

ОТЗЫВ официального оппонента

доктора медицинских наук, заместителя директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени Академика Туракулова Ё.Х., г. Ташкента, профессора Халимовой Замиры Юсуфовны на диссертационную работу Музафаровой Мехринигор Эмомхусайновны на тему «Состояние костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в Таджикистане», представленную на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110102 – Эндокринология

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) - 2 типа входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний, которое зачастую приводит к инвалидизации пациентов. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF) в настоящее время в мире зарегистрировано 416 млн. человек больных диабетом. Причем, к 2040 г. прогнозируется рост числа пациентов до 642 млн. человек. Тенденция к увеличению числа больных СД - 2 типа отмечается и в Республике Таджикистан (РТ). В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом, проблема остеопороза (ОП) у данного контингента больных в настоящее время является особенно актуальной. Между тем, ОП - это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящие к увеличению хрупкости костей и высокому риску переломов, частота которого повышается с возрастом.

Анализ литературных данных свидетельствует, что если у пациентов с СД – 1 типа отмечается достоверное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), приводящее в высокому риску переломов то у больных СД - 2 типа сведения о состоянии костной ткани являются противоречивыми. Однако, несмотря на ряд особенностей, общностью в изменениях костной системы при СД – 2 типа является тенденция к высокому риску переломов, свидетельствующее об ухудшении качества кости.

По данным исследователей, лица с сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1, СД2) имеют общее осложнение, заключающееся в более высоком риске переломов по сравнению с контрольной группой без СД. По данным метаанализа, риск перелома бедра выше у лиц с СД1 (ОР = 6,9) и у лиц с СД2 (ОР = 1,4) по сравнению с контрольной группой. без ДМ. Минеральная плотность костной ткани (МПК) ниже у людей с СД1 по сравнению с контрольной группой того же возраста; однако повышенный риск переломов при СД1 не объясняется снижением МПК в этой популяции. С другой стороны, люди с СД2 имеют нормальную или даже большую МПК по сравнению с контрольной группой того же возраста, однако повышенный риск переломов при СД2 сохраняется после поправки на МПК и потенциальных факторов, искажающих результаты, таких как ИМТ и падения. Несмотря на повышенный

риск падений у лиц с СД из-за нескольких факторов риска, падения не полностью объясняют повышенный риск переломов. Следовательно, метаболические или биохимические изменения, связанные с СД, могут изменять аспекты микроструктуры кости и свойства тканей независимо от костной массы, хотя точные механизмы, ответственные за эти изменения, могут быть специфичными для СД1 или СД2.

Механизмы, с помощью которых сахарный диабет может ухудшить устойчивость костей к переломам, сложны, о чем говорится в нескольких недавних обзорах. При СД1 недостаточность бета-клеток поджелудочной железы и дефицит инсулина/IGF1 нарушают формирование остеобластов кости и ингибируют наращивание пиковой костной массы во время роста, а конечные продукты гликирования (ПГ) могут прямо или косвенно изменять свойства матрикса. При СД2 – совокупность факторов, включающая гипергликемию; окислительный стресс; воспалительные цитокины и адипокины жирового происхождения; и КПП совместно ингибируют функцию остеоцитов, изменяют обмен костной ткани и ухудшают свойства коллагена. Аспекты качества кости, которые могут способствовать снижению устойчивости к переломам в диабетической кости, включают изменение микроархитектуры кости и свойств тканевого материала, которые могут возникнуть в результате вызванных заболеванием изменений в формировании или ремоделировании кости, а также прямого изменения свойств коллагенового матрикса за счет накопления ПГ. Более высокая средняя концентрация кальция и более узкое распределение минерализации наблюдались в трабекулярной кости шейки бедренной кости у пациентов с СД2 по сравнению с контрольной группой без диабета.

Для понимания влияния СД2 на хрупкость костной ткани было предложено несколько механизмов, но вклад каждого механизма в клинический риск переломов остается неизвестным. Недавние исследования клинических образцов от людей с СД2 предполагают, что накопление ПГ и снижение ремоделирования кости являются важными факторами для понимания хрупкости диабетической кости.

По мнению ведущих диабетологов в Российской Федерации ОП у больных СД является недооцененным осложнением заболевания. Учитывая сложность и недостаточную изученность механизмов, лежащих в основе поражения костной ткани при сахарном диабете – 2 типа, возникает необходимость поиска дополнительных факторов, играющих роль предикторов в данном процессе, в связи с чем запланирована настоящая работа.

Исследования по изучению состояния костной системы у больных СД - 2 типа в РТ проводятся впервые.

Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите. Цель и задачи диссертации, дизайн и методология исследования, использованные методы клинической и инструментальной диагностики в ходе выполнения исследования вполне соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан,

отрасли здравоохранения и социального обеспечения 6D110100 – Медицина специальности 6D110102 – Эндокринология.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации и научных положений, представленных к защите. Представленная диссертационная работа является одним из первых научных исследований в Республике Таджикистан, где автором на большом репрезентативном материале установлена прогностическая значимость фактора многоплодности (высокий паритет, низкий интергенетический интервал) в возникновении ОС; выявлена взаимосвязь остеопоротических изменений у мужчин СД 2 типа со снижением уровня свободного тестостерона в крови; показана ведущая роль в патогенезе костных нарушений уровня гликемического контроля и «феномена метаболической памяти»; разработан алгоритм диагностики с учетом выявленных факторов риска костных изменений; на основе полученных результатов рекомендованы эффективные способы лечения и профилактики, направленные на длительную нормализацию гликемического контроля и улучшение процессов обмена костной ткани.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, указанных в диссертации. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций по практическому использованию полученных результатов диссертации обеспечивается адекватным дизайном и методологией исследования, комплексным подходом к изучаемой проблеме, свидетельством чего является проведенные в диссертационной работе расчеты, демонстрирующие согласованность сделанных выводов и полученных оценок.

Полученные результаты при выполнении диссертации и статистическая обработка полученных результатов позволили автору получить новые данные о факторах риска развития остеопороза в регионе высокой рождаемости: у женщин – высокий паритет и низкий интергенетический интервал; у мужчин – низкий уровень тестостерона, особенно его свободной фракции. У больных СД 2 типа ведущими факторами, способствующими развитию ОС являются гипергликемия и патологические сдвиги метаболизма, обусловленные «феноменом метаболической памяти», а также поздними осложнениями заболевания. Выявленные измененные уровни маркеров костного обмена остеокальцина (ОК) и С-терминального телопептида (СТх) в сыворотке крови можно расценить как предикторы остеопенического синдрома у больных СД 2 типа.

Ценность и новизна результатов диссертации также обусловлены тем, что изложение концептуальных положений диссертации и правильная их интерпретация основана на данных современных дополнительных методов исследований, сравнения полученных результатов с данными других исследований, публикацией полученных результатов в передовых рецензируемых журналах Республики Таджикистан и полностью согласуются с представлениями современной медицины.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и иллюстрациях. Выявленные клинко-лабораторные и инструментальные изменения при костных поражениях у

пациентов СД 2 типа нашей республики позволили автору разработать адаптированный алгоритм диагностики и лечения, которые могут служить в качестве выполнения последующих научных исследований с целью дальнейшего улучшения ранней диагностики и лечения обсуждаемой патологии.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию. Полученные результаты в диссертации имеют важное научно-практическое и социально-экономическое значения, так как при их широком клиническом внедрении улучшается своевременная диагностика костных поражений при СД 2 типа, что позволяет начать раннее лечение пациентов и тем самым повысить качество медицинской помощи этой категории больных. Также социальная значимость обусловлена тем, что своевременная диагностика остеопенического синдрома у больных СД 2 типа позволяет предупредить развития значимых осложнений в виде переломов, являющихся предикторами неблагоприятных исходов заболеваний.

Практическое использование предложенного способа комплексной оценки состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости позволяет своевременно диагностировать ранние изменения костной системы у больных СД 2 типа с учетом региона обитания и благовременное применение комплексных терапевтических мероприятий.

Личный вклад соискателя в разработке научной проблемы с оценкой его значимости. Автор лично участвовал в постановке цели и задач исследования, в курации пациентов и проведении им дополнительных методов исследования. Диссертант также провел полный сбор клинического материала, анализ и статистическую его обработку, контролировал лечение и диспансеризацию пациентов. На основании полученных данных автор подготовил основные публикации по выполненной работе, выступал с докладами на научно-практических конференциях.

Публикация результатов диссертации в рецензируемых научных журналах. Соискателем по теме диссертации опубликованы 16 научных работ, в том числе 4 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданиях, входящих в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан для публикации результатов диссертационных исследований. Автором получено удостоверение на рационализаторское предложение «Способ комплексной оценки состояния костной системы у больных сахарным диабетом 2 типа в регионе высокой рождаемости» № 3487/ R975 от 14.11.2022.

Структура и объем диссертации, оценка содержания и замечания по ее оформлению. Диссертационная работа имеет традиционное построение, изложена на 155 страницах компьютерного текста. Структура диссертации включает введение, общую характеристику работы, литературный обзор, описания клинического материала и проведенных методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перечня использованной

литературы и списка опубликованных работ соискателя. Библиографический указатель содержит 217 источников, из них 70 – на русском, 147 – английском языках. Работа иллюстрирована 35 таблицами, 24 рисунками.

Объектом исследования служили 160 больных СД 2 типа (110-женщин, 50-мужчин) в возрасте от 45-65 лет, обследованных в Республиканском эндокринологическом отделении медицинского центра №1 им. Ахмедова Карима г. Душанбе в период с 2019 по 2022 годы.

Во введении обосновывается актуальность и востребованность выполненного исследования, его цель и задачи, характеризуются объект и предмет диссертации, указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику здравоохранения результатов исследования, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы с выделением нерешенных аспектов этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения остеопоротических изменений при СД 2 типа. Она состоит из 4 подразделов, где автором с использованием литературных источников, особенно последних лет, раскрыты важнейшие аспекты изучаемой проблемы, объективно освещены различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования, сделан вывод о важности проведения дальнейших научных исследований.

Вторая глава «Материал и методы исследования» содержит детальную клинико-демографическую характеристику 160 больных СД 2 типа и описание методики проведения клинико-лабораторных и инструментальных исследований по диагностике остеопоротических костных изменений, согласно представленному Дизайну исследования. Диагноз «Сахарный диабет 2 типа» автором поставлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра. По полученным данным среди пациентов мужчин было 50 чел. (31,25%), женщин 110 чел. (68,75%). Средний возраст среди пациенток СД 2 типа составил 57,0 лет, а среди больных мужского пола – 58,0 лет. Длительность сахарного диабета в этой группе составляла в среднем 9,3 лет, варьируясь среди пациенток от 5 до 12 лет, а среди больных мужского пола - от 6 до 14 лет.

У многих больных с СД 2 отмечался избыточный вес, либо имелось ожирение. Показатель ИМТ в данной группе пациентов у женщин составил 28,3 кг/м², а у мужчин - 27,8 кг/м². В контрольную же группу, состоящая из 100 чел., вошли 50 мужчин и 50 женщин без нарушения углеводного обмена с аналогичной поло-возрастной характеристикой. Приводятся данные о регионе проживания пациентов, а также сроки их поступления в клинику.

Среди 110 женщин с СД 2 типа отмечались женщины с нормальными и высокими паритетами. В первую группу были включены 55 пациенток с нормальным паритетом, а во вторую группу – 55 женщин с высоким паритетом. Стоит отметить, что у наблюдаемых женщин из 2 группы в 30,9% (17/55) случаев был отмечен низкий интергенетический период (12-18 месяцев). Все пациентки с СД 2 типа женского пола (n=110) данной группы находились в периоде

менопаузы, при этом 20 из них находились в пременопаузальном периоде, а у остальных 90 пациенток отмечалась постменопауза. Средняя длительность менопаузы у наблюдаемых пациенток составляла 10 лет, варьируясь в пределах 2-21 лет.

Анамнестические указания о количестве поступающего в организм кальция с пищей варьировало от 502,0 до 830,0 мг/сут, составляя в среднем 640 мг/сут. При этом рекомендуемым для лиц женского пола в периоде менопаузы является среднее количество потребляемого в течение дня кальция 1200 мг, выявлено также недостаточное употребление витамина Д с пищей, составившее у женщин менопаузального периода не более 5 мкг/сут (50%), при рекомендуемом количестве витамина Д 10 мкг/сут. У пациентов мужского пола количество поступающего в течение суток в организм с пищей количества кальция варьировалось от 505 до 832 мг, составив в среднем 648 мг/сут. При этом рекомендуемое поступление Са с продуктами для мужчин в среднем составляет не менее 1000 мг/сут. Также отмечено недостаточное поступление витамина Д с пищей соответствующее 5,9 мкг/сут (59%), при рекомендуемом количестве не менее 10 мкг/сут.

Автором подробно описан комплекс диагностических мероприятий, направленных на распознавание и дифференциацию костных изменений (остеопении и остеопороза) при СД 2 типа.

В настоящем исследовании у больных определялись показатели кальциево-фосфорного обмена, уровни витамина Д в крови, критерии гликемического и липидного профилей, костного обмена, выполнялись рентгенологические исследования, а также проводилось остеоденситометрическое исследование с целью оценки МПКТ, оценивалось содержание свободного тестостерона в крови у мужчин с диагностированным остеопеническим синдромом (ОС). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Примененные дополнительные методы исследования являются современными, инновационными и позволяют достичь цели и решить задачи исследования.

Количественные величины описывались в виде среднего значения и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Для анализа межгрупповых различий количественных независимых величин использовался U-критерий Манна-Уитни, при множественных сравнениях – H-критерий Краскела-Уоллисса. Для парного сравнения независимых количественных показателей использовался T-критерий Вилкоксона.

Глава 3 посвящена факторам риска, особенностям клинических проявлений, сложности диагностики и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования остеопоротических изменений при СД 2 типа. Она состоит из 9 подразделов и хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, что позволяет легко получить необходимую информацию. Автором в процессе обследования пациентов СД 2 типа женщин менопаузального периода

и мужчин указанного возрастного диапазона в регионе высокой рождаемости выявлен, ряд дополнительных факторов риска остеопороза.

Дополнительные факторы риска развития остеопороза у больных СД 2 типа в регионе высокой рождаемости ((менопауза, высокий паритет, низкий интергенетический интервал) – у женщин, (низкий уровень свободного тестостерона- у мужчин) на фоне ведущего фактора – уровень гликемического контроля и «феномена метаболической памяти». В процессе исследования установлено, что костные поражения при СД расцениваются как один из видов осложнений сахарного диабета, и имеют тесную патогенетическую связь с другими осложнениями СД. Так, у 52,6% больных СД 2 типа установлена диабетическая полинейропатия, у 62% больных диабетическая ретинопатия и у 14,4% начальная стадия диабетической нефропатии. В 53,3% случаев было обнаружено наличие макрососудистых осложнений. В 68,7% имела АГ и в 28,1% была установлена ИБС.

В ходе денситометрического исследования женщин больных СД 2 типа с нормальным паритетом изменения МПКТ выявлены в 40%, в отличие от группы обследованных женщин с высоким паритетом составившее 49,1%. Причем, проявления остеопении зарегистрированы в 27,3%, остеопороза в 12,7% - при нормальном паритете и в 32,7% и 16,4% соответственно - при высоком паритете.

Следовательно, наиболее выраженные изменения костной ткани были отмечены среди пациентов СД 2 типа и высоким паритетом.

В группе обследованных мужчин СД 2 типа нормальные показатели денситометрии наблюдались в 68%. Изменения денситометрической картины зарегистрированы в 32% наблюдений. Частота и интенсивность изменений показателей денситометрии у мужчин СД 2 типа были менее выражены, чем в группе обследованных женщин с СД 2 типа. Так, остеопения была выявлена в 24% и остеопороз в 8% наблюдений.

Следует отметить, что снижение МПКТ как в группе женщин, так и мужчин преимущественно наблюдалось при нормальных показателях ИМТ или реже при наличии избыточной массы тела с висцеральным типом ожирения.

Таким образом, у наблюдаемых пациентов женского пола с СД 2, а также в меньшей степени у пациентов мужского пола наблюдалось уменьшение уровня МПКТ, что говорит об ухудшении качества костной ткани при СД.

Чаще всего у наблюдаемых больных изменения МПКТ наблюдались в поясничных позвонках, а также в проксимальном участке бедренной кости, реже подобные изменения встречались в области костей предплечья. Изменения уровня МПКТ у больных СД 2 чаще отмечались в двух стандартных зонах, или в одной стандартной зоне. Следует отметить, что у пациентов мужского пола с СД 2 показатели денситометрии чаще не отклонялись от нормальных значений.

Тщательное исследование изменений плотности костной ткани у пациенток с СД 2 в зависимости от длительности менопаузы позволило отметить, что с увеличением продолжительности менопаузы, особенно в периоде постменопаузы потеря МПКТ увеличивается. Максимальная потеря МПКТ была отмечена в период от 5 до 9 лет. Это подтверждает сведения о том, что в менопаузальном периоде прежде всего страдает губчатая кость. Стоит

отметить, что имеется связь между уровнем снижения МПКТ и увеличением продолжительности течения СД более 10 лет. Так, изменения в костной ткани были наиболее выраженными у пациентов с длительностью течения сахарного диабета свыше 10 лет.

В процессе исследования диагноз остеопороза у пациентов с СД 2 типа устанавливался с учетом денситометрических показателей, которые отражают уровень уменьшения МПКТ, а также и по наличию предшествующих переломов в анамнезе, путем определения индивидуального 10-летнего прогностического риска возникновения перелома в области проксимального участка бедренной кости и основных низкотравматических переломов.

В ходе исследования было установлено, что 29 (26,4%) женщин с СД 2 типа с остеопенией и остеопорозом, установленными методом денситометрии имели в анамнезе указания на наличия переломов в различных отделах скелета.

Аналогичные сведения установлены и в группе обследованных мужчин больных СД 2 типа, где денситометрические изменения подкреплялись и предшествующими переломами в анамнезе (у 9 больных СД 2 типа с указанием на переломы в анамнезе, денситометрические изменения в виде остеопении и остеопороза выявлены в 18% случаях).

Таким образом, снижение плотности костной ткани и анамнестические указания в отношении перенесенных переломов в регионе высокой рождаемости можно расценивать как предикторы остеопороза и последующих возможных переломов.

В процессе наблюдения отмечено, что бессимптомное течение остеопоротических изменений, выявленных в процессе денситометрического исследования у женщин с СД 2 типа в менопаузальном периоде отмечалось в 70% наблюдений.

Установлено наличие связи между уровнем компенсации СД и частотой развития поздних осложнений данной патологии, в частности со снижением уровня МПКТ, чем обуславливается патогенетическая значимость продолжительности декомпенсированного течения СД и сосудистых его осложнений в возникновении остеопороза.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном изменении костного обмена, в частности наблюдающейся тенденции к снижению костного обмена у больных СД 2 типа в постменопаузальном периоде. Выяснено, что на изменение костного обмена влияют такие факторы, как длительность СД 2 типа, продолжительность менопаузы, возраст больных, этнические особенности (фактор многоплодности).

Выявленные патогенетические особенности нарушения костного метаболизма с учетом регионарных факторов у больных СД 2 типа менопаузального периода, особенно постменопаузального, обосновывают введение соответствующих коррективов в схему лечения указанных пациентов.

Изменение показателей биохимических маркеров оказалось наиболее выраженным у пациентов с поздними осложнениями СД, включая и костные поражения.

Терапия больных СД 2 типа в регионе высокой рождаемости определялась, как ведущей клинической проблемой (наличием ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний), а также степенью снижения уровня HbA_{1c}, риском возникновения гипогликемий и возможными побочными явлениями. В оценке достигнутой компенсации СД 2 типа придавалось значение и снижению показателей липидного спектра. Существенной разницы в изменениях со стороны костной системы в зависимости от вида получаемой сахароснижающей терапии не выявлено.

Контингенту больных сахарным диабетом 2 типа с остеопоротическими изменениями наряду с основной терапией сахарного диабета дополнительно назначалось лечение остеотропными средствами с учетом патогенетических свойств препаратов, приверженности и финансовых возможностей пациентов.

Среди примененных препаратов для лечения остеопороза у больных СД 2 типа следует особо выделить препарат Деносумаб. Это первое противорезорбционное лекарственное средство, направленное на регуляцию процессов костного ремоделирования RANK-L-RANK-OPG. Основным плюсом данного препарата можно считать отсутствие у него неблагоприятного воздействия на почечную систему. Деносумаб назначается подкожно однократно с периодичностью в 6 месяцев, в 1 мл препарата содержится 60 мг активного вещества.

В динамике применения Деносумаба отмечено достоверное увеличение МПКТ, особенно в области позвоночника, а также снижение показателей СТХ (маркера остеорезорбции) и повышение показателей остеокальцина (маркера образования костной ткани).

Использованный автором принцип индивидуализации лечения больных СД 2 типа с остеопоротическими нарушениями с учетом как сахароснижающих препаратов, проводимых под контролем уровня гликолизированного гемоглобина в крови (не превышающего 7%) и дополнительного включения остеотропных препаратов, основанных на их патогенетических свойствах (антирезорбтивный и анаболический эффект) под контролем денситометрических показателей и уровня маркеров костного ремоделирования позволил отметить положительный эффект.

С учетом полученных результатов обследования больных и согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза Мельниченко Г.А. и соавт. 2017 г. в схему комплексной терапии были включены также витамин Д и препараты кальция.

Профилактика остеопоротических изменений у больных СД 2 типа постменопаузального периода должна быть комплексной с учетом поддержания уровня гликемии под контролем содержания гликолизированного гемоглобина \leq 7%, борьбу с осложнениями сахарного диабета, включением регулярных дозированных физических упражнений и дополнительных мер с учетом фактора многоплодности.

Таким образом, регионы Таджикистана, характеризующиеся йодной недостаточностью поддержаны комплексными мерами профилактики, закрепленные Документами на государственном уровне. Между тем,

философии (PhD), доктора по специальности 6D110102 – Эндокринология, а ее автор Музафарова Мехринигор Эмомхусайновна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD), доктора по специальности 6D110102– Эндокринология.

Официальный оппонент
Заместитель директора по научной работе
Республиканского специализированного
научно-практического медицинского центра
эндокринологии Минздрава РУз
имени Академика Туракулова Ё.Х.,
д.м.н., профессор



Халимова З.Ю.
ASLIGA TO'G'RI
KADRLAR BO'LIMI

Контактная информация: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии. Адрес: 100125, Республика Узбекистан, город Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, 56. call-центр: +998 (55) 508-50-00