Top View программасын колдонуу менен жүргүзүлгөн.

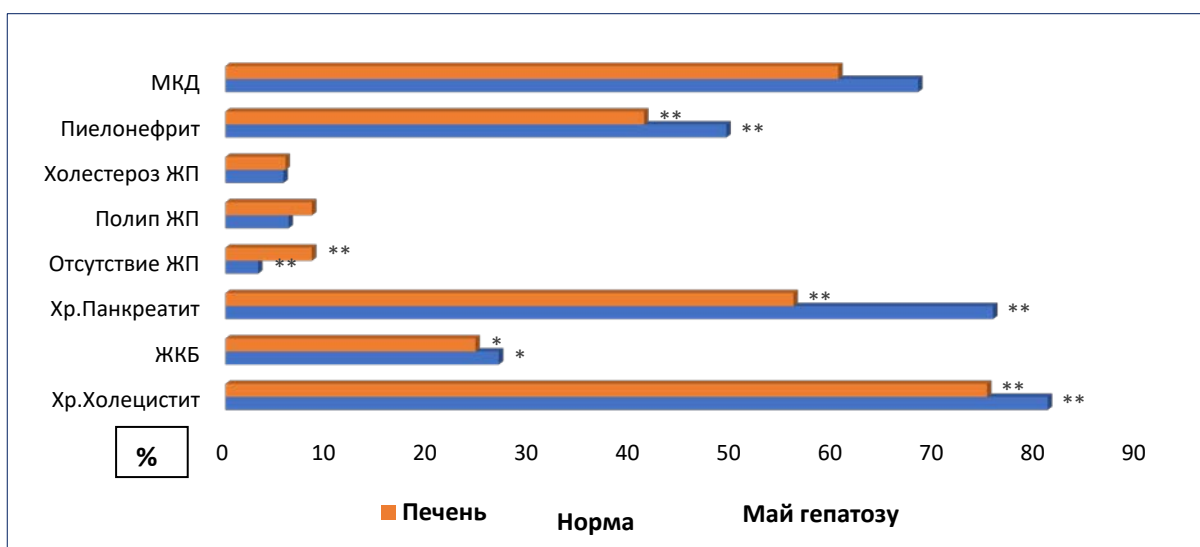
**2.4. Статистикалык анализ.** Алынган натыйжаларды талдоо Windows үчүн SPSS 16.0 статистикалык тиркеме пакетин колдонуу менен жүргүзүлдү. Тандалган маалыматтардын нормалдуу бөлүштүрүлүшүн эске алуу менен, аларды салыштыруу үчүн Студенттин t-тести колдонулган. Борбордук тенденцияны сүрөттөөдө орточо маани жана стандарттык ката ( $M \pm m$ ) колдонулган. Бийик тоолуу гипоксияга дуушар болгон бейтаптардагы факторлордун жана кыйынчылыктардын себеп-салдар байланышын өлчөө үчүн 95% CIs менен коэффициенттер эсептелген. Сзыктуу регрессиялык анализ бир сандык көз каранды өзгөрмө менен бир же бир нече көз карандысыз сандык өзгөрмөлөрдүн ортосундагы статистикалык байланышты изилдөө үчүн колдонулган. Бир же бир нече сапаттык өзгөрмөлөрдүн бир көз каранды сандык өзгөрмөгө тийгизген таасирин изилдөө үчүн дисперсиялык анализ (ANOVA – дисперсияны анализдөө) колдонулган. Пирсон корреляция тести өзгөрмөлөр ортосундагы корреляцияны көрүү үчүн колдонулган. Бул топтордун ортосундагы айырмачылыктардын статистикалык мааниси нөлдүк гипотезаны текшерүү, “p” маанисин эсептөө жана 95% ишеним интервалдарын аныктоо аркылуу аныкталган. Иште  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  жана  $p < 0,001$  катары көрсөтүлгөн статистикалык маанилүү маанилер менен таблицаларда жана сүрөттөрдө төмөнкү белгилер колдонулган: \*, \*\*, \*\*\*.

**3 жана 4-баптарда изилдөөлөрдүн натыйжалары жана аларды талкуулоолору сунушталган.**

**3.1. Кыргыз Республикасында стационардык бейтаптарда боордун майлуу инфильтрациясынын ультраүндүү белгилеринин жана аны менен байланышкан патологиялардын таралышы.** Бишкек шаарындагы № 1 көп тармактуу шаардык клиникалык ооруканасынын бейтаптарынын арасында майлуу гепатоздун белгилеринин таралышы 63,3%ды түзүп, алар ар кандай курактагы топтордо айырмаланары аныкталган. Майлуу гепатоз 45 жашка чейинки адамдарда 43%, 45 жаштан жогоркуларда 79,1% байкалган. Боордун майлуу инфильтрациясы бар адамдардын изилденген топторундагы коштолгон оорулардын структурасы жөнүндө маалыматтар 3.1-сүрөттө көрсөтүлгөн. Бул адамдарда өнөкөт холециститтин, панкреатиттин, холелитиаздын жана

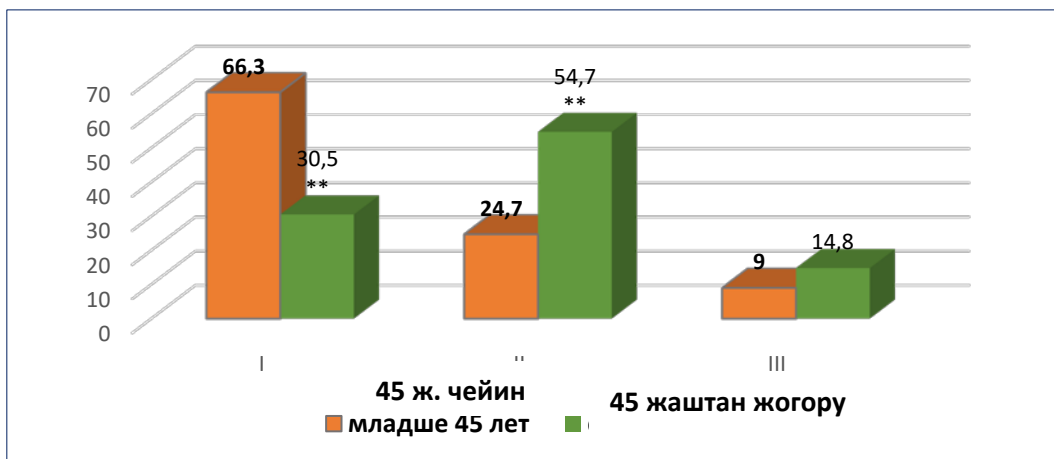
пиелонефриттин УДИ белгилери статистикалык жактан олуттуу басымдуулук кылган.

Ошондой эле, 45 жаштан жогорку жана андан ашпаган адамдарда БАМОна байланышкан оорулардын структурасын карап чыктык. Жаш курагына карабастан, өнөкөт холецистит, панкреатит, холелитиаз жана пиелонефрит БАМО менен көп кездешет. Белгилей кетчү нерсе, майлуу гепатоз менен ооруган жаш курактагы адамдардын 60% дан ашыгы өнөкөт панкреатиттин белгилерине ээ болсо, 36,2% стеатозу жок адамдарда кездешкен. Майлуу гепатоз менен ооруган улгайган адамдарда панкреатиттин оорусу 81% га чейин көбөйөт.



3.1-сүрөт. Майлуу гепатоздун белгилери менен ооруган бейтаптардагы коморбиддик патологиянын түзүмү.

Боордогу майдын топтолуу даражасы боордун фиброзунун өнүгүшүндө негизги ролду ойнойт, бул оорунун жыйынтыгын аныктайт. 3.3-сүрөттө көрсөтүлгөндөй, жаш пациенттерде майлуу гепатоздун I даражасы басымдуулук кылган (66,3%), ал эми 45 жаштан жогорку бейтаптарда II жана III даражалар статистикалык жактан олуттуу басымдуулук кылган (тиешелүүлүгүнө жараша 54,7% жана 14,8%).



3.3-сүрөт. Ар кандай курактагы адамдардагы майлуу гепатоздун даражасы.

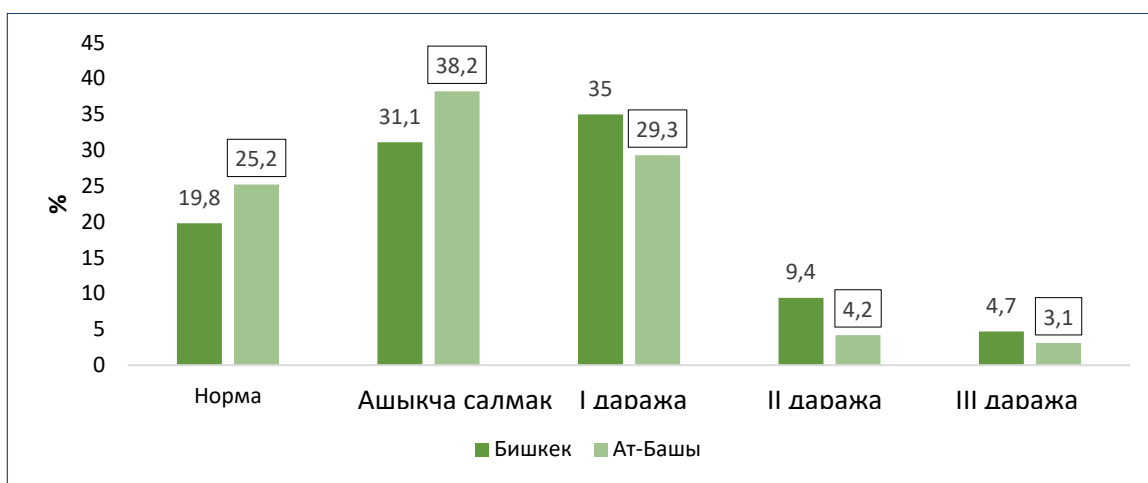
Ошентип, ар кандай гастроэнтерологиялык эмес оорулар боюнча стационардык дарыланууда жаткан бейтаптардын ич органдарынын УДИ скрининги майлуу гепатоздун жогорку таралышын көрсөтүү – 63,3%га чейин. 45 жаштан жогорку адамдарда 79,1% га чейин БАМОнун таралышын талдоо көрсөткөн.

**3.2 Боордун майлуу инфильтрациясынын пайда болуу жана анын жаштардагы тамактануу өзгөчөлүктөрү менен байланышы.** УДИнин жыйынтыгы боюнча окуучулардын 28,1%ында боордун майлуу инфильтрациясынын белгилери байкалган. Майлуу гепатоз менен ооруган студенттердин 85% ашыкча салмак чегинде ДСИ болгон, бирок боордун стеатозунун белгилери бар студенттердин 15% нормалдуу жана төмөн ДСИ бар экенин белгилей кетүү керек. Майлуу гепатоздун I даражасы текшерилгендердин 18,7%, II даражасы окуучулардын 9,4%ы табылган. Статистикалык талдоо боордун стеатозу менен рациондо газдалган суусундуктардын, мөмө-жемиштердин жана кызыл эттин басымдуулугунун ортосунда орточо корреляцияны көрсөтүү ( $r = 0.695$ ,  $p < 0.05$ ). Белдин өлчөмү менен боордун майлуу инфильтрациясынын даражасынын ортосунда статистикалык жактан маанилүү түз байланыш табып, ал эми ДСИнин боордун стеатозу менен байланышы жок болгон.

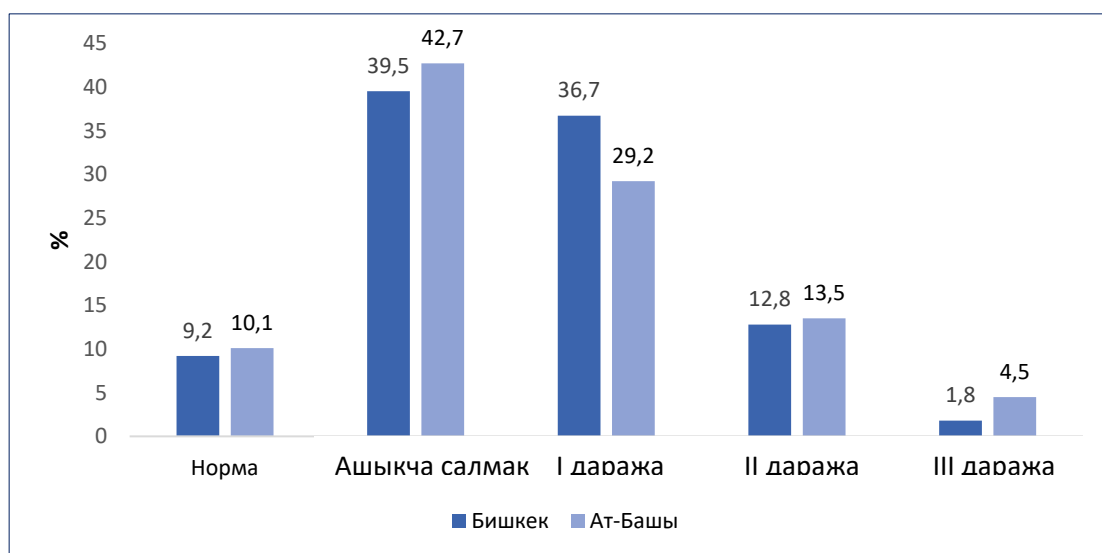
**3.3 Боордун алкогольсүз майлуу оорусу менен жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында байланышкан оорулардын жана абалдардын пайда болуу жыштыгы.** БАМО менен изилденген топтордогу семирүүнүн структурасы жөнүндө маалыматтар 3.4-сүрөттө берилген. Белгилей кетсек, контролдук топтордо орто тоолуу райондордун тургундары жапыз тоолуу райондордун тургундарына салыштырмалуу ДСИ төмөн болгон.

Нормалдуу дене салмагы Бишкек шаарынын жашоочуларынын 19,8%га каршы, орто тоолуу аймактарда БАМО менен ооругандардын 25,2%ында байкалган. Эки аймакта тең БАМО менен ооругандардын ДСИ ашыкча

салмактуулук жана I даражадагы семирүү болгон. Бишкек шаарынын тургундарынын обочолонгон БАМО менен ооругандардын арасында семирүү кеңири таралган жана Нарын облусунда 36,6%га каршы 49,1%ды түзгөн. 2 КД2 менен бирге БАМО менен ооруган бейтаптардагы семирүүнүн структурасы кескин өзгөрөт (3.5-сүрөт), БАМОна салыштырганда нормалдуу дене салмагы менен адамдардын үлүшү эки эсеге кыскарган. Ошондой эле жапыз жана орто тоолордо жашагандардын арасында семирүү үлүшүнүн өсүшү байкалууда (тиешелүүлүгүнө жараша 51,3% жана 47,2%). Тоолуктарда II даражадагы семирүү үч эсеге көбөйгөн.



3.4-сүрөт. Диабетсиз БАМО менен жапыз тоолордун (Бишкек) жана орто тоолордун (Ат-Башы айылы) тургундарынын семирүү структурасы.



3.5-сүрөт. БАМО жана КД 2 менен жапыз тоолордун (Бишкек шаары) жана орто тоолордун (Ат-Башы айылы) тургундарынын семирүү структурасы.

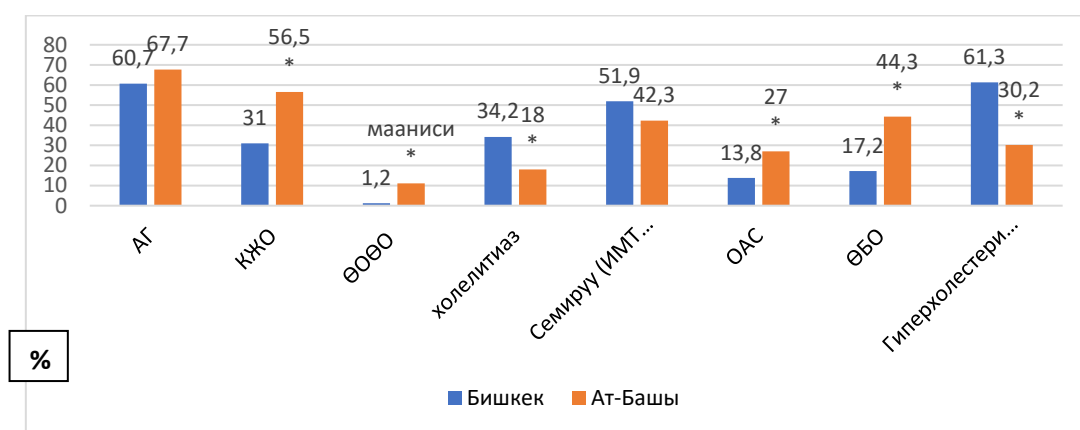


Ар кандай бийиктиктерде (Бишкек ш., деңиз деңгээлинен бийиктикте – 750-800 м, Ат-Башы району, Нарын облусу, деңиз деңгээлинен бийиктикте – 2046-2300 м.) БАМО менен ооруган адамдардын топторунда коштолгон оорулардын структурасы жана жүрөк-кан тамыр оорулары (ЖКТО) факторлорунун тобокелдиги жөнүндө маалыматтар 3.6-сүрөттө берилген. Артериалдык гипертензиянын үлүшү БАМО менен ооруган орто жана төмөнкү тоолуу тургундарда бирдей жогору болгон (60%дан ашык). Гиперхолестеринемия (жалпы холестерол >5,0 ммоль/л) жүрөк-кан тамыр оорулары боюнча түздөн-түз тобокелдик фактору болуп саналган, Нарын облусунун БАМО менен ооруган жашоочуларында кыйла төмөн болгон (30,2%). Бирок, орто тоолуу аймактарда гиперхолестеринемия үлүшү төмөн болгонуна карабастан, коронардык жүрөк оорусу жогору болгон. Сыягы, бул карама-каршылык башка себептер менен шартталган.

БАМО жана, өпкөнүн обструктивдик өнөкөт оорусу айкалышы 11% бийик тоолуу аймактарда жана 1,2% түз жерлерде байкалган. БАМОсу бар тоолуктар дем алуусу токтоп коңурук тартууга эки эсе көп чалдыккан. Жапыз тоонун тургундарынын арасында дем алуусу токтоп коңурук тартуу салмагы жогорулаган адамдарда, ал эми орто тоолордо жашагандардын арасында нормалдуу жана аз салмактагы адамдарда да байкалган.

БАМО менен жапыз тоолуу тургундардын 51,9% семирүү (ДСИ > 30 кг / м<sup>2</sup>), холелитиаз оорусу да бир кыйла жогору болгон, 34,2% 18% га салыштырмалуу.

Орто тоолуу райондордо жашаган БАМО менен ооругандардын дээрлик жарымында Бишкектин тургундарына салыштырмалуу гломерулярдык чыпкалоо ылдамдыгы (ГЧЫ) деңгээли төмөн болгон (p<0,001). Арыктар жана салмагы ашык тоолуктардын ГЧЫгы 60 мл/мин төмөн болгон (тиешелүүлүгүнө жараша 34,5%, 37,5%).

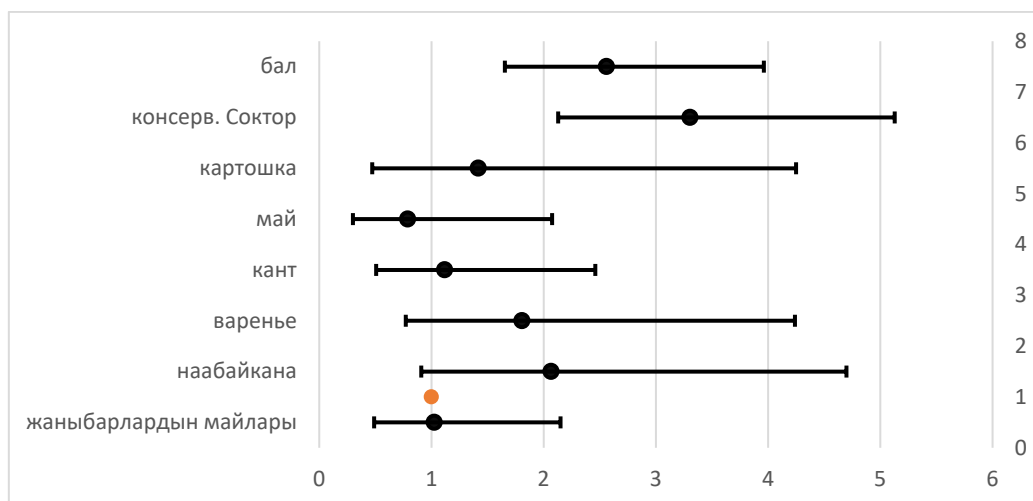


3.6-сүрөт. Сыналуучулардын жашына карабастан, БАМО менен ооруган жалпы популяциядагы жапыз жана орто тоолордун жашоочуларынын коштолгон патологиясынын структурасы.

БАМО 40 жаштан ашкан адамдарда көбүрөөк кездешээрин эске алып, азиялыктар үчүн кабыл алынган ДСИне жараша БАМО менен байланышкан оорулардын структурасын карап чыктык. 40 жаштан ашкан адамдарда гипертония жана КЖО дене салмагына карабастан, БАМОнун жалпы коштолушу болуп саналат. Белгилеп кетчү нерсе, дене салмагы нормалдуу (ДСИ 23төн аз) бийик тоолуу тургундардын арасында гипертония эки эсе көп болгон (36,3% каршы 15,7%). Жапыз тоодо жашаган БАМО менен ооруган адамдарда ашыкча салмак жана семирүү гипертония оорусунун эки эсеге көбөйүшүнө алып келди. БАМО менен ооруган орто тоолуу райондордун калкынын арасында гипертониянын таралышы ойдундарга караганда жогору жана арык адамдар арасында да жогору болгон. Эки аймакта тең салмактын көбөйүшү менен КЖО көбөйүшү байкалат. ӨӨӨӨ көрсөткүчтөрү бирдей эмес натыйжаларды берди: алар үч эсе көп төмөн бийиктикте жашагандарда аз салмак менен, ал эми орто бийиктикте жашагандарда салмактын жогорулашы менен байланышкан. Өт таштары ДСИ менен статистикалык жактан начар байланышта болгон жана семиз адамдарда кеңири таралган ( $r = 0.229$ ,  $p < 0.05$ ).

**3.4 Кыргызстандын жапыз жана ортоңку тоолорунда жашаган боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган адамдардын чыныгы тамактануусу жана физикалык активдүүлүгү.** Жугуштуу эмес оорулардын (ЖЭО) негизги тобокелдик факторлору бардык текшерилген адамдарда тамак-аш анкетасынын жана эл аралык физикалык активдүүлүк анкетасы жардамы менен изилденген. Сурамжылоо жапыз тоодо жашаган оорулуулардын 26,5% [95% ИА 17,9-35,2] гана физикалык активдүүлүктүн оптималдуу деңгээлине ээ экенин, ал эми орто тоолордун тургундарынын арасында – 20,5% көрсөтсөн [95% ИА 12,6 -28,4]. БАМОсу бар Бишкек шаарынын жашоочуларынын 73,5% жана 79,5% орто тоолуу аймактарда физикалык кыймылсыздыктын диапазонунда болгон, алар физикалык активдүүлүк анкетасында 21ден аз балл алган. Респонденттердин 20%дан азы [95% ИА 12,2-27,8] Бишкек шаарында спортко берилгендигин көрсөтсө, Ат-Башы районунда болгону 10%ды түзгөн [95% ИА 4,1-15,8].

Жапыз жана орто тоолуу аймактардын жашоочуларынын арасында тамактануу кыйла айырмаланган эмес. Эки региондон келген БАМО менен ооруган бейтаптардагы тамактануу анкетасынын натыйжалары липиддердин метаболизмнин бузулушунда айрым тамак-аш азыктарынын негизги ролун көрсөттү. Липиддердин метаболизмнин бузулушунун жалпыланган салыштырмалуу тобокелдигин чагылдырган 3.10-сүрөт липиддердин профилинин көрсөткүчтөрүнүн начарлашына эң чоң салым фруктозаны жана консерваланган ширелерди ашыкча керектөө экендигин көрсөтүп турат.



3.10-сүрөт. Кээ бир тамак-аш азыктарын колдонууга жараша липиддердин метаболизминин бузулушунун салыштырмалуу тобокелдиги.

Ошентип, БАМО менен ооруган семиз адамдардын тамактануусунун анализи сандык жана сапаттык жактан гана эмес, дээрлик бардык параметрлер боюнча гигиеналык стандарттарга ылайык келбегендигин көрсөттү.

**3.5 Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен жапыз жана орто тоолордун тургундарынын дене салмак индекси, белдин айланасы жана май пайызы.** Жапыз тоолордо жашаган эркектердин контролдук тобунда белдин айланасы (БА) азиялыктар үчүн нормадан ашып кеткен (90 смден жогору). ИР прогресси менен, БАМО КД2 менен айкалышканда, орто тоо шарттарында жашаган эркектерде БА статистикалык олуттуу өсүшү байкалат. БАМО менен ооруган эркектерге, КД2 менен да, анысы жок да, жогорку ДСИ таандык болгон, бирок тоолуктарда статистикалык жактан маанилүү төмөн көрсөткүчтөр болгон. Дененин курамындагы өзгөрүүлөр зат алмашууга жана инсулинге сезгичтикке олуттуу таасирин тийгизери белгилүү. БАМО менен ооруган эркектерде, дене салмагына жана жашаган аймагына карабастан, дене майынын пайызын жогорулатуу тенденциясы байкалган. Алардын майлуулугу алгылыктуу деңгээлден (18-25%) бир кыйла ашып, жапыз тоолуктар үчүн  $32,4 \pm 0,9\%$  жана орто тоолуктар үчүн  $32,3 \pm 0,7\%$  түздү. КД2 майдын пайызынын көбөйүшүнө алып келди (тиешелүүлүгүнө жараша  $32,8 \pm 0,6$  жана  $34,1 \pm 0,4$ ). Контролдук топтун тоолук эркектеринин майлуулугу Бишкек шаарынын тургундарына караганда бир кыйла төмөн болгондугу белгиленет.

Аялдарда БА жана ДСИ тенденциясы эркектердикине окшош болгон. БАМО жана кант диабети менен ооруган аялдардын майынын пайызы алгылыктуу чектерде болгон (31% га чейин), бирок контролдук топтогу аялдар жашаган аймагына карабастан чек ара маанилерине ээ болгон.

Эркектердин дене майынын пайызы жалпы холестерин деңгээли менен орточо корреляцияланган ( $r = 0.482$ ,  $b < 0.05$ ).

Ошентип, орто тоолуу райондордун дени сак тургундары жапыз тоолуу тургундарга салыштырмалуу ДСИ төмөн, ал эми БАМО жана КД2 жогорку ДСИ жана дене майынын пайызы менен айкалышкан.

3.6 Экинчи типтеги кант диабети жок жана айкалышы бар боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында кандын биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн өзгөчөлүктөрү. Дени сак адамдарда, жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында кандын биохимиялык көрсөткүчтөрүндө статистикалык олуттуу айырмачылыктар болгон эмес. Орто тоолордун тургундарынын БАМО жалпы холестерин, ТТЛП жана ТГ төмөн деңгээли менен мүнөздөлөт. обочолонгон БАМО менен жана КД2 менен айкалышта орто тоо тургундарынын айырмалоочу өзгөчөлүгү - боор фиброзунун чек аралык индекси (FIB-4) катталган. Ошондой эле, тоолуу шарттарда БАМО менен ооруган бейтаптар бөйрөк функциясынын көрсөткүчтөрүнүн мурдараак өзгөрүшүнө дуушар болушат (3.4-таблица).

3.4-таблица – Диабет менен жана диабетсиз БАМО менен жапыз жана орто тоолордон келген бейтаптарда кандын биохимиялык көрсөткүчтөрү,  $M \pm m$

Көрсөт-күч		Бишкек, 750-800 м. (n=107)		Нарын обл, 2046-2300 м. (n=202)		Бишкек, 750-800 м. (n=127)		Нарын обл, 2046-2300 м. (n=96)		Маанилүү-лүк даражасы (p)
		БАМО		БАМО		БАМО+КД2		БАМО+КД2		
		M±m	95% ИА	M±m	95% ИА	M±m	95% ИА	M±m	95% ИА	
№		1		2		3		4		
1	ЖХ ммоль/л	5,21±0,11	4,98-5,44	4,53±0,08	4,37-4,69	5,3±0,12	5,05-5,55	5,28±0,13	5,03-5,54	$P_{1-2}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}>0,05$ $P_{1-3}>0,05$
2	ТТЛП ммоль/л	3,5±0,16	3,13-3,81	3,33±0,11	3,11-3,55	3,11±0,16	2,78-3,44	2,48±0,22	2,0-2,96	$P_{2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,05$
3	ТГ ммоль/л	1,73±0,09	1,54-1,92	1,48±0,07	1,33-1,63	2,27±0,18	1,91-2,64	1,94±0,2	1,5-2,37	$P_{1-2}<0,05$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,05$
4	ЖТЛП ммоль/л	1,05±0,02	<b>1,0-1,1</b>	1,14±0,04	<b>1,04-1,23</b>	1,37±0,11	1,15-1,59	1,69±0,28	1,08-2,3	$P_{1-2}<0,05$ $P_{3-4}>0,05$
5	АЛТ Ед/л.	42,49±6,49	29,6-55,39	30,51±1,78	26,98-34,04	33,96±2,66	28,66-39,26	34,35±4,75	24,91-43,8	$P_{1-2}>0,05$ $P_{3-4}>0,05$
6	АСТ Ед/л.	36,38±4,64	27,16-45,6	29,52±1,06	27,42-31,62	29,57±2,04	25,51-33,64	27,62±1,3	25,03-30,21	$P_{1-2}>0,05$ $P_{3-4}>0,05$
7	Кант ммоль/л	5,19±0,10	4,98-5,39	5,12±0,15	4,81-5,43	10,33±0,37	9,59-11,07	10,21±0,46	9,30-11,13	$P_{1-2}>0,05$ $P_{3-4}>0,05$ $P_{2-4}>0,05$
7	HbA1c %	5,83±0,51	4,4-7,25	5,97±0,34	4,88-7,06	9,91±0,31	9,28-10,54	9,18±0,38	8,39-9,96	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$
8	Креатинин мкмоль/л	73,58±2,54	68,45-78,7	88,04±3,63	80,71-95,37	91,04±5,18	80,71-101,37	92,43±3,9	84,62-100,25	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,05$

Таблицанын уландысы										
9	FIB-4	1,0±0,1	0,79-1,2	1,32±0,1	1,12-1,52	1,17±0,08	1,0-1,33	1,32±0,13	1,06-1,59	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,05</b> <b>P<sub>3-4</sub>&gt;0,05</b>
10	ИЛ-4 пг/мл	1,7±0,19	-1,32-2,07	7,55±0,57	-6,43-8,66	5,84±0,55	-4,76-6,92	8,54±0,4	-7,75-9,32	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
11	ФНО-α пг/мл	3,1±0,26	-2,59-3,6	12,2±0,5	-11,2-13,18	9,51±1,13	-7,29-11,7	13,1±0,44	-12,2-13,9	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>3-4</sub>&lt;0,001</b>
12	ЦИ	1,82±0,1	-1,62-2,01	1,61±0,4	-0,82-2,39	1,62±0,5	-0,64-2,6	1,53±0,3	-0,94-2,12	<b>P<sub>1-2</sub>&gt;0,05</b> <b>P<sub>3-4</sub>&gt;0,05</b>

**3.7 Экинчи типтеги кант диабетти менен айкалышкан жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында стеатоз жана стеатогепатит менен салыштырганда кандын биохимиялык параметрлеринин өзгөчөлүктөрү.** Изилдөөчү бейтаптарга биопсия жүргүзүүгө макулдук алуу кыйынчылыгынан жана практикада белгиленген методдордун жоктугунан БАМОнун стадиялары шарттуу түрдө боор ферменттеринин деңгээли менен чектелет.

Биздин изилдөөбүздө, 40 Ед/л жогору өзгөчө боор энзим АЛТ өсүшү обочолонгон БАМО менен ооругандардын төмөн тоолуу шарттарда жашаган 29,9% жана КД2 менен 25,5% байкалган. БАМО менен ооруган орто тоолордун жашоочуларында АЛТтын көбөйүшү кыйла төмөн болгон жана 17% учурларда гана байкалган, ал эми КД2 гиперэнзимемия менен айкалышы 20,2%да аныкталган.

ИЛ-4 жана ФНО-α менен АЛТ оң, абдан жогорку корреляция табылган ( $r = 1.0$ ,  $p < 0.001$ ). Ошол эле күчтүн корреляциясы эки цитокин менен АСТ үчүн байкалган. Жалпы холестерин жана цитокиндер (ИЛ-4 жана ФНО-α) өтө жогорку түз байланышка ээ болгон ( $r = 1.0$ ,  $b < 0.001$ ). Бул байланыштар гепатоциттердин деградациясынын жана липиддердин метаболизминин бузулушунун патогенезинде сезгенүүнүн маанилүү ролун чагылдырат. АЛТтын көбөйүшү стеатогепатиттин белгиси экендигин эске алып, шарттуу түрдө стеатоз жана стеатогепатит стадияларына бөлүндү.

Стеатоз стадиясында АЛТ деңгээли эталондук маанилерден ашпайт жана контролдук топтон статистикалык жактан айырмаланбайт. Ишенимдүү олуттуу жогорку АСТ КД2 менен айкалышкан орто тоолуу райондордун жашоочуларында байкалат. Эки региондо тен де Ритис коэффиценти нормалдуу чегинде болгон.

Диабеттин кошулуусу FIB-4 наркынын акырындык менен өсүшүнө алып келген. Стеатоз менен жапыз тоолордун жашоочуларында фиброздун деңгээли 15% га, ал эми КД2 менен айкалышканда 39% га жогорулайт. Белгилей кетчү нерсе, стеатоз менен ооруган, обочолонгон жана КД2 менен айкалышкан, орто тоолуу аймактарда жашаган бейтаптарда FIB-4 эки эседен ашык көбөйгөн. FIB-4 бул бейтаптарда тиешелүүлүгүнө жараша 128% жана 110% көбөйгөн.

Стеатоз менен жапа чеккен орто тоолуу райондордун тургундарынын ЖХни жапыз тоолордун тургундарына салыштырмалуу статистикалык жактан кыйла төмөн болгон. Бирок, КД2 кошулуусу стеатоздун жүрүшүн олуттуу

татаалдаштырган. Аларда боордун фиброзунун өнүгүшү менен бирге, бөйрөк дисфункциясынын ылдамдыгын кан креатининин деңгээлине жараша байкоо жүргүзүүгө болот. Стеатоз менен ооруган жапыз тоолуу бейтаптарда креатинин деңгээли контролдук топтон айырмаланган эмес жана КД2 менен айкалышы гана анын 30% га көбөйүшүнө алып келген, ал эми орто тоолордун тургундарында 129% жогорулаган, жана КД2 кошулуусу дагы көбүрөөк өсүшкө (144%) алып келген.

Стеатогепатит стадиясында АЛТ жана АСТ деңгээлдери контролдукка салыштырмалуу статистикалык жактан олуттуу өсүшү байкалат. Жапыз жана орто тоолордо жашагандардын ортосунда АЛТ деңгээли олуттуу айырмаланган жок, бирок стеатогепатит жана КД2 бар тоолуктарда төмөнкү мааниге ээ болгон. АЛТдан айырмаланып, СГ жана КД2 менен бийик тоолуу аймактарда АСТ деңгээл  $p < 0,05$  менен ойдундардын жашоочуларына караганда статистикалык олуттуу төмөн болгон.

Стеатогепатит стадиясында FIB-4 боордун фиброз упайы стеатоз стадиясына салыштырмалуу кыйла жогору болгон. Ошентип, шаарда жашаган бейтаптардын тобунда FIB-4 1,5 эсеге, ал эми КД2нин кошулушу дээрлик эки эсеге көбөйгөнгө алып келген. Шаардыктардан айырмаланып, орто тоонун тургундары СГ стадиясында FIB-4 2,5 эседен ашык көбөйгөнүн көрсөтүштү жана анын КД2 менен айкалышы фиброз индексинин дээрлик үч эсеге өсүшүнө алып келди.

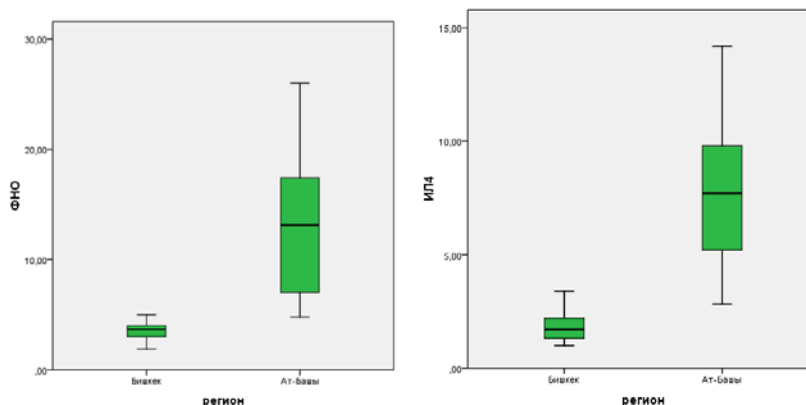
Орто бийиктикте жашаган СГ бейтаптарындагы ЖХ төмөн тоолуу райондордун тургундарына салыштырмалуу кыйла төмөн болгон. Ушундай эле тенденция ТТЛП менен байкалган, мында эң чоң айырма КД2 менен ооругандардын тобунда байкалган. СГ тоодогу КД2 менен айкалышта  $p < 0,05$  менен статистикалык жактан төмөн ТГ деңгээли менен мүнөздөлгөн.

Стеатогепатит стеатоз стадиясына салыштырмалуу кан плазмасынын креатининдин жогорулашы менен мүнөздөлгөн. Эгерде төмөн тоолуу шарттарда бөйрөк функциясынын бузулушунун деңгээли стеатоз стадиясындай болсо, анда бийик тоолуу жашоочуларда СГ стадиясында креатининдин дээрлик 2,5 эсеге (148% га) көбөйүшү байкалган.

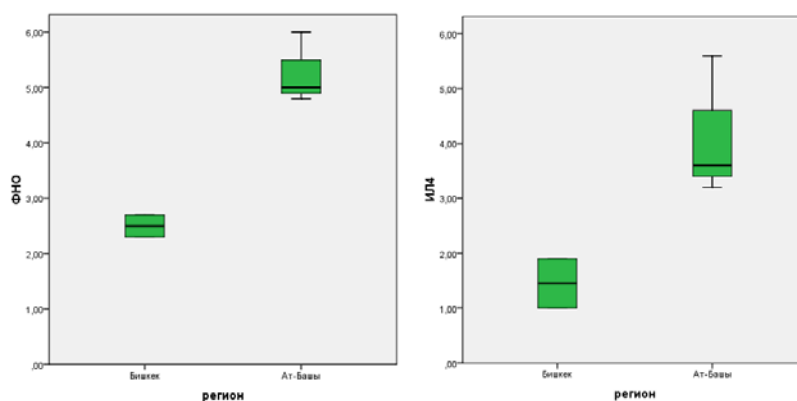
Ошентип, бийик тоолуу жерлерде БАМОнун СГ стадиясы липиддердин метаболизмнин төмөн көрсөткүчтөрү, боор фиброзунун тездеши жана бөйрөк функциясынын төмөндөшү менен мүнөздөлөт. Орто тоолордун жашоочуларында КД2ти стеатогепатиттин прогрессиясын бир топ начарлатат жана тездетет.

**3.8 Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен жабыркаган жапыз жана орто тоолорунун тургундарында цитокиндердин абалы жана фиброздун пайда болуу коркунучу.** Биз БАМО менен ооруган 68 бейтаптын ИЛ-4 жана ФНО- $\alpha$  деңгээлин изилдедик (33 адам төмөн тоолуу шарттарда, 35 адам бийик тоолуу шарттарда). Бейтаптардын орто-тоо тобунда про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин бир кыйла жогорку деңгээли аныкталган. ФНО- $\alpha$  жогорку маанилери БАМО жана диабет менен ооруган бейтаптарда сезгенүүгө каршы цитокин ИЛ-4 көбөйүшү менен байланыштуу. ФНО- $\alpha$  жана ИЛ-4 көрсөткүчтөр жапыз тоолуу тургундардан айырмаланып, БАМО менен ооруган орто тоолуу

тургундарда кыйла жогору болгон жана ДСИнен көз каранды эмес ( $p < 0,001$ ) (3.13 жана 3.14-сүрөттөр). Төмөнкү тоолуу тургундардын цитокиндеринин орточо мааниси эталондук маанилерден (ИЛ-4 $<4$  жана ФНО- $\alpha < 6$  пг/мл) ашкан жок. Бирок, цитокиндердин деңгээлиндеги бул айырмачылыктарга карабастан, чыныгы сезгенүүнү чагылдырган цитокиндин индекси олуттуу айырмаланган эмес.

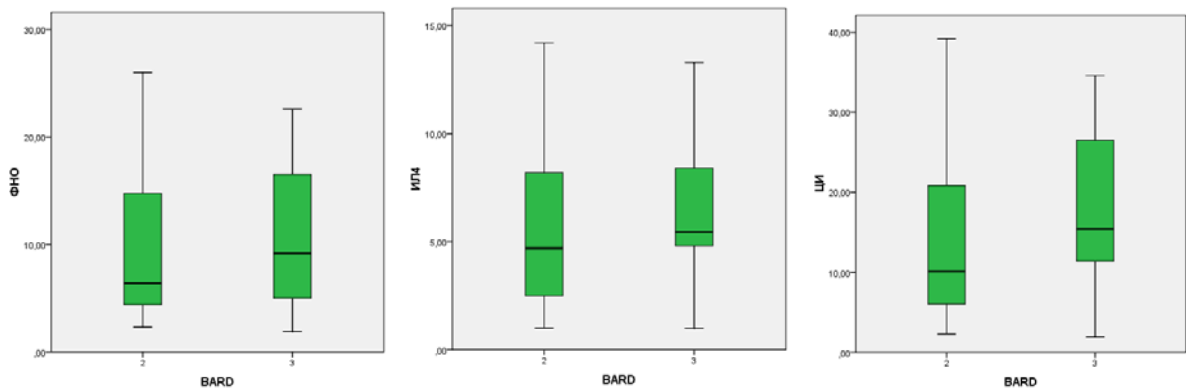


3.13-сүрөт. ДСИ  $> 23$  БАМО менен жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында ФНО- $\alpha$  жана ИЛ-4 концентрациясы, пг/мл.



3.14-сүрөт. ДСИ  $\leq 23$  БАМО менен жапыз жана орто тоолордун жашоочуларында ФНО- $\alpha$  жана ИЛ-4 концентрациясы, пг/мл.

3.15-сүрөттө көрүнүп тургандай, боордун фиброз индексинин өсүшү менен про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин концентрациясы корреляцияланган. Цитокин индексинин (ЦИ) мааниси да сезгенүүнү активдештирүү чагылдырылган.



3.15-сүрөт. ФНО-α (пг/мл), ИЛ-4 (пг/мл) концентрациясы жана BARD фиброз шкаласына жараша ЦИ мааниси.

ДСИ про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин денгээли менен байланышы жок. Тескерисинче, БА жана ФНО-а, ЦИ, АЛТ ортосунда түз корреляция бар болгон  $p < 0,05$ , бул висцералдык май цитокиндердин пайда болушунун булагы экенин көрсөтүп турат. Цитокиндердин активдешүүсү липиддик спектрдин бузулушу менен коштолгон. Сезгенүүнүн цитокиндер индексинин жогорулашы ЖХ жана ТТЛП деңгээлдери менен  $p < 0,05$  менен түз жана оң байланышта болгон.

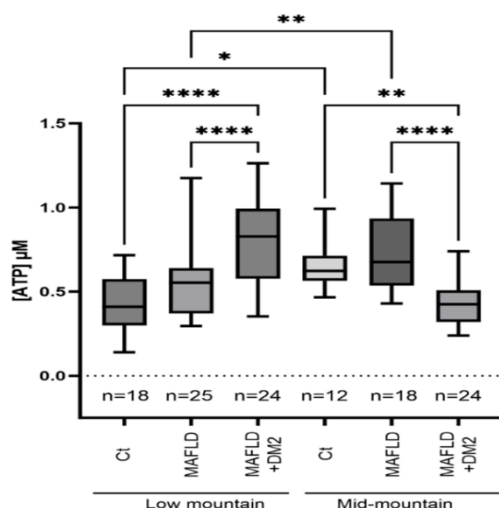
Ошентип, изилдөө БА, АЛТ, ФНО-а жана ЦИ ортосундагы түздөн-түз байланышты түшүндүргөн цитокиндердин пайда болушунун жана боордогу сезгенүүнүн өнүгүшүнүн булагы болгон висцералдык май экенин тастыктайт.

**3.9 Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен орто тоолуу тургундарда боор фиброзунун өнүгүү коркунучун баалоо.** Биз FIB-4 көрсөткүчүнө БА, семирүү, КД2нин жана жашаган аймактын салымын аныктоо үчүн бир нече сызыктуу регрессиялык анализди (кадамдык) жүргүздүк. БА анализине ылайык, семирүү жана КД2 болушу толугу менен алынып салынган жана FIB-4 көрсөткүчүнө таасир эткен эмес, ал эми жашаган аймак, бул учурда ортоңку тоолор,  $p < 0,05$  менен фиброз коркунучуна таасирин тийгизген. Андан кийин, контролдук топ катары жапыз тоодо жашаган БАМО менен ооруган бейтаптар кабыл алынган ыктымалдык катышы эсептелген. Odds катышы = 4.109 менен 95% ИА 2.35-7.18 деп табылган. Odds коэффициентинин көрсөткүчтөрү тоолуу шарттарда жашоо боор фиброзунун пайда болуу коркунучун жогорулатат деген тыянакты тастыктады.

**3.10 Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу жана 2 типтеги кант диабетти менен жапыз жана орто тоолордун жашоочуларынын энергия алмашуусунун өзгөчөлүктөрү.** Цитозолдук АТФ деңгээли бардык изилдөө топторунда изилденген. Орто тоолуулардын контролдук тобу АТФтин бир кыйла жогору деңгээли менен айырмаланган (3.17-сүрөт). Кызыктуу жана талап кылынган деталдуу изилдөө БАМО менен ооруган төмөн тоолуу бейтаптардын



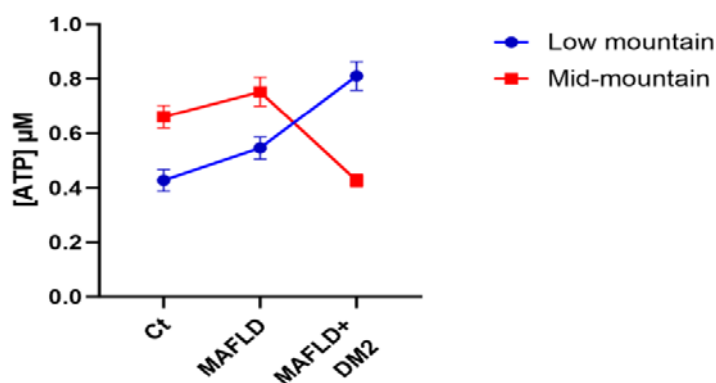
тобунда цитозолдук АТФ деңгээлинин жогорулашы, анын андан ары КД2 менен ооругандарда андан да көбөйүшү болду. Ал эми ортоңку тоолордун тургундарынын арасында БАМО менен ооругандардын цитозолдук АТФ деңгээлинин статистикалык жактан анча чоң эмес өсүшү КД2 менен ооруган бейтаптарда кыйла төмөндөшү менен алмаштырылган (3.17 жана 3.18-сүрөттөр).



3.17-сүрөт. Төмөн жана ортоңку бийиктиктеги резиденттердеги цитозолдук АТФтин мааниси.

Эскертүүлөр:

1. Ct – контрол
2. MAFLD – 2 типтеги кант диабетти жок БАМО
3. MAFLD + DM – 2-типтеги диабеттеги БАМО.



18-сүрөт. Төмөн жана орто тоолуу тургундардын цитозолдук АТФ тенденциясы.

Эскертүүлөр:

1. Ct – контрол
2. MAFLD – 2 типтеги кант диабетти жок БАМО
3. MAFLD + DM – 2-типтеги диабеттеги БАМО.

Цитозолдук АТФ деңгээли БАМОнун стадиясына жараша өзгөрөт же жокпу, билүү үчүн, стеатоз жана СГ фазаларындагы АТФ аныкталган. СГ тобуна

АЛТ деңгээли нормадан жогору болгон бейтаптар кирет. 3.13-таблицада көрүнүп тургандай, боордогу сезгенүү дээрлик бардык изилдөө топторунда энергиянын деңгээлинин төмөндөшүнө алып келди, бирок статистикалык жактан маанилүү төмөндөө КД2 менен айкалышта СГ менен төмөн тоолуу тургундардын тобунда гана байкалган.

3.13-таблица – стеатоз жана стеатогепатити бар жапыз жана орто тоолуу шарттарда жашаган адамдарда цитозолдук АТФ деңгээли, мкМ, (М ± м)

№	Топтор		стеатоз	стеатогепатит	Мааниси, Р
			1	2	
1	Контроль Бишкек (n = 20)	<b>1</b>	0,43 ± 0,03	0,43±0,03	P <sub>1-2</sub> > 0,05
2	БАМО Бишкек (n=29)	<b>2</b>	0,58±0,04	0,44±0,07	P <sub>1-2</sub> > 0,05
3	БАМО+КД2 Бишкек (n=25)	<b>3</b>	0,87±0,05	0,57±0,13	<b>P<sub>1-2</sub> &lt; 0,05</b>
4	Контроль Нарын обл. (n=20)	<b>4</b>	0,65±0,04	0,65±0,04	P <sub>1-2</sub> > 0,05
5	БАМО Нарын обл. (n=27)	<b>5</b>	0,75±0,06	0,81±0,2	P <sub>1-2</sub> > 0,05
6	БАМО+КД2 Нарын обл. (n=18)	<b>6</b>	0,41±0,02	0,37±0,06	P <sub>1-2</sub> > 0,05
7	Р		<b>P<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>2-5</sub>&lt;0,05</b> <b>P<sub>3-6</sub>&lt;0,001</b> <b>P<sub>5-6</sub>&lt;0,001</b> P <sub>1-2</sub> >0,05 <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,05</b> P <sub>4-5</sub> >0,05 <b>P<sub>4-6</sub>&lt;0,05</b>	<b>P<sub>1-4</sub>&lt;0,001</b> P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-5</sub> >0,05 P <sub>3-6</sub> >0,05 <b>P<sub>5-6</sub>&lt;0,05</b> P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>4-5</sub> >0,05 <b>P<sub>4-6</sub>&lt;0,001</b>	

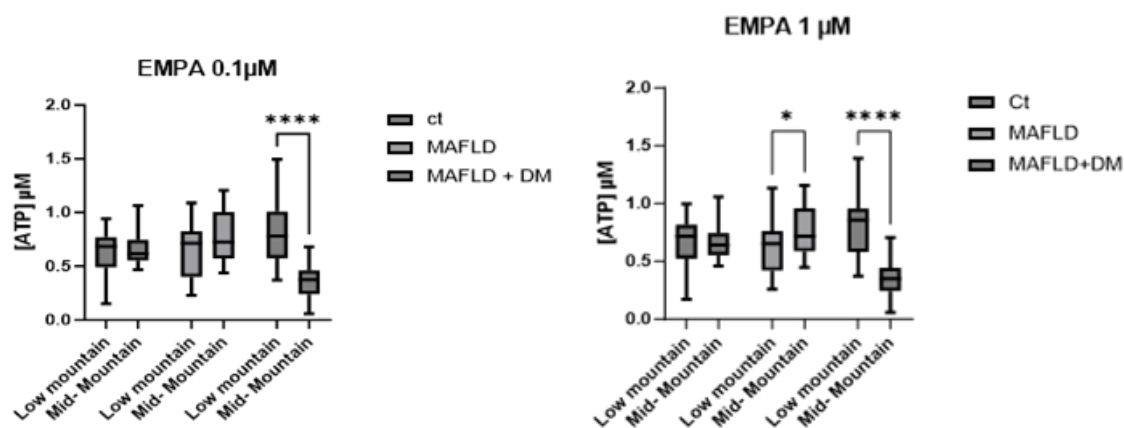
Цитозолдук кандын АТФ жана ИЛ-4 деңгээлинин ортосундагы орточо күчтүн түз корреляциясы табылды ( $r = 0,548$ ,  $p = 0,034$ ), бул цитокиндик байланыштын сезгенүүгө каршы таасиринин энергия менен камсыз кылуу деңгээлине көз карандылыгын көрсөтүшү мүмкүн.

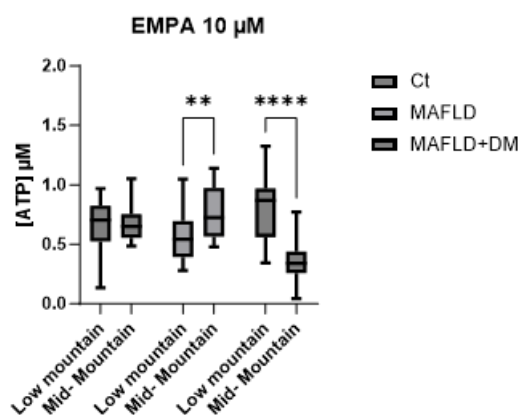
Ошентип, дени сак тоолуктардын канында цитозолдук АТФтин статистикалык жактан маанилүү жогорку деңгээли бар. Төмөн бийиктикте жана орто бийиктикте жашагандардагы БАМО контролго салыштырмалуу кандагы АТФ деңгээлинин кошумча жогорулашы менен мүнөздөлөт, бирок КД2 менен айкалышы ар багыттуу тенденцияга ээ, ал бул көрүнүштү деталдуу изилдөөнү талап кылат. БАМОдагы сезгенүүгө каршы цитокиндердин активдүүлүгү кандагы АТФ деңгээлине түз пропорционалдуу.

**3.11 Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу жана 2-тип кант диабетти менен ооруган бейтаптардын канын эмпаглифлозин менен**

**дарылоонун эффективдүүлүгүн цитозолдук аденозинтрифосфатты *ex vivo* ыкмасынын негизинде баалоо.** Эмпаглифлазинди ар кандай дозаларда (10,0; 1,0 жана 0,1  $\mu\text{M}$ ) колдонгон изилдөө топторунун бейтаптарында цитозолдук АТФтин көбөйүшүн талдап чыктык (3.22-сүрөт). Эки аймактын тургундарынын АТФ көрсөткүчтөрү статистикалык жактан бир топ айырмаланган. Ошол эле айырмачылыктар обочолонгон БАМО жана  $p < 0.001$  менен КД2 менен айкалышта байкалган. Эмпаглифлозиндин аз дозаларын колдонуу, кандагы цитозолдук АТФ деңгээлинин контрол тобунда да, орто тоо жана жапыз тоолуу райондордун тургундарынын БАМО жана КД2де да жогорулашына алып келген. Төмөн бийиктиктеги контрол тобу эмпаглифлозиндин аз дозасында (0,1 $\mu\text{M}$ ) жакшыраак жооп көрсөттү, ал эми орто бийиктиктеги контрол тобу жогорку дозага (10 $\mu\text{M}$ ) жакшыраак жооп берди. Төмөн бийиктикте жашаган БАМО менен ооруган бейтаптар да 0.1 $\mu\text{M}$  эмпаглифлозинге АТФ деңгээли жакшыраак жогорулаган. БАМО менен орто тоолордун жашоочулары АТФнын 1.0 $\mu\text{M}$ де жакшыраак жогорулашын көрсөтүшөт, ал эми КД2 рецепторлордун глифлозиндерге сезгичтигин жогорулатып, аз дозага (0.1 $\mu\text{M}$ ) жакшы жооп берген.

Орто тоолуу райондордун дени сак жашоочуларында эмпаглифлозиндин дозасы көбөйгөн сайын АТФтин азыраак дистрибуциясы байкалат, бул жапыз тоолуу тургундарга салыштырмалуу дарыга сезгичтиктин жогорулагандыгын көрсөтөт. 3.22-сүрөт ошондой эле КД2 менен ортоңку тоолордун тургундарынын кандагы цитозолдук АТФ деңгээлинин төмөн дистрибуциясын көрсөтөт.





3.22-сүрөт. Эмпаглифлазинди ар кандай дозаларда колдонуу менен жапыз жана орто тоолордун контролдук топторунда цитозолдук АТФтин бөлүштүрүлүшү: 0,1; 1,0 жана 10,0 μM.

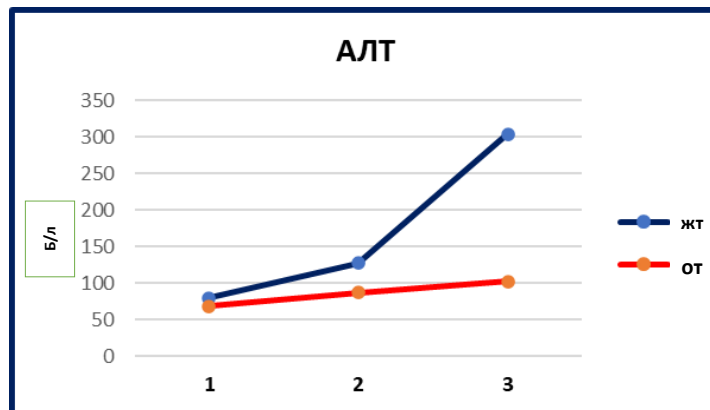
Эскертүүлөр:

1. Ct – контрол
2. MAFLD – 2 типтеги кант диабетти жок БАМО
3. MAFLD + DM – 2-типтеги диабеттеги БАМО.

Ошентип, БАМО жана 2 типтеги диабеттин эки шарттагы топтор дарылардын ар кандай дозаларына ар башка жооп беришет.

#### 4-бап. Эксперименталдык бөлүгүнүн жыйынтыгы.

**4.1 Гипобарикалык гипоксиянын шартында боордун алкогольдук эмес майлуу оорусунун биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн өзгөчөлүктөрү.** Жаныбарларды 10 жума бою төмөн тоолуу жана басым камерасындагы гипоксия шартында фруктозага жана майга бай рациондо кармоо боордук синтетикалык функцияларынын начарлашына алып келген. Жалпы белоктун деңгээли тиешелүүлүгүнө жараша  $57 \pm 7,0$  жана  $57,7 \pm 1,8$  болду. Пигменттик метаболизмде тескери көрүнүш байкалган. Гипербарикалык гипоксияга дуушар болгон жана 5-10 жума бою ФМД болгон жаныбарларда жалпы билирубин бирдей диетадагы төмөн тоолуу топторго салыштырмалуу эки эседен бир кыйла жогору болгон ( $p < 0.001$ ). 5 жана 10-жумаларда басым камерасынын шарттарында жаныбарларда төмөн бийиктиктеги жаныбарларга салыштырмалуу АЛТтын статистикалык маанилүү төмөн деңгээли байкалды ( $p < 0,001$ ). 5-жумада АЛТ деңгээлинин кескин көбөйгөнү байкалган, ал эми ФМД жапыз тоолуу шарттарда багылган жаныбарларда, ал эми бийик тоолуу топ бирдей диетада ферменттердин өсүү темпинин төмөн болушу менен мүнөздөлөт (4.2-сүрөт).



4.2-сүрөт. Төмөн бийиктиктин жана климаттык басым камерасынын шарттарында БАМО менен ооруган эксперименталдык жаныбарлардын АЛТ динамикасы

*Эскертүүлөр:*

1. 1-контроль
2. 2- 5 жумада фруктозага жана майга бай диетада
3. 3 - 10-жумада фруктозага жана майга бай диета.

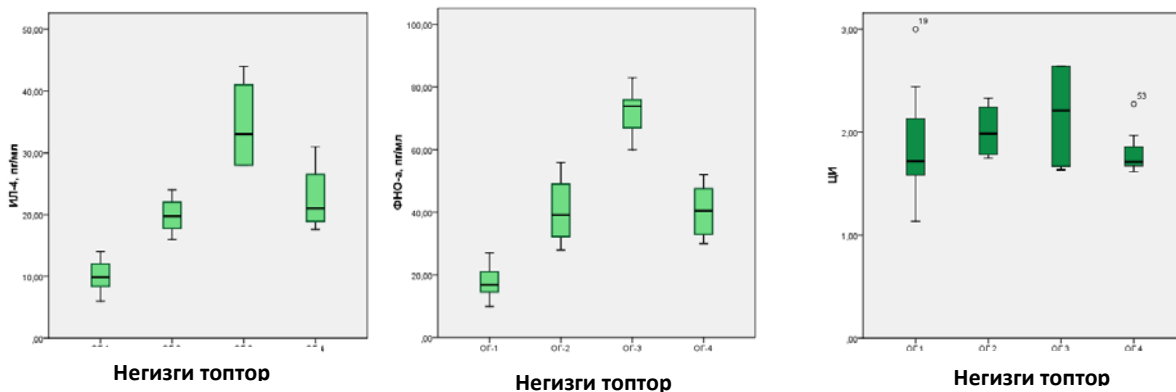
АСТ деңгээли ФМДнын 5 жана 10-жумаларында бирдей өсүш тенденциясын көрсөттү. Жаныбарларда АСТдын эң чоң өсүшү ФМДнын 10-жумасында байкалган, анын деңгээли төмөн тоолуу топто кыйла жогору болгон ( $p < 0,05$ ). 10-аптада жапыз тоолуу жаныбарларда АЛТ ферментинин жогорулашы 4 нормага, ал эми басым камерасынын гипоксиясына дуушар болгон жаныбарларда 1,5 нормага гана жеткен. Углевод алмашуу боюнча жапыз тоо жана бийик тоолуу жаныбарлардын негизги топторунун ортосунда статистикалык олуттуу айырмачылыктар байкалган эмес.

Климаттык басым камерасынын шарттарына дуушар болгон жаныбарларда липиддердин спектринин көрсөткүчтөрү төмөн тоолуу топко караганда статистикалык жактан олуттуу айырмаланган. Эки изилдөө тобу 10-жумада углеводдорго жана майларга бай диетага жооп катары ЖХнын эки эсе көбөйгөнүн көрсөттү. Башка көрсөткүчтөрдөн айырмаланып, ТГдер 5-жумадагы статистикалык жактан олуттуу өсүш төмөн тоолуу шарттарда да,  $p < 0,001$  менен гипербарикалык гипоксиянын шарттарында да байкалган. Белгилей кетчү нерсе, ФМДагы төмөн тоо шартындагы жаныбарлардын ЖХ, ТТЛП жана ТГ акырындык менен көбөйгөн, ал эми барокамеранын шартында жаныбарларда эң чоң өсүш 5 жумадан кийин байкалып, 10-жумада төмөндөө тенденциясын берген. Гипобариялык жаныбарларда антиатерогендик липопротеин (ЖТП) 5-жумада да, 10-жумада да статистикалык жактан жогору болгон. АСТ, ЖХ жана ТТЛП менен жалпы билирубин деңгээлинин ортосунда орточо күчтүн статистикалык маанилүү байланышы табылган ( $r = 0,565$ ;  $r = 0,513$ ;  $r = 0,521$  менен  $p < 0,001$ , тиешелүүлүгүнө жараша).

**4.2 Басым камералуу гипобарикалык гипоксиянын таасири астында про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин абалы.** Контролдук барокамералык топтун (КТ 2) төмөн тоолуу топко (КТ 1) салыштырмалуу ИЛ-4 жана ФНО- $\alpha$  жогорку деңгээлдери табылган ( $p < 0.001$  (сүрөт 4.3)). Белгилей кетчү нерсе, барокамералык гипоксиянын таасири астында жаныбарлардын негизги тобунда эки цитокиндердин тең статистикалык олуттуу жогору деңгээли байкалган. Жаныбарларда бийиктикте болуунун 35-күнүндө фруктоза-майга бай диета ИЛ-4 деңгээлинин 48% га жогорулашына алып келди, ал эми 10-жумада акырындык менен баштапкы деңгээлге кайткан. ФМДсы төмөн бийиктиктеги жаныбарларда 5 жумадан кийин сезгенүүгө каршы цитокин ИЛ-4 эки эсеге, 10-жумадан кийин дагы эки эсеге көбөйүшүнө алып келген. Ар кандай бийиктикте жайгашкан жаныбарлардын топторунда ФМДсы сезгенүүнүн активдешүү тенденциясы кескин түрдө айырмаланган. Төмөн тоолуу топтун ФНО- $\alpha$  өсүшү ар 5 жумада 2,5 эседен ашык болгон, ал эми барокамерадагы жаныбарларда 5-чи жумада ФНО- $\alpha$  68% га өсүп, 10-чу жумага баштапкы нормага келген. 5 жумадан кийин жаныбарлардын бийик тоолуу тобунда ИЛ-4 жана ФНО- $\alpha$  нын статистикалык жактан маанилүү жогорку деңгээлдери карабастан, 10-жумада про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин деңгээли төмөн тоолуу топко караганда олуттуу айырмачылыктарга ээ болгон эмес ( $p > 0,05$ ). Ошентип, басым камерасынын гипоксиясын башынан өткөргөн жаныбарларда цитокиндердин өзгөрүү ийри сызыгы төмөн тоолуу жаныбарлардан айырмаланып, карама-каршы багытка ээ. Жаныбарлардын жапыз тоолуу тобунда ФМДда болуунун 5-10 жумасына чейин ЦИ акырындык менен жогорулашы байкалган. Гипобарикалык гипоксияга дуушар болгон жаныбарларда ЦИдин эң чоң сезгенүү активдүүлүгү 5-жумада болгон, 10-жумада акырындык менен төмөндөгөн.

ИЛ-4 менен жалпы холестерол жана ТТЛП деңгээлинин ортосунда статистикалык жактан маанилүү түз күчтүү байланыш жана ЖТЛП жана ТГ менен орто жана орточо күчтүн түз байланышы табылган. ФНО- $\alpha$  ТТЛП менен түздөн-түз күчтүү мамилени, жалпы холестерол жана ЖТЛП менен орточо түз байланышты жана ТГ менен орточо түз мамилени көрсөттү.

Ошентип, фруктозага жана майга бай диетадагы сезгенүү активдүүлүгү гипобарикалык гипоксияга дуушар болгон жаныбарларда төмөн. Бул жооп, кыязы, гипоэргоз кубулушу менен байланыштуу.

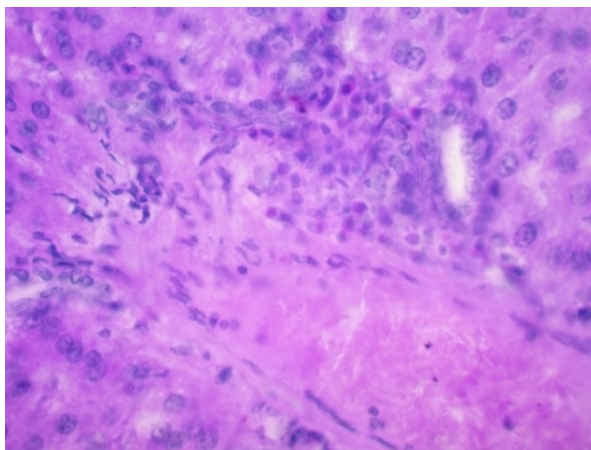


4.3-сүрөт. Төмөн бийиктиктин (1Б) жана климаттык басым камерасынын (БК) шарттарында БАМО менен ооруган эксперименталдык жаныбарларда ИЛ-4 (а), ФНО-α (б) жана Цитокин индексинин (ЦИ) концентрациясы

Эскертүүлөр:

1. НГ1 жана НГ2 – 35 жана 70-күндө атайын диетадагы топтор
2. НГ3 жана НГ4 - 35 жана 70-күндө атайын диетадагы топтор

**4.3 Гипобарикалык гипоксиянын басым камерасынын таасири астында боордогу микроваскулярдык жана паравасалдык чөйрөнүн өзгөрүшү.** Гипербарикалык гипоксиянын таасири астында боордун дарбаза бөлүгүндө дарбазалык тамырдын терминалдык бутактарынын гиперемиясы байкалат, пайда болгон элементтер, негизинен эритроциттер, тамырдын люменин толтуруп, кан тамырлар жана паравасалдык чөйрө плазма суюктугу менен синишип, эндотелийдин түзүлүшүнүн бузулушуна жана анын фрагментациясына алып келет. Эндотелийдин айрым фрагменттери вена люменинде бүтөт. Артериолалардын булчуң катмарынын элементтери шишиктен начар көрүнүп, бир тектүү болуп калат. Боор артериясынын терминалдык бутактары эки жактуу түрдө өзгөртүлгөн: толук кандуу да, кансыз да үлгүлөр бар. Өт жолдору шишип кеткен дубалы жана эпителийдин тазаланышы менен айырмаланат. Портал лобуласынын триадасынын айланасында боордун өлүк клеткалары жана полиморфтук клеткалык инфильтрация түрүндөгү сезгенүү реакциясынын белгилери көрүнүп турат (4.5-сүрөт).



4.5-сүрөт. Басым камерасынын гипоксиянын таасири астында пайда болгон боорунун полиморфтук клетка инфильтрациясы. Гематоксилин-эозин боёгу, х.400.

Структуралык жана морфометриялык өзгөрүүлөр классикалык боор лобунун ичинде байкалат. Гипобариялык гипоксиянын таасири астында гепатоциттердин жана алардын ядролорунун аянты көбөйгөн (4.6-таблица). 4.6 - таблицадан көрүнүп тургандай, жапыз тоолуу шартында сакталган жаныбарларга караганда, гипобариялык гипоксиянын таасири гепатоциттердин аянтын 30%га ( $P<0.05$ ), ал эми боор клеткаларынын ядролорун 17% га ( $P<0.05$ ) чоңойушуна алып келген.

4.6-таблица – Басым камерасынын гипоксиянын таасири астында гепатоциттердин морфометриялык параметрлеринин өзгөрүүсү,  $M\pm m$ , 95% ИА

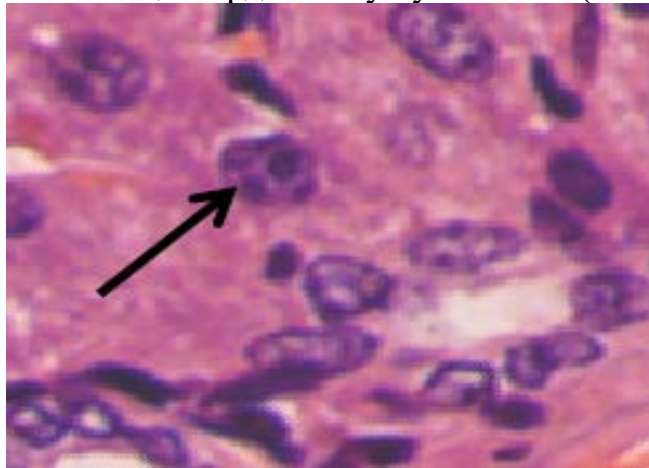
№	Көрсөткүч	Гепатоциттин аянты ( $\text{нм}^2$ )	95% ДИ	Ядронун көлөмү ( $\text{нм}^3$ )	95% ИА
	<b>Опыттын шарттары</b>				
1	Ойдуң жер (n=11)	6472,09±210,5	6059,5-6884,6	10514,49±437,03	9657,9-11371,1
2	Барокамердик гипоксия (n=11)	8416,7±290,88**	7846,6-8986,8	12318,68±431,17**	11473,6-13163,7

*Эскертүү: Гипербарикалык гипоксиясы бар жаныбарлардын тобунда баалуулуктар жапыз тоолордогу окшош натыйжаларга салыштырмалуу маанилүү ( $p\leq 0,05$ ).*

Гепатоциттердин жана алардын ядролорунун аянтынын көбөйүү даражасындагы бул дискоординация, кыязы, клетканын гипертрофиясына эмес, шишикке байланыштуу. Мындан тышкары, микрокариоциттер макроциттер менен бирге кездешет. Боордун айрым бөлүктөрүндө синусоиддик дубалдын бузулушуна



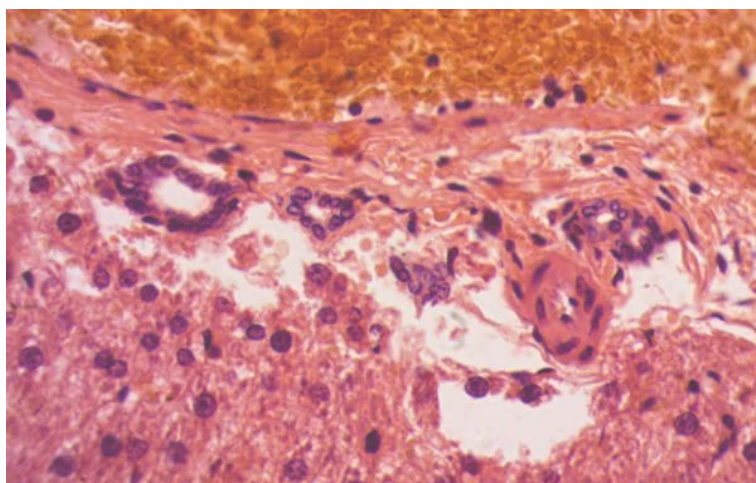
байланыштуу кан талоо пайда болот. Муну менен бирге боор клеткалары шишип, көп синусоиддердин кысуусуна алып келет да, ал өз кезегинде органдын кан айлануу гипоксиясына алып келет. Курамында ашыкча ядро жана көп сандагы нуклеолдор бар гигант гепатоциттердин болушу катталат (4.6-сүрөт).



4.6-сүрөт. Гепатоциттердин өзөктөрүнүн мультиплоидиясы.  
Гематоксилин-эозин боёгу, х.600.

35 күндүк гипобарикалык гипоксия лобардан башталып, дарбаза венасынын терминалдык бутактары менен аяктаган гиперемияны пайда кылат.

Дарбаза венасынын терминалдык бутактарынын дубалынын гипертрофиясы байкалат. Белгилей кетчү нерсе, дубалдын гипертрофиясы люмендин тарышы менен коштолбойт, ал тескерисинче кеңейет. Мындай веналарда кандын гравитациялык катмарлануусу байкалат, бул кан агымынын сызыктуу ылдамдыгынын азайгандыгын көрсөтөт. Паравазалдык чөйрөнүн мүнөздүү өзгөчөлүгү - өт жолдорунун көбөйүшү (4.9-сүрөт).



4.9-сүрөт. Порталдык гепатисинин түтүкчөлүү системасы. Өт жолдорунун көбөйүшү. Гематоксилин-эозин боёгу, х.400.

Боор триадасында алардын саны 5-6га чейин болот, ал эми нормада алардын саны 3-4 нускадан ашпайт. Бул көк боор венасы аркылуу боордун дарбазасына көп кан кирген шартта гепатоциттердин гиперфункциясы менен аныкталат деп болжолдоого болот. Белгилей кетчү нерсе, чоң Купфер клеткаларынын көптүгү байкалат.

Ошентип, басым камерасынын гипоксиясынын боордун микроваскултурасына тийгизген таасири кан айлануунун борборлошуусу менен, кан тамыр дубалынын ремоделизациясы менен иштөөчү структуралардын үзгүлтүктүү активдүүлүгүнүн көрүнүшү менен көрүнөт, ал артериолалардын чөйрөлөрүнүн шишиктүү трансформациясынан турат, ал люмендеги кан жана дубалдын плазма каныккандыгы менен түшүндүрүлөт. Гипербарикалык гипоксиянын шартында гепатоциттердин аянты жана алардын ядролорунун көлөмү тиешелүүлүгүнө жараша 30% жана 17% га көбөйөт, бул боордун синусоиддеринин кысуусунан экинчи кан айлануу гипоксиянын өнүгүшүнө алып келет.

**4.4 Гипобарикалык басым камерасынын гипоксиясынын боордун алкогольсуз майлуу дегенерациясы бар келемиштерде гепатоциттердин абалына тийгизген таасири.** Гипербарикалык гипоксиянын аракетин менен 70 күн бою ФМДда болгон жаныбарлардын арасында жаныбарлардын өлүмү 16%ды, ал эми контролдоо тобунда 7%ды түздү. Микроскопиялык жактан алганда, боордун классикалык лобуласынын чегинде төмөн тоолуу шарттарда ФЖД дуушар болгон келемиштерде, эксперименттин 35-күнүндө гепатоциттердин цитоплазмасынын вакуолизациясынын кубулуштары менен нур түзүмүнүн бузулушу, алардын 70% га өсүшү жана ядролордун өзгөрүүсүз калышы байкалат (4.7-таблица).

4.7-таблица – Төмөнкү тоолуу шарттарда ФМД боюнча келемиштерде боордун морфометриялык параметрлеринин өзгөрүшү

№	Көрсөткүчтөр Топтор	Гепатоциттин аянты (нм <sup>2</sup> )	95% ДИ	Ядронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	95% ИА
1	КТ-1 (n=22)	6472,09±210,5	6059,5- 6884,6	10514,49±437,03	9657,9- 11371,1
2	НТ-1 (n=38)	11018,57±522,64**	9994,2- 12042,2	10224,77±652,79	8945,3- 11504,2
3	НТ-2 (n=27)	12006,16±575,75***	10877,7- 13134,6	15832,6±1011,06 ***	13850,9- 17814,2

*Эскертүү: фруктоза-майлуу диетадагы жаныбарлардын тобунда баалуулуктар контролго салыштырмалуу маанилүү.*

Эксперименттин 70-күнүндө гепатоциттердин аянты 85% га, ал эми ядронун көлөмү баштапкы маанилердин 50% га көбөйөт. Гепатоциттердин орчундуу майлуу деградациясы, ал эми кээ бир аймактарында - гепатоциттердин некротикалык бузулушу катталат. Классикалык боор лобунун синусоиддеринде пайда болгон элементтердин бөлүнүшү плазма компонентинин басымдуулугу менен визуализацияланат. Строма жана интерстициалдык мейкиндиктер шишиген.

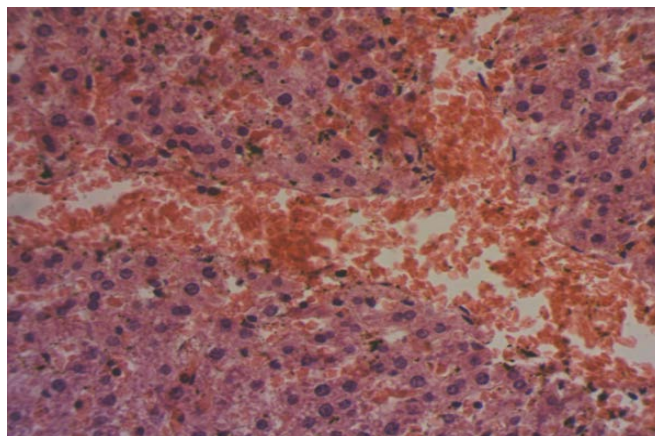
Гипербарикалык гипоксиянын шартында (4.8-таблица) эксперименттин 35-күнү жаныбарларда гепатоциттердин аянты 30%га ( $p < 0,05$ ), ал эми ядронун көлөмү 5%ке көбөйөт. Окшош контролдук көрсөткүчтөр менен салыштырганда, 70-күнү гепатоциттердин аянты 7% га, ал эми ядронун көлөмү - 41% га көбөйөт ( $p < 0,001$ ). Ядросу жок гепатоциттердин болушу белгиленет.

4.8-таблица – Басым камерасынын гипоксиясына дуушар болгон ФЖД боюнча келемиштерде боордун морфометриялык параметрлеринин өзгөрүүсү

№	Көрсөткүчтөр Группа	Гепатоциттин аянты (нм <sup>2</sup> )	95% ДИ	Ядронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	95% ИА
1	КТ-2 (n=22)	8416,7±290,88**	7846,6- 8986,8	12318,68±431,17**	11473,6- 13163,7
2	НТ-3 (n=47)	10930,8±535,5**	9881,2- 11980,4	12958,99±655,01	11675,2- 14242,8
3	НТ-4 (n=35)	9057,76±371,6	8329,4- 9786,1	17396,86±743,26***	15940,0- 18853,6

*Эскертүү: фруктоза-майлуу диетадагы жаныбарлардын тобунда баалуулуктар контролго салыштырмалуу маанилүү.*

НТ-4 тобундагы боордун микроваскулатурасы гиперкапилляризация жана көп кандуулук менен мүнөздөлөт, кан клеткаларынын ылай түрүндөгү реологиялык бузулуулардын белгилери байкалат (4.14-сүрөт).



4.14-сүрөт. Гиперкапилляризация жана боор тамырларынын тыгыны, тыйын мамычалары сыяктуу эритроциттердин ылай. Гематоксилин-эозин боёгу, х.400.

4.9-таблицада көрүнүп тургандай, 35 күн бою ФЖДда болгон жана ошол эле учурда басым камерасынын гипоксиясына дуушар болгон жаныбарларда ядролук көлөм 26%га көбөйгөн ( $p < 0,05$ ), ал эми гепатоциттердин аймагында төмөндөө тенденциясы байкалган.

4.9-таблица – 35 күн ФМДсындагы төмөн бийиктиктеги жана басым камералуу келемиштерде гепатоциттердин морфометриялык параметрлеринин салыштырма анализи (нм)

Тажрыйбанын шарттары / Көрсөткүчтөр	Ойдуң жер		Барокамера	
	КТ-1	НТ-1	КТ-2	КТ-1
Гепатоциттин аймагы (нм <sup>2</sup> )	6472,09 ± 210,5	11018,57 ± 522,6	Гепатоциттин аймагы (нм <sup>2</sup> )	6472,09 ± 210,5
Яндронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	10514,49 ± 437,0	10224,77 ± 652,7	Яндронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	10514,49 ± 437,0

*Эскертүү: айырмачылыктар төмөнкү бийиктиктеги катарга салыштырмалуу басым камерасында бийиктикке дуушар болгон жаныбарларда олуттуу.*

ФМД менен басым камерасынын гипоксиясынын биргелешкен аракетинин 70-күнүндө (4.10-таблица) гепатоциттердин аянты 25% азаят ( $P < 0,001$ ), яндронун көлөмү көбөйөт.

4.10-таблица – 70 күн ФМДсындагы төмөн бийиктиктеги жана басым камералуу келемиштерде гепатоциттердин морфометриялык параметрлеринин салыштырма анализи (нм)

Тажрыйбанын шарттары / Көрсөткүчтөр	Ойдуң жер		Барокамера	
	КТ-1	НТ-2	КТ-2	КТ-1
Гепатоциттин аймагы (нм <sup>2</sup> )	6472,1 ± 210,5	12006,1 ± 575,7	Гепатоциттин аймагы (нм <sup>2</sup> )	6472,1 ± 210,5
Яндронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	10514,5 ± 437,0	15832,6 ± 1011,0	Яндронун көлөмү (нм <sup>3</sup> )	10514,5 ± 437,0

*Эскертүү: айырмачылыктар төмөнкү бийиктиктеги катарга салыштырмалуу басым камерасында бийиктикке дуушар болгон жаныбарларда олуттуу.*

Ошентип, фруктоза жана май менен каныккан диетадагы келемиштерде эксперименттин 35-күнүндө гепатоциттерде боордун алкогольсуз майлуу дегенерациясына мүнөздүү туруктуу өзгөрүүлөр пайда болот. Төмөн тоолуу

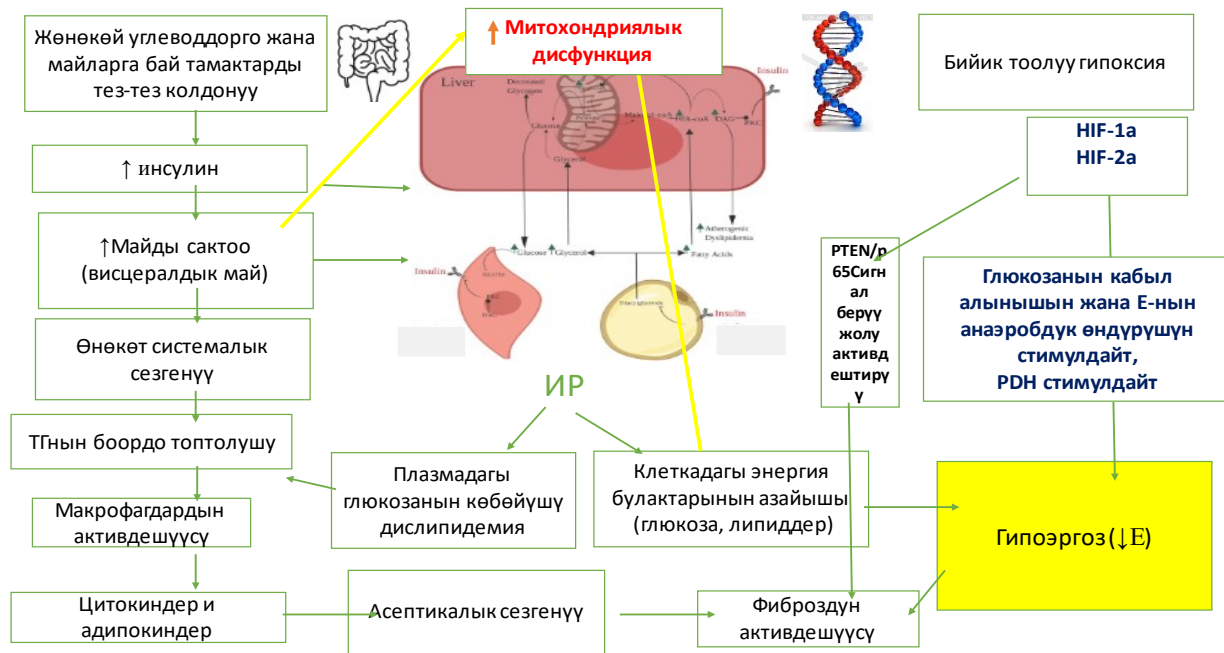
шарттарда боордун алкогольсуз май оорусунун өнүгүшү экспериментте гепатоциттердин аянтынын олуттуу өсүшүнө алып келет (35-күнү 70%ке жана 70-күнү 85%ке), ал эми ядролордун көлөмү эксперименттин 70-күнүндө гана 50%га өсөт. Басым камерасынын гипоксиясы гепатоциттердин аянтынын айкын өсүшүнүн жоктугу менен көрсөтүлгөн клеткалык инфльтрациянын көрүнүштөрүн азайтат, бирок ядронун көлөмү 41% га көбөйөт.

**4.5 Басым камералык гипобарикалык гипоксиянын таасири астында майлуу гепатозду дарылоонун ар кандай схемаларын колдонуунун натыйжалары.** Е витамини же метформин менен нормалдуу диетага өткөн жаныбарлар, шарттарга карабастан, АЛТ деңгээлинин статистикалык жактан олуттуу төмөндөшүн көрсөтөт. Ушундай эле тенденция АСТга карата да байкалат. Бийик тоолуу жана төмөн тоолуу топтордун ортосунда дарылоо режиминин ар кандай түрлөрүнүн ортосунда статистикалык олуттуу айырмачылыктар жок болсо да, 10 жумалык дарылоодон кийин бийик тоолуу топтордо АЛТ жана АСТтин салыштырмалуу төмөн деңгээли байкалган.

Туура тамактанууга өтүүдө, дарылоо схемаларына карабастан, боор клеткаларынын активдүү регенерациясы пайда болот. Купфер клеткаларынын көптүгү менен көрүнгөн фагоциттик функциянын активдешүүсү көңүл бурууга арзыйт. Өлчөмүнүн чоңоюшу аларды көрүнөө кылат, бул, кыязы, цитоплазманын фагоцитоздолгон материал менен толугу менен шартталган, бирок аны так айтуу кыйын. Гипобарикалык гипоксиянын шарттарында НК клеткаларынын көп болушун байкоо кызыктуу болду, бул тез калыбына келтирүүнү жана тазалоону көрсөтүшү мүмкүн. Барокамердик жаныбарларда боордун айрым бөлүктөрүндө репаративдик процесстер менен катар синусоиддик дубалдын бузулушуна жана лейкоциттердин активдүүлүгүнүн жогорулашына байланыштуу кан куюлуу көрүнүштөрү сакталган.

Ошентип, боор ферменттеринин кыскарышынын, липиддик метаболизмдин жана цитокиндердин нормалдашуусунун эң маанилүү натыйжасы жаныбарлардын топторунда кадимки диетада жана кошумча Е витаминин кабыл алууда байкалат. Дени сак тамактанган келемиштерде 10 жумадан кийин гепатоциттерде фагоциттик функциянын активдешүүсү пайда болуп, Купфер клеткаларынын көптүгү, лейкоциттердин активдүүлүгүнүн жогорулашы жана НК клеткаларынын көп болушу менен байкалат.

**4.6. Бийик тоолуу өнөкөт гипоксиянын шартында боордун алкогольсуз май оорусунун патогенезинин схемасы.** Төмөндө бийик тоолуу шарттардагы өнөкөт гипоксиянын БАМО патогенезинин схемасы берилген (4.24-сүрөт).



4.24-сүрөт. Бийик тоолуу шарттардагы өнөкөт гипоксиянын БАМО патогенезинин схемасы.

**4.7. Эксперименттик бөлүмгө корутунду жана талкуу.** Ошентип, эксперименталдык моделделген БАМО менен бийик тоолуу жаныбарлардын тобу боор ферменттеринин жогорулашынын төмөн темпи, сезгенүүгө каршы цитокиндердин активдешүүсү менен мүнөздөлөт жана клеткалык инфильтрациянын өзгөчөлүктөрүнө ээ. гепатоциттердин аянты, бирок ядронун көлөмүнүн олуттуу өсүшү. Натыйжалар ошондой эле фруктозага жана майга бай диета менен байланышкан гипобарикалык гипоксияда боордун синтетикалык жана пигменттик функцияларынын акырындык менен бузулгандыгын көрсөтөт. Гипобарикалык гипоксиянын шартында БАМОнун ар кандай формаларын дарылоодо E витамининин айкалышы жана туура тамактануу жогорку натыйжалуулугун көрсөттү.

### КОРТУНДУЛАР:

1. Стационардык дарыланууга кабыл алынган адамдарда боордун майлуу инфильтрациясынын УДИ белгилеринин көп учурашы байкалат (43% - 45 жашка чейинкилер, 79,1% - 45 жаштан жогору). 22 жашка чейинки дени сак жаштардын арасында боордун майлуу инфильтрациясынын белгилери 28,1% байкалат.

2. Ортоңку тоолордо жашагандардын боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен байланышкан оорулардын арасында коронардык жүрөк оорусу, гипертония, өнөкөт обструктивдүү өпкө оорусу жана өнөкөт бөйрөк оорусу басымдуулук кылат.

Эки аймакта тең боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган бейтаптар физикалык активдүүлүктүн жетишсиздиги менен айкалышкан жөнөкөй углеводдор, жашылчалар жана мөмөлөр аз болгон диета менен мүнөздөлөт.

3. Этникалык кыргыздарда нормалдуу салмагы жана арыктыгы менен боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу фенотиби 19,8%дан 25,2%ке чейин кездешет жана денедеги майдын жогорку пайызы менен айкалышат, мында сезгенүүнүн жана боордун фиброзунун өнүгүшүн алдын ала айтуу жөндөмдүүлүгү белдин айланасына таандык. Ал өз учурунда фиброз эсеби, сезгенүүгө каршы цитокиндердин жана АЛТ деңгээли менен түздөн-түз байланышта.

4. Орто тоолордун жашоочуларында боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу липиддик метаболизмдин төмөн көрсөткүчтөрү, сезгенүүгө каршы цитокиндердин жогорку деңгээли, боор фиброзунун тез өнүгүшү жана бөйрөк функциясынын төмөндөшү менен мүнөздөлөт. Орто тоолордун жашоочуларында 2-типтеги кант диабети олуттуу стеатогепатиттин өрчүшүн күчөтөт жана тездетет.

5. Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу бар орто бийиктикте жашагандардын боордун фиброзунун пайда болуу коркунучун жогорулатат. Odds катышы = 4.109 [95% АИ 2,35-7,18], жана 2-типтеги кант диабети менен айкалышы фиброз индексинин үч эсеге өсүшүнө алып келет.

6. Дени сак орто тоолуктарда АТФ деңгээли жогору. Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган төмөнкү бийиктиктеги бейтаптардын тобунда цитозолдук АТФ деңгээли 2-типтеги кант диабети менен ооругандардын андан ары көбөйүшү байкалат. Орто тоолордун жашоочуларында боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооругандардын статистикалык жактан анча чоң эмес өсүшү сезгенүүгө каршы цитокиндердин деңгээли менен байланышып, 2-типтеги кант диабетинде цитозолдук АТФтин төмөндөшү менен алмаштырылат. Орто тоолордун дени сак жашоочуларында, боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу жана кант диабети сыяктуу эле, кандагы цитозолдук АТФ деңгээлинин төмөн бөлүштүрүлүшү байкалат, бул эмпаглифлозинге жогорку сезгичтикти көрсөтөт.

7. Боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган жаныбарлардын бийик тоолуу тобу боор ферменттеринин жай темп менен өсүшү жана фруктоза жана май менен байытылган диетада сезгенүүгө каршы цитокиндердин жогору мааниси менен мүнөздөлөт.

8. Гипобарикалык гипоксиянын боордун микроциркуляцияга тийгизген таасири кан айлануунун борборлошуусу менен, кан тамырлардын капталынын ремоделизациясы менен иштөөчү түзүмдөрдүн үзгүлтүктүү активдүүлүгүнүн көрүнүшү менен, ал эми углеводдорго бай тамактануу, гиперкапилляризация жана кандын агымынын күчөшү менен айкалышта көрүнөт жана реологиялык бузулуулардын белгилери байкалат.

9. Басым камерасынын гипоксиясы боордун алкогольдук эмес майлуу оорусу менен ооруган жаныбарларда клеткалык инфильтрациянын көрүнүшүн азайтат, бул

гепатоциттердин аянтынын айкын көбөйүшүнүн жоктугу менен, бирок ядронун көлөмүнүн көбөйүшү менен көрсөтүлөт.

10. Боор ферменттерин кыскартууда, липиддик метаболизмди жана цитокиндерди нормалдаштырууда эң олуттуу натыйжа гипобариялык гипоксиянын шартында стеатогепатит менен ооруган, кадимки диетага өтүү менен дарыланган жана E витаминин кошумча кабыл алган жаныбарлардын топторунда байкалат.

### **ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР:**

1. Орто тоолуу райондордо жашаган боордун алкогольсуз майлуу оорусу менен ооруган бейтаптарда катуу оорунун коркунучу бар топторду аныктоо үчүн FIB-4 шкаласын колдонуу менен боор фиброзунун эрте диагностикасын жүргүзүү зарыл.

2. Орто тоолуу райондордо жашаган боордун алкогольсуз майлуу оорусу менен ооруган бейтаптарга патогенетикалык терапияны жүргүзүүдө боор ферменттеринин жогорулашынын төмөнкү темптери жана боордун сезгенүүсүнүн оордугу эске алынсын. Ал эми цитолиз синдрому жок болгон учурда стеатогепатитти аныктоо үчүн, сезгенүүгө каршы цитокиндердин деңгээлине жана цитокиндердин индексине көңүл бурулсун.

3. Орто бийиктикте жашаган боордун алкогольсуз майлуу оорусу жана 2-типтеги кант диабети менен ооругандарда белдин айланасы нормадан жогору жана денедеги майдын жогорку пайызы боор фиброзунун өнүгүү ыктымалдыгынын кошумча белгиси катары чечмеленүүгө тийиш.

1. Рационалдуу терапиялык кийлигишүү жана алдын алуу үчүн каражаттарды андан ары табуу мүмкүнчүлүгү менен жаныбарлардын боордун алкогольсуз май оорусунун моделин эксперименталдык түрдө жасоо үчүн келемиштерди 21% протеин (казеин упасы), 5% майлар (уйдун майы), 60% углеводдор (кристаллдык фруктоза), 14% дан тоюту камтыган аралашма менен азыктандыруу ыкмасын колдонуу сунушталат. Кан алуу жана органдарды морфологиялык изилдөө стеатоз пайда болгон учурда 35-күнү жана стеатогепатит стадиясында 70-күнү жүргүзүлөт.

2. Барокамералык гипоксиянын шарттарында жаныбарлардын боордун алкогольсуз май оорусунун моделин эксперименталдык түрдө моделдөө үчүн жаныбарларды деңиз деңгээлинен 6000 м бийиктикке климаттык басым камерасында ылдамдыгы 3,3 км/саат көтөрүү, экспозиция убактысы күн сайын 6 саат жана 35 жана 70 күн фруктоза-май диетасы менен тамактантуу ыкмасын колдонуу сунушталат.

3. Эксперименталдык стеатогепатитти дарылоодо эң олуттуу эффект туура тамактанууга өтүү жана E витаминин чогуу колдонуу менен камсыз кылынат.

**ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫККА ЧЫККАН**



## ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. **Токтогулова, Н. А.** Современные аспекты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы) [Текст] / Н. А. Токтогулова // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 67-72; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/21>
2. **Токтогулова, Н. А.** Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Материалы научно-практической конференции «Миррахимовские чтения», посвященной 80-летию АВВМ КР – Бишкек, 2021. – С. 91-100.
3. **Токтогулова, Н. А.** Систематический обзор со сравнительным анализом рекомендаций по ведению неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 79-86; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/165>
4. **Токтогулова, Н. А.** Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова // Вестник Авиценны. – Душанбе, 2021. – Т. 23, № 1. – С. 107-112; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.vestnik-avicenna.tj/en/archive/2021/1/systematic-review-with-comparative-analysis-of-recommendations-for-the-diagnosis-of-nonalcoholic-fat/?sphrase\\_id=154093](https://www.vestnik-avicenna.tj/en/archive/2021/1/systematic-review-with-comparative-analysis-of-recommendations-for-the-diagnosis-of-nonalcoholic-fat/?sphrase_id=154093)
5. **Toktogulova, N.** Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in experimental animals at high altitudes [Text] / N. Toktogulova, R. Tuhvatshin // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – Macedonia, 2021. – Т. 9, № А. – С. 1092-1096; The same: [Electronic resource]. - Access mode:
6. **Toktogulova, N.** Dynamics of pro- and anti-inflammatory cytokines in experimental animals with non-alcoholic fatty liver disease under conditions of hypobaric hypoxia [Text] / N. Toktogulova, R. Tuhvatshin, E. Mainazarova // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – Macedonia, 2021. – Т. 9, № В. – С. 822-826; The same: [Electronic resource]. - Access mode: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/7016>
7. **Токтогулова, Н. А.** Роль про- и противовоспалительных цитокинов в течении неалкогольной жировой болезни печени в условиях высокогорной гипоксии [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Научные исследования в Кыргызской Республике. – 2022. – № 3 (1). – С. 85-95; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50088206>
8. **Токтогулова, Н. А.** Липидный обмен при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в условиях среднегорья [Текст] / [Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин и др.] // Терапевтический архив. – Москва, 2022. – Т. 94, № 12. – С. 1361-1366; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/81595>

9. **Toktogulova, N.** Features of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in the Central Asian Population in Low and High Altitudes [Text] / [N. Toktogulova, M. Breidert, R. Sultanalieva et al.] // Gaceta Médica de Caracas. – Venezuela, 2022. – Т. 130, № 4. – P. 772-780; The same: [Electronic resource]. - Access mode: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagcd%3A8%3A18057480/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A161044816&crl=c>

10. **Токтогулова, Н. А.** Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и связь с метаболическими здоровыми и метаболическими нездоровыми фенотипами ожирения [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин, Б. Р. Раимов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 138-142; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/177/7335>

11. **Токтогулова, Н. А.** Изменение микроциркуляторного русла и паравазального окружения в печени под действием барокамерной гипобарической гипоксии [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 178-184; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/173/7209>

12. **Токтогулова, Н. А.** Влияние гипобарической барокамерной гипоксии на состояние гепатоцитов крыс с неалкогольной жировой дистрофией печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин, М. С. Шувалова / Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8, №. 3. – С. 157-166; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bulletennauki.ru/issue/76/>

13. **Токтогулова, Н. А.** Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с различной массой тела на фоне сахарного диабета 2 типа, проживающих в условиях низкогорья и среднегорья [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Бюллетень науки и практики. – Нижневартовск, 2022. – Т. 8, №. 3. – С. 227-241; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.bulletennauki.ru/issue/76/>

14. **Токтогулова, Н. А.** Особенности жирового обмена при неалкогольной жировой болезни печени у больных с различной массой тела в высокогорных условиях Кыргызстана [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, Р. Р. Тухватшин // Здравоохранение Кыргызстана. – 2022. – № 3. – С. 34-40; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdrav.kg/arkhiv/product/view/163/232>

15. **Токтогулова, Н. А.** К вопросу о дифференциальной диагностике хронических заболеваний заболеваний [Текст] / Н. А. Токтогулова, Т. К. Калиев // Вестник медицины и образования. – 2022. – № 1-3. – С. 141-153; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://salymbekov.com/ru/vypusk-3/>

16. **Токтогулова, Н. А.** Распространённость ультразвуковых признаков жирового гепатоза и сочетанных патологий у стационарных больных в Кыргызстане [Текст] / Н. А. Токтогулова, А. А. Сыдыкбекова, У. А. Сатаров // Здравоохранение

Кыргызстана. – 2022. – № 4. – С. 67-74; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdrav.kg/tekushchij-vypusk/product/view/164/262>

17. **Токтогулова, Н. А.** Коморбидность и сердечно-сосудистый риск у жителей низкогорья и высокогорья Кыргызстана с неалкогольной жировой болезнью печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева, В. С. Тойгомбаева // Медицина Кыргызстана. – 2022. – № 2. – С. 32-38; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=49859408>

18. Пат. 2292. Кыргызская Республика. KG2292 CI 29.07.2022 G09B 23/28. Способ моделирования гипоксической неалкогольной жировой болезни печени [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Р. Тухватшин; Бишкек. – № 20220008.1; заявл. 01.02.2022; опубл. 29.07.22. Бюл. № 7. – 12 с.: ил.

19. **Токтогулова, Н. А.** Особенности нарушения функций печени при неалкогольной жировой болезни печени у пожилых с сахарным диабетом 2 типа, проживающих в условиях среднегорья и низкогорья [Текст] / Н. А. Токтогулова, Р. Б. Султаналиева // Клиническая геронтология. – Москва, 2023. – Т. 29, № 1-2. – С. 8-14; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id416990/id417014>

20. **Токтогулова, Н. А.** Осведомленность врачей о жировом гепатозе [Текст] / [А. А. Садыкова, Н. А. Токтогулова, С. Т. Тобокалова и др.] // Вестник Ошского государственного университета. – 2023. – № 1. – С. 22-29; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://journal.oshsu.kg/index.php/vestnik/issue/view/19>

**Токтогулова Нургуль Асылбековнанын «Кыргызстандын тоолуу шарттарында боордун алкоголсуз май баскан оорусунун этиопатогенетикалык, клиникалык өзгөчөлүктөрү жана өнүгүү темптери» деген темада 14.01.04 – ички оорулар, 14.03.03 – патологиялык физиология адистиктери медицина илимдеринин доктору окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**  
**РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** боордун алкоголсуз май оорусу, стеатоз, стеатогепатит, этиопатогенез, клиникасы, биохимиялык көрсөткүчтөрү, төмөн бийиктиктер, орто бийиктиктер, АТФ, эмпаглифлозин.

**Изилдөөнүн объектиси:** материалдын *клиникалык* бөлүгүнө 1-шаардык клиникалык оорукананын УДИ диагностикалык кабинетине 6720 келүүчү жана БАМО менен 733 бейтап кирген. Материалдын *эксперименталдык* бөлүгү 191 эркек келемиштерге жасалган.

**Изилдөө предмети:** патогенези жана бийик тоолуу гипоксиянын шартында БАМОнун өнүгүү ылдамдыгы.

**Изилдөөнүн максаты.** Диагностиканы оптималдаштыруу, стратегиялык тобокелдиктерди контролдоо жана оорунун прогнозуна баа берүү үчүн Кыргызстандын тоолуу шартында боордун алкогольсуз майлуу оорусу менен ооруган адамдардын боорунун бузулушунун этиопатогенетикалык, клиникалык, лабораториялык жана морфологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө.

**Изилдөө ыкмалары:** сурамжылоо, жалпы клиникалык, лабораториялык жана инструменталдык, патофизиологиялык, статистикалык.

**Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңылыгы.** Чыныгы клиникалык практикада боордун майлуу инфильтрациясынын УДИ белгилеринин кеңири таралышы байкалат. Этникалык кыргыздарда БАМОнун структурасында “ичке” фенотиптин үлүшү 25%ке чейин жана дене майынын жогорку пайызы менен айкалышкан. БАМО менен байланышкан оорулардын арасында жүрөктүн ишемиялык оорусу, гипертония, өпкөнүн өнөкөт обструктивдүү оорусу жана өнөкөт бөйрөк оорулары басымдуулук кылат. БАМОнун курсу жапыз жана орто тоолордун тургундарынын ортосунда айырмаланат. Орто тоолордун жашоочуларында БАМО липиддик метаболизмдин төмөн көрсөткүчтөрү, сезгенүүгө каршы цитокиндердин жогорку деңгээли, боор фиброзунун тез өнүгүшү жана бөйрөк функциясынын төмөндөшү менен мүнөздөлөт. Орто тоо шарттарында жашоо, БАМОнун өнүгүшү менен боор фиброзунун пайда болуу коркунучун жогорулатат, ОШ = 4.109 [95% ИА 2.35-7.18] жана 2-типтеги диабет менен айкалышы фиброз индексинин үч эсеге өсүшүнө алып келет.

**Колдонуу даражасы же пайдалануу боюнча сунуштар.** Иште камтылган негизги корутундулар жана сунуштар күнүмдүк клиникалык практикада, окуу процессинде жана илимий изилдөөдө колдонулушу мүмкүн.

**Колдонуучу тармактары:** ички оорулар, гепатология, гастроэнтерология, патофизиология.

## РЕЗЮМЕ

**диссертации Токтогуловой Нургуль Асылбековны на тему «Этиопатогенетические и клинические особенности, темпы развития неалкогольной жировой болезни печени в горных условиях Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.03 – патологическая физиология**

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, этиопатогенез, клиника, биохимические параметры, низкогорье, среднегорье, АТФ, эмпаглифлозин.

**Объект исследования:** Клиническая часть включала в себя 6720 посетителей кабинета ультразвуковой диагностики и 733 пациентов с НАЖБП. Экспериментальная работа проделана на 191 беспородных крысах.

**Предмет исследования:** патогенез и темпы прогрессирования НАЖБП в условиях среднегорной гипоксии.

**Цель работы.** Изучить этиопатогенетические, клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени в горных условиях Кыргызстана для оптимизации диагностики, контроля стратегических рисков и оценки прогноза заболевания.

**Методы исследования:** интервьюирование, общеклинические, лабораторно-инструментальные, патофизиологические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** В реальной клинической практике отмечается высокая распространённость ультразвуковых признаков жировой инфильтрации печени. В структуре НАЖБП у этнических кыргызов доля «худощавого» фенотипа составляет до 25% и сочетается с высокими показателями процента жира в теле. Среди ассоциированных заболеваний с НАЖБП преобладают КБС, АГ, ХОБЛ и ХБП. НАЖБП у жителей среднегорья характеризуется низкими значениями показателей липидного обмена, высокими цифрами провоспалительных цитокинов, быстрым прогрессированием фиброза печени и снижением почечной функции. Проживание в условиях среднегорья, при развитии НАЖБП, увеличивает риск развития фиброза печени, ОШ=4,109 [95% ДИ 2,35-7,18], а сочетание с сахарным диабетом 2 типа приводит к трёхкратному повышению индекса фиброза. Экспериментальное моделирование позволило установить

**Степень использования или рекомендации по использованию.** Основные выводы и рекомендации, содержащиеся в работе, могут быть использованы в повседневной клинической практике, в образовательном процессе и в научных исследованиях.

**Область применения:** внутренние болезни, гепатология, гастроэнтерология, патофизиология.

## SUMMARY

**dissertation of Nurgul Asylbekovna Toktogulova: «Etiopathogenetic and clinical features, rates of development of non-alcoholic fatty liver disease in the mountainous conditions of Kyrgyzstan», presented for the academic degree of doctor of medical sciences at the specialty 14.01.04 – internal diseases, 14.03.03 – pathological physiology.**

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, etiopathogenesis, clinical picture, biochemical parameters, low altitude, mid-altitude, ATP, empagliflozin.

**Object of study:** The clinical part included 6720 visitors to the ultrasound diagnostics room and 733 patients with NAFLD. The experimental work was carried out on 191 mongrel rats.

**Subject of the study:** pathogenesis and rate of progression of NAFLD in conditions of mid-mountain hypoxia.

**Aim of the study.** To study the etiopathogenetic, clinical, laboratory and morphological features of liver damage in individuals with non-alcoholic fatty liver disease in the mountainous conditions of Kyrgyzstan to optimize diagnostics, control strategic risks and assess the prognosis of the disease.

**Research methods:** interviewing, general clinical, laboratory and instrumental, pathophysiological, statistical.

**Results obtained and their novelty.** In real clinical practice, there is a high prevalence of ultrasound signs of fatty liver. In the structure of NAFLD in ethnic Kyrgyz, the share of the "thin" phenotype is up to 25% and is combined with high percentage of body fat. Among the associated diseases with NAFLD, coronary heart disease, hypertension, COPD and CKD predominate. The course of NAFLD differs between residents of low and middle mountains. NAFLD in residents of middle mountains is characterized by low values of lipid metabolism, high numbers of proinflammatory cytokines, rapid progression of liver fibrosis and decreased renal function. Living in mid-mountain conditions, with the development of NAFLD, increases the risk of developing liver fibrosis, OR = 4.109 [95% CI 2.35-7.18], and the combination with type 2 diabetes mellitus leads to a threefold increase in the fibrosis index.

**The degree of use or recommendations for use.** The main conclusions and recommendations contained in the work can be used in everyday clinical practice, in the educational process and in scientific research.

**Scope:** internal medicine, hepatology, gastroenterology, pathophysiology.

Кагаздын форматы 60 x 90/16. Көлөмү 3 б.т.  
Кеңсе кагазы. Тиражы 50 нуска.  
«Соф Басмасы» ЖЧК тарабынан басылып чыкты.  
720020, Бишкек ш., Ахунбаева көч., 92