

Jigarning noalkogol yog‘ xastaligida safro kislotalarining jigar va ichakda aylanishini baholash

Farida Vafokulovna Xudoykulova
<https://orcid.org/0000-0002-5710-8843>
Sohibjon Sirojevich Kalonov
Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya: Jigarning noalkogol yog‘ kasalligi (JNYoX) avj olishga moyil bo‘lgan polietiologik kasallikdir. Jigar shikastlanishining patogenezida safro kislotalarining (SK) enterohepatik aylanishining buzilishiga ma‘lum bir ahamiyat beriladi. Birlamchi SKlar jigarda sintezlanadi - xolat kislotasi va xenodeoksixol kislotasi, ular glitsin va taurin aminokislotalari bilan konjugatsiya qilinadi va o‘n ikki barmoqli ichakka konjugatlar shaklida kiradi, ular ekzogen yog‘larning emulsifikatsiyasida xolesterin va yog‘da eriydigan vitaminlarning so‘rilishida ishtirok etadi. Yonbosh ichakda SK ning 90-95% so‘riladi va darvoza venasi orqali jigarga qaytariladi va keyin yana safroga chiqariladi. SK jigarning funktsional holatini baholashda eng sezgir ko‘rsatkichlardan biri bo‘lsa-da, JNYoXda SK metabolizmining xususiyatlari hali ham yetarli darajada o‘rganilmagan.

Kalit so‘zlar: jigarning noalkogol yog‘ kasalligi, safro kislotalari

Assessment of the circulation of bile acids in the liver and intestine in non-alcoholic fatty liver disease

Farida Vafokulovna Khudoykulova
<https://orcid.org/0000-0002-5710-8843>
Sokhibjon Sirojevich Kalonov
Samarkand State Medical University

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a polyetiologial disease prone to progression. In the pathogenesis of liver damage, a certain importance is attached to disruption of the enterohepatic circulation of bile acids. Primary bile acids are synthesized in the liver - cholic acid and chenodeoxycholic acid, which are conjugated with the amino acids glycine and taurine and enter the duodenum in the form of conjugates, where they participate in the emulsification of exogenous fats, the absorption of cholesterol and fat-soluble vitamins. In the ileum, 90-95% of bile acids are absorbed and returned to the liver through the portal vein, and then secreted back into bile. Although bile acids are one of the most sensitive

indicators in assessing the functional state of the liver, the features of bile acids metabolism in NAFLD remain insufficiently studied.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, bile acids

Jigarning noalkogol yog' kasalligi (JNYoX) avj olishga moyil bo'lgan polietologik kasallikdir [1-3]. Jigar shikastlanishining patogenezida safro kislotalarining (SK) enterogepatik aylanishining buzilishiga ma'lum bir ahamiyat beriladi [5-11]. Birlamchi SKlar jigarda sintezlanadi - xolat kislotasi va xenodeoksixol kislotasi, ular glitsin va taurin aminokislotalari bilan konjugatsiya qilinadi va o'n ikki barmoqli ichakka konjugatlar shaklida kiradi, ular ekzogen yog'larning emulsifikatsiyasida xolesterin va yog'da eriydigan vitaminlarning so'rilishida ishtirok etadi. Yonbosh ichakda SK ning 90-95% so'riladi va darvoza venasi orqali jigarga qaytariladi va keyin yana safroga chiqariladi [10]. SK jigarning funksional holatini baholashda eng sezgir ko'rsatkichlardan biri bo'lsa-da, JNYoXda SK metabolizmining xususiyatlari hali ham yetarli darajada o'rganilmagan.

Tadqiqotning maqsadi NAYQQ bilan og'riqan bemorlarda safro va qondagi SK spektridagi o'zgarishlarning klinik ko'rinishi va xususiyatlarini o'rganish edi.

Materiallar va tadqiqot usullari

Tadqiqotda jigar steatozi bosqichida JNYoX bo'lgan 54 bemor ishtirok etdi. O'rtacha yoshi 50 yosh (45; 55). 39 (72,3%) ayollar, 15 (27,7%) erkaklar tekshirildi.

Tadqiqotga qo'shilish mezonlari 20-50 yoshdagi jigar steatozi bosqichida JNYoX bilan kasallangan bemorlar va ular tadqiqotdan xabardor qilingan ixtiyoriy rozilikning mavjudligi edi. JNYoX tashxisi "SONIX OP" analizatori (Kanada) yordamida jigarni ultratovush tekshiruv natijalariga ko'ra (uning hajmining oshishi, exogenligining oshishi, tovush o'tkazuvchanligi va zichligining pasayishi) qo'yilgan. Jigar fibrozi FibroMax (FM) testi va AIXPLORER qurilmasi (Frantsiya) yordamida jigar elastografiyasi yordamida chiqarib tashlandi.

Istisno mezonlari fibroz va jigar sirrozi, o'tkir gepatit, alkogolli, virusli, medikamentoz va autoimmun jigar shikastlanishi, saraton, ruhiy kasalliklar, OIV infeksiyasi, dekompensatsiya bosqichidagi ichki organlarning surunkali kasalliklari, homiladorlik va laktatsiya, 20 yoshdan kichik va 50 yoshdan ortiq bo'lganlar.

Bemorlarda shikoyatlar va jigar shikastlanishining ob'ektiv belgilari baholandi. Safro va qondagi SK tarkibi AmazonX mas-spektrometri (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germaniya) yordamida o'rganildi. O'lchovlar 100 dan 2000 gacha bo'lgan m/z diapazonida musbat va manfiy ionlarni qayd qilish rejimida amalga oshirildi. Kapillyardagi kuchlanish 4500 V ni tashkil etdi. Azot 3000C haroratda va 8 l-min-loqim tezligida qurituvchi gaz sifatida ishlatilgan. Safro distillangan suvda 1: 1 konsentratsiyada eritildi. Keyin 1 ml eritma suv bilan 1 ml ga suyultiriladi.

Ma'lumotlar DataAnalysis 4.0 dasturi yordamida qayta ishlandi (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germaniya).

Statistik ishlov berish StatSoft Statistica dasturining 10.0.1011 versiyasi yordamida amalga oshirildi. Taqsimlanishning normalligi Kolmogorov-Smirnov va Shapiro-Uilk testlari yordamida tekshirildi; taqsimot odatdagidan farq qildi. Oddiydan farqli taqsimot mavjudligi sababli, hisob-kitoblar uchun parametrik bo'lmagan usullar tanlandi. Tadqiqot ma'lumotlari median (O'rta) va interkartil diapazon (25 000 va 75 000 foiz) sifatida taqdim etiladi. Mustaqil guruhlar o'rtasidagi miqdoriy qiymatlardagi farqlarning statistik ahamiyati (p) Mann-Uitni testi yordamida baholandi. Guruhlar orasidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli deb qabul qilindi, agar guruhlar o'rtasida farq yo'q bo'lgan nol gipotezaning haqiqiyliги ehtimoli (p) <0,05 bo'lsa. Nazorat guruhi 20-50 yoshdagi 30 nafar deyarli sog'lom odamlardan iborat edi.

Tadqiqot natijalari

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarda o'ng qovurg'a yoyi ostida - 29 (53,7%), epigastral sohada - 25 (46,3%), chap qovurg'a yoyi ostida - 18 (33,3%) og'riq, og'irlik va noxushlikdan shikoyat qildilar. Bemorlarda og'izda achchiq ta'm20 (37%), ko'ngil aynishi19 (35,2%), jig'ildon qaynashi 15 (27,8%) va kekirish 12 (22,2%) kuzatilgan. Meteorizm 22 (40,7%), ich qotishi - 13 (24,1%), diareya - 11 (20,4%), ich qotishi va diareya - 6 (11,1%) bemorlarda qayd etilgan. Ob'ektiv tekshirishda tilda oq karash 42 (77,8%), meteorizm - 22 (40,7%), qorinni palpatsiya qilishda o'ng qovurg'a yoyi ostida - 31 (57,4%), epigastral mintaqada - 25 () 46,3%, chap qovurg'a yoyi ostida 18 (33,3%), kindik atrofida - 19 (35,2%), yo'g'on ichakni palpatsiya qilishda - 17 (31,5%) og'riq aniqlandi. Ortner, Lepen, Merfi, Kera-Gausman, Georgievskiy-Mussining dam bo'lish belgilari mos ravishda 20 (37%), 18 (33,3%), 18 (33,3%), 10 (18,5%), 6 (11, 1%) da ijobiy deb topilgan. Shunday qilib, JNYoX ning dastlabki bosqichi bo'lgan bemorlarda gepatobiliar tizim va ichaklar shikastlanishining sub'ektiv va ob'ektiv belgilari qayd etilgan.

Mass-spektrometriya natijalariga ko'ra, JNYoX bilan og'riq bemorlarning ko'pchiligi nazorat guruhiga nisbatan birlamchi erkin SK ning umumiy miqdori kamayganini va safroning "B" qismida konyugatsiyalangan SK umumiy miqdorining ko'payishini aniqladi (1-jadval). Agar har bir SK ni alohida ko'rib chiqsak, nazorat guruhiga nisbatan JNYoX bilan og'riq bemorlarda birlamchi erkin xolik va xenodezoksixol kislotalarning sezilarli darajada pasayishi, konyugatsiyalangan glikoxolik, glikodezoksixolik va tauroxolik kislotalarning sezilarli darajada oshishi va taurodezoksixol kislotasining ahamiyatsiz o'sishi kuzatildi.

JNYoX bilan og'riq bemorlarda safroning "C" qismida nazorat guruhiga nisbatan birlamchi erkin SK larning umumiy miqdori sezilarli darajada kamaygan va konyugatsiyalangan SK larning umumiy miqdori sezilarli darajada oshgan (2-jadval).

Ya'ni, safroning "C" qismidagi SK spektridagi o'zgarishlar safroning "B" qismidagi o'zgarishlarga o'xshash edi. Har bir SK miqdorini alohida o'rganishda xolik kislotaning kamayishi va xenodezoksixol kislotasining ko'payishi tendentsiyasi aniqlandi. JNYoX bilan og'riqan bemorlarda har bir konyugatsiyalangan SK (glikoxolik kislota, glikodezoksixolik kislota, tauroxolik kislota, taurodezoksixol kislotasi) tarkibi nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori edi.

Safroning "B" qismida ham, "C" qismida ham glitsin bilan konyugatsiyalangan glikoxol va glikodezoksixol kislotalarning konsentratsiyasi taurin konyugatlarinikidan oshib ketdi. Shu bilan birga, glisin va taurin konyugatlarining 3:1 va undan yuqori bo'lgan to'g'ri nisbati kuzatildi. Safroning "B" va "C" qismlarida konyugatsiyalangan ursodezoksixol kislotasining tarkibi JNYoX bilan og'riqan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan. Safroning "B" qismida dekonyugatsiyalangan dezoksixol kislotasining konsentratsiyasi nazorat guruhiga nisbatan JNYoX bilan og'riqan bemorlarda safroning "C" qismida sezilarli darajada past edi.

Mass-spektrometriya natijalariga ko'ra, umuman olganda, JNYoX bilan og'riqan bemorlarning aksariyati nazorat guruhiga nisbatan qondagi yog' kislotalarining umumiy miqdorining pasayishi aniqlangan. Shu bilan birga, SK spektrida ko'p yo'nalishli buzilishlar qayd etilgan (3-jadval). Shunday qilib, birlamchi erkin SK konsentratsiyasi (asosan xenodezoksixolik) kamaydi va deyarli barcha konyugatsiyalangan SK larning (glikoxolik, glikodezoksixolik, tauroxolik) tarkibi nazorat guruhiga nisbatan oshdi. JNYoX bilan og'riqan bemorlarda konyugatsiyalangan taurodezoksixolik va ursodezoksixolik kislotalarning miqdori ortish tendentsiyasiga ega. Dekonyugatsiyalangan dezoksixol kislotasining tarkibi nazorat guruhiga nisbatan kamaydi. Shunday qilib, JNYoX bilan og'riqan bemorlarda qondagi safro kislotalari spektridagi o'zgarishlar safro bilan o'xshash edi.

1-jadval

JNYoX bilan og'riqan bemorlarda B qismidagi safroda SK miqdori(mg/ml)

SK	JNYoX li bemorlar		Nazorat guruhi		P
	Median	25th-75th Percentile	Median	Percentile 25th-75th	
Xolik	0,08	0,005-0,145	0,67	0,6-0,7	0,0001
Xenodezoksixol	0,17	0,015-0,195	0,38	0,3-0,4	0,001
Glikoxolik	7,98	6,38-12,65	2,7	1,92-3,7	0,002
Glikodezoksixolik	18,79	10,15-26,1	3,61	2,88-4,49	0,008
Tauroxolik	2,29	1,22-6,62	1,18	0,6-1,25	0,0004
Taurodezoksixol	7,2	3,56-9,14	1,49	0,99-1,99	0,12
Ursodezoksixol	0,09	0,06-0,13	0,07	0,05-0,11	0,4
Dezoksixol	0,08	0,03-0,15	0,33	0,26-0,48	0,002

Eslatma: P - bemor guruhi va nazorat guruhi o'rtasidagi farqlarning ahamiyati

2-jadval

JNYoX bilan og‘rigan bemorlarda C qismidagi safroda SK miqdori(mg/ml)

SK	JNYoX li bemorlar		Nazorat guruhi		P
	Median	25th-75th Percentile	Median	Percentile 25th-75th	
Xolik	0,02	0,0-0,05	0,11	0,08-0,4	0,052
Xenodezoksixol	0,09	0,06-0,17	0,05	0,03-0,17	0,1
Glikoxolik	1,06	0,93-3,38	0,18	0,12-0,23	0,0002
Glikodezoksixolik	2,6	1,34-4,98	0,16	0,08-0,2	0,0002
Tauroxolik	0,57	0,26-2,31	0,08	0,02-0,12	0,00009
Taurodezoksixol	0,91	0,42-2,63	0,09	0,05-0,22	0,0008
Ursodezoksixol	0,06	0,03-0,11	0,05	0,02-0,09	0,7
Dezoksixol	0,02	0,02-0,06	0,06	0,02-0,15	0,19

Eslatma: P - bemor guruhi va nazorat guruhi o‘rtasidagi farqlarning ahamiyati

3 -jadval.

JNYoX bilan og‘rigan bemorlarda qonda SK miqdori(mg/ml)

SK	JNYoX li bemorlar		Nazorat guruhi		P
	Median	25th-75th Percentile	Median	Percentile 25th-75th	
Xolik	3,6	2,8-4	3,8	3,4-4,2	0,63
Xenodezoksixol	0,06	0,02-0,08	2,32	2,1-2,76	0,0008
Glikoxolik	1,06	0,93-3,38	0,5	0,48-0,62	0,0008
Glikodezoksixolik	2,6	1,34-4,98	1,6	1,5-1,8	0,02
Tauroxolik	0,57	0,26-2,31	0,18	0,1-0,24	0,002
Taurodezoksixol	0,91	0,42-2,63	0,64	0,55-0,8	0,41
Ursodezoksixol	0,06	0,01-0,12	0,02	0,01-0,1	0,1
Dezoksixol	0,06	0,02-0,09	0,22	0,12-0,3	0,001

Eslatma: P - bemor guruhi va nazorat guruhi o‘rtasidagi farqlarning ahamiyati

Munozara

Ma’lumki, birlamchi erkin SK lar faqat jigarda hosil bo‘ladi, shuning uchun ularning tarkibining pasayishi gepatotsitlarning shikastlanishini va ularning sintetik va/yoki ekskretor funksiyalarining buzilishini ko‘rsatadi. SK sintezi xolesterindan gepatotsitlarida sodir bo‘ladi va 17 xil fermentni o‘z ichiga oladi [12]. JNYoX da, etiologik omillardan qat’i nazar, gepatotsitlar erkin yog‘ kislotalari tomonidan shikastlanadi, ular lipid peroksidatsiyasining substrati bo‘lib, mitoxondriyalarning shishishi, lizosomalarning shikastlanishi va hujayra membranalarining buzilishiga olib keladi [13]. Bu xolesterin sekretsiasining kuchayishi fonida SK sintezi va chiqarilishining keskin pasayishiga olib keladi. Ammo shuni hisobga olish kerakki, SK sinteziga nafaqat jigar holati, balki SK tarkibining o‘zi ham ta’sir qiladi, bu salbiy teskari aloqa printsipiga ko‘ra, ularning ko‘payishi yoki kamayishiga yordam beradi., shuningdek, xolesterin, qalqonsimon gormonlar, glyukokortikoidlar, insulin, sirkadiyalik ritmlar ham ta’sir qiladi [12, 14]. Ingichka ichak SK sintezi uchun mas’ul bo‘lgan bir qator fermentlarni tartibga soluvchi enterotsitlar tomonidan fibroblast o‘sish omili-15 sintezi orqali SK doimiyligini saqlashda faol ishtirok etadi [14]. Jigar tomonidan o‘t kislotalarining sintezi va/yoki chiqarilishining pasayishi safroning

antibakterial xususiyatlarining pasayishiga va o'n ikki barmoqli ichakda ortiqcha bakterial o'sish va malabsorbtsiya sindromining rivojlanishiga olib keladi [15].

Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, JNYoX bilan og'riqan bemorlarda safroda konyugatsiyalangan SK (glikoxolik, glikodeoksixolik, tauroxolik, taurodeoksixolik) kontsentratsiyasining ortishi aniqlangan, shu bilan birga glitsin va taurin konyugatlarining to'g'ri nisbati kuzatilgan. SK konyugatsiyasining darajasi dietaga va ichak mikroflorasiga bog'liq [14, 16]. Ilgari biz korrelyatsiya tahlilini o'tkazdik, natijada safrodagi SK miqdori va ingichka ichakda so'rilish o'rtasidagi bog'liqlik paydo bo'ldi. Safrodagi konyugatsiyalangan SK tarkibi va ingichka ichakda so'rilishi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi ($r=0,52$), safrodagi dekonjugatsiyalangan SK tarkibi va ingichka ichakda so'rilishi o'rtasida teskari bog'liqlik aniqlandi ($r = -0,6$). Binobarin, JNYoX bilan og'riqan bemorlarda ingichka ichakning so'rilish funksiyasining oshishi konyugatsiyalangan SK rezorbsiyasining kuchayishiga olib keladi. Qayta aloqa printsipiga ko'ra konyugatsiyalangan SK larning jigarga qaytishini tezlashtirish gepatotsitlarda erkin SK sintezini va safroga chiqarilishini kamaytiradi [16]. SK umumiy pulining kamayishi farnesoid X retseptorlari, G-oqsil bilan bog'langan membrana retseptorlari TGR5 va boshqalarning disregulyatsiyasiga olib keladi [17]. Farnesoid X retseptorlari jigar va ichaklarda SK va lipidlar almashinuvini tartibga soladi [18]. Farnesoid X retseptorlari faolligiga jigarda lipidlar almashinuvini o'zgartiruvchi ichak mikroflorasi ta'sir qilishi mumkin [19].

Xulosa

JNYoX bilan og'riqan bemorlarda konyugatsiyalangan SK larning ko'payishi fonida safro va qonda erkin SK darajasi sezilarli darajada past bo'ladi. Jigarda SK sekretsiyasining pasayishi gepatotsitlarning erkin yog' kislotalari tomonidan shikastlanishi bilan bog'liq va SK hosil bo'lishi uchun foydalanilmagan xolesterin gepatotsitlarda to'planadi. Bundan tashqari, konyugatsiyaning so'rilishi ortishi SK larning ichaklardan qonga o'tishi va ularning qayta aloqa printsipiga ko'ra jigarga qaytishi erkin SK sintezini kamaytiradi. Shunday qilib, oshqozon-ichak traktining enterogepatik aylanishining nuqsonli doirasi hosil bo'ladi. Olingan ma'lumotlar SKning enterogepatik aylanishini tiklash nuqtai nazaridan JNYoX bilan og'riqan bemorlarni davolash uchun yangi imkoniyatlar ochadi deb taxmin qilish mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Therapeutic Archive*. 2017;12(2):226-232. doi: 10/17116/ terarkh20178912226-2325.

2. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. A. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*, 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
3. Zhirkov I. I., Gordienko A. V., Serdyukov D. Yu., et al. Key points of etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2019;2(66):219-222. (In Russ.)
4. Maevskaya M. V., Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio- metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):8-117. (In Russ.) doi: 10.26442/0040 3660.2019.02.000122.
5. Grinevich V. B., Kravchuk Yu.A., Ped' V.I. et al. Carcinogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease without cirrhosis: the role of bile acids and intestinal microbiota. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;168(8):4-10. (in Russ.) doi: 10.31146/1682- 8658-ecg-168-8-4-10.
6. Miura K., Ohnishi H. Role of gut microbiota and Tolllike receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014, vol. 21,20, no. 23, pp. 7381-7391. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381.
7. Rolfe L. D. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Reviews of Infectious Diseases*. 1984;6(1): 73-79. doi: 10.1093/clinids/6.supplement_1.s73.
8. Mouzaki M., Comelli E. M., Arendt B. M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;(58):120-127. doi: 10.1002/ hep.26319.
9. Zhu L., Baker S. S., Gill C. et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012;(57):601-609. doi: 10.1002/ hep.26093.
10. Minullina Z. S., Kieashko S. V., Sayfutdinov R. G. et al. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;121(9):24-28. (In Russ.)
11. Fuchs C., Claudel T., Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. *Semin.Liver.Dis*. 2013;33(4):330-342. doi: 10.1055/s-0033-1358520.
12. Grinevich V. B., Sas E. I. Physiological effects of bile acids. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2017;1(2):87-91. (In Russ.)
13. Efi menko N. V., Ledovskaya T. I., Fyodorova T. E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Modern aspects of etiopathogenesis and treatment. *Avicenna Bulletin*. 2017;19(3):393-398. (In Russ.) doi: 10.25005/2074-0581- 2017-19-3-393-398.
14. Ilchenko A. A. Bile acids in normal and pathology. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010;4:3-13. (In Russ.)

15. Mayevskaya Ye.A., Cheremushkin S. V., Kri vo bo ro dova N. A. et al. Small-intestinal bacterial overgrowth syndrome: from recent scientific data to everyday practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013;5:29-40. (In Russ.)

16. Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A. P., Gorbunov A. Yu., et al. Intestinal Mechanisms of Enterohepatic Circulation Disturbance of Bile Acids in Cholelithiasis. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2017;72(2):105-111. (In Russ.) doi: 15690/vramn807.

17. Hylemon P. B., Zhou H. P., Pandak W. M. et al. Bile acids as regulatory molecules. *J. Lipid Res.* 2009;50(8):1509- 1520. doi: 10.1194/jlr.R900007-JLR200.

18. Matsubara T., Li F., Gonzalez F. J. FXR signaling in the enterohepatic system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013;368(1- 2):17-29. doi: 10.1061/j.mce.2012.05.004.

19. Худойкулова Ф. В. и др. THE STRUCTURE, AGE FEATURES, AND FUNCTIONS OF HORMONES //PEDAGOG. - 2023. - Т. 1. - №. 5. - С. 681-688.

20. ХУДОЙКУЛОВА Ф. В., МАВЛЯНОВА З. Ф. JIGARNING NOALKOGOL YOG‘XASTALLIGIGA ZAMONAVIY QARASHLAR //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. - 2022. - Т. 7. - №. 4.

21.Худойкулова Ф. В. и др. the structure, age features, and functions of hormones. *pedagog*, 1 (5), 681-688. - 2023.

22. Vafokulovna K. F. NO ALCOHOL OF THE LIVER DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF OBESITY DISEASE MODERN OBJECTIVES //Conference Zone. - 2022. - С. 600-605.

23. Vafokulovna K. F. NO ALCOHOL OF THE LIVER DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF OBESITY DISEASE MODERN OBJECTIVES. *Conference Zone*, 600-605. - 2022.

24. Vafokulovna K. F. nonalcoholic fatty liver disease, modern considerations. *conference zone*, 592-599. - 2022.

25. Vafokulovna K. F. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, MODERN CONSIDERATIONS //Conference Zone. - 2022. - С. 592-599.

26. Ким О. А., Шарафова И. А., Баратова С. С. Мигрень у спортсменов: особенности и методы коррекции //Безопасный спорт-2016. - 2016. - С. 78-80.

27. Баратова С., Ким О. А., Шарафова И. А. Особенности темперамента и его влияние на выбор вида спортивной деятельности //Безопасный спорт-2016. - 2016. - С. 16-18.

28. Anatolevna, Kim Olga, Abdusalomova Maftuna Akbarovna, and Makhmudov Sardor Mamasharifovich. "Zhalolitdinova Shaxnoza Akbarzhon kizi, & Ibragimova Leyla Ixomovna.(2022). the influence of risk factors on the development of cerebral strokes in children. open access repository, 8 (04), 179-182."

29. Джос Ю. С. и др. Особенности биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности //Журнал медико-биологических исследований. - 2014. - №. 4. - С. 21-31.

30. МАХМУДОВ С. М., КИМ О. А. ЁШЛАРДА БИОИМПЕДАНСМЕТРИЯГА АСОСЛАНГАН ҲОЛДА НУТРИТИВ ҲОЛАТНИ БАҲОЛАШ //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. - 2022. - Т. 7. - №. 4.

31. МАВЛЯНОВА З. Ф., МАХМУДОВ С. М., ТОХТИЕВ Ж. Б. Морфофункциональный статус и динамика физической подготовленности лиц, занимающихся национальным видом спорта кураш //журнал биомедицины и практики. - 2022. - Т. 7. - №. 1.

32. МАХМУДОВ С. М. и др. АНКИЛОЗЛАНУВЧИ СПОНДИЛОАРТРИТИ БЎЛГАН БЕМОРЛАР РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАСТУРИГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВ //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. - 2022. - Т. 7. - №. 1.

33. Mamasharifovich, M. S. "KY Akhmadzhanovna-Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, 2022. features of adaptation to physical loads of the cardiorespiratory system in children participated in swimming."

34. Усманходжаева А. А., Матмуродов Р. Ж., Эгамова М. Т. Развитие физиологические движения у детей с детским церебральным параличом //ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. - 2020. - Т. 1. - №. 1.,,,

35. Egamova M. T. et al. Game Method of Rehabilitation of Children with Infantile Cerebral Paralysis //Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. - 2020. - Т. 14. - №. 4. - С. 7979-7983.

36. Эгамова М. Т. РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ //Современные вопросы психологии и образования в контексте работы с различными категориями детей и молодежи: психолого-педагогические аспекты творческой самореализации. - 2019. - С. 82-87.

37. Эгамова М., Мавлянова З., Бурханова Г. Применение лечебной физкультуры при детских церебральных параличах в домашних условиях //Журнал вестник врача. - 2018. - Т. 1. - №. 2. - С. 114-117.