

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

ИБАДОВА МАХБУБАХОН УЛУГБЕКОВНА

**КОМОРБИД КАСАЛЛИКЛАР РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК
СИНДРОМНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

АНДИЖОН – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content so dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Ибадова Махбубахон Улугбековна

Коморбид касалликлар ривожланишида метаболик синдромнинг патогенетик аҳамияти 3

Ибадова Махбубахон Улугбековна

Патогенетическая значимость метаболического синдрома в формировании коморбидных заболеваний..... 23

Ibadova Mahbubakhon Ulugbekovna

Pathogenetic significance of metabolic syndrome in the formation of comorbid diseases..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

ИБАДОВА МАХБУБАХОН УЛУГБЕКОВНА

**КОМОРБИД КАСАЛЛИКЛАР РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК
СИНДРОМНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

АНДИЖОН – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим фан ва инновациялар хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib546 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Тулабоева Гавхар Миракбаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Салохиддинов Одилжон Салохиддинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ташкенбаева Элеонора Негматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институтини

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «28» XII соат 15⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50, e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (4072 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел.: (+998) 74-223-94-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «14» XII да тарқатилди.
(2024 йил «14.12» даги 26 - сонли почта жўнатмалари протоколи реестри).



Ш.К.Юсупова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
фанлари доктори, доцент

Г.У.Назарова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
фанлари номзоди, доцент

З.С.Салохиддинов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ва 2-тоифа диабет бутун дунёда энг кенг тарқалган касалликлардан бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, "...йилига 17,9 миллион киши юрак-қон томир касалликларидан вафот этади, бу дунёдаги барча ўлимларнинг 30% ни ташкил қилади ..."¹. 2-тоифа қандли диабет, бутун дунё олимлари ва шифокорларининг барча саъй-ҳаракатларига ва самарали даволаш усуллари тадқиқ қилиш ва ишлаб чиқиш учун катта молиявий харажатларга қарамай, якуний ечимга эга бўлмаган долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Хужайрадаги инсулин таъсирининг молекуляр механизмлари кўплаб тадқиқотларда кўрсатилган. Бу жараёнда молекуляр генетиканинг ривожланиши ва табиий инсулин (сенситайзерлар), глюкагонга ўхшаш пептид-1 агонистлари ва ингибиторларига сезгирликни ошириш воситаси сифатида янги дори воситаларининг пайдо бўлишида асосий рол ўйнайди. Шу билан бирга, ҳатто 2-тоифа қандли диабет яширин шакллари ҳам инсулин резистентликнинг патогенезига таъсир қилиши мумкин. Шунинг учун 2-тоифа қандли диабетга қарши курашнинг устувор вазифалари ушбу касалликнинг энг муҳим предикторларидан бири бўлган метаболик синдромни (MetС) ўз вақтида аниқлашни ўз ичига олади. MetСнинг даволаш стандартларини ишлаб чиқиш ва профилактик аралашув технологияларини оптималлаштириш ушбу синдром асоратларини, шунингдек, ундан ва 2-тоифа қандли диабетдан келиб чиқадиган ижтимоий ва иқтисодий зарарни камайтиради.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, юрак-қон томир касалликларига эрта ташхис қўйишни такомиллаштириш орқали асоратларни камайтиришга қаратилган кенг кўламли чора-тадбирларни амалга оширишга қаратилган қатор вазифаларни қўймоқда. Бу йўналишда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича қатор вазифалар белгиланди: "...мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, эрта ташхис қўйишнинг юқори технологияли усуллари жорий этиш ва касалликларни даволаш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш ..."². Бу вазифаларни амалга оширишда коморбид касалликлар ва айниқса, гиперкортизолемиа билан боғлиқ касалликлар диагностикасини такомиллаштириш, шунингдек, ногиронлик сабаблари ва салбий оқибатларни камайтириш бўйича тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги "2022-2026 йилларда янги

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. 2022

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон.

Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон қарорларида белгиланган вазифаларни бажаришга маълум даражада хизмат қилмоқда ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг “Юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4063-сон Фармони. 2018-йил 18-декабр, Ўзбекистон Президентининг 2017-йил 20-июндаги “2020–2025-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сон қарори ва бошқа меъёрий ҳужжатларда.

Тадқиқотнинг республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида ВИ “Тиббиёт ва фармакология” йўналиши бўйича олиб борилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда бир қатор касалликларнинг ривожланишида муҳим рол ўйнайдиган инсулин резистентлик синдромига катта эътибор қаратилмоқда. Сўнгги ўн йилликларда пандемияга айланган 2-тоифа қандли диабетнинг асосида инсулин резистентлик ётади. Бутун дунёда 2-тоифа қандли диабетнинг (ҚД-2) тарқалишининг кенг тарқалганлиги ва тез-тез ўсиб бориши, ушбу касалликнинг патогенези ҳақидаги мавжуд назарияларга қарамай, тадқиқотчиларни сурункали гипергликемия ривожланиши ва қўллаб-қувватланишида янги омилларни излашга ва уларнинг сабабларини аниқлашга мажбур қилади. Ҳозирги вақтда ушбу патогенетик омиллардан бири эндоген глюкокортикоидлар ва хусусан, кортизолдир. Яқинда 2-тоифа қандли диабетнинг патогенези концепцияси таклиф қилинди, унда турли хил клиник ва экспериментал маълумотларни ушбу касалликнинг барча кузатилган клиник кўринишларини тушунтирувчи ягона патогенетик схемага бирлаштириш мумкин эди. Ушбу концепциядаги асосий алоқа кортизолдир. Унга кўра, 2-тоифа қандли диабет ривожланишининг асосий механизми организмга талабнинг ортиши (ўткир ва сурункали стресс, балоғатга етишиш, кўп ҳомиладорлик ва туғиш ва бошқалар) туфайли эндоген кортизолнинг ортиқча ва/ёки етарли даражада секрециясидир. 2-тоифа қандли диабетнинг нозологик бирлик сифатида шаклланиши, у ёки бу тарзда кортизол иштирок этадиган бир нечта патологик жараёнларнинг шаклланиши ва давом етиши билан боғлиқ. 2-тоифа қандли диабетнинг нозологик бирлик сифатида шаклланиши, у ёки бу тарзда кортизол иштирок этадиган бир нечта патологик жараёнларнинг шаклланиши ва давом етиши билан боғлиқ. Сўнгги йигирма йил ичида тадқиқотчиларнинг метаболик синдромга (МетС) қизиқиши ва ушбу синдромда артериал гипертензия кечиши ва даволаш хусусиятларига сезиларли даражада ошди. Бу МетС билан юқори юрак-қон томир хавфи мавжудлиги ва артериал гипертензиянинг янада оғир кечиши кузатилиши билан изоҳланади. МетС билан оғриган беморларнинг ўлим

даражаси ушбу синдромсиз одамларга қараганда 20-25 барабар юқори. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, MetC тарқалиши пандемияга ўхшайди. Баъзи популяцияларда MetC частотаси 35-40% га этади.

Бу тенденциялар Республикамизда ҳам учрайди. Айни пайтда Ўзбекистонда 2-тоифа қандли диабет билан оғир ва баъзан ўлимга олиб келадиган асоратларни ривожланиш тенденциясига эга беморлар сони сезиларли даражада ошган. Ўзбекистонда аҳолининг турли тоифалари ўртасида 2-тоифа қандли диабетнинг тарқалиши 1,9-3,5% ташкил этади (Исмоилов С.И., 2021 й.), 110 мингдан ортиқ бемор диспансер кузатувида, ҳар йили 3000 га яқин бемор диабетик ретинопатия туфайли кўриш қобилиятини йўқотади. Бундай маълумотлар ва 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморлар сонининг янада кўпайиши прогнози, ушбу касалликнинг патогенезининг сабаблари ва хусусиятларини аниқ тушунишнинг йўқлиги муносабати билан ушбу касаллик муаммосини янги ностандарт ҳал қилиш усуллари топишга шошилиш эҳтиёж бор.

Бу йўналишда Ўзбекистонда сурункали юқумли бўлмаган касалликлар (СЮБК) ва хусусан, юрак-қон томир касалликларининг этиологияси ва патогенезини ўрганиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилди. Биринчи тадқиқотлар ЮҚТК детерминантларини ва хусусан, гиперурикемияни ўрганишни ўз ичига олиши керак (Турсунов С.Ю., 1982). Фарғона водийсида СЮБК ва фармакоэпидемиологиянинг асосий башорат қилувчи омилларини ўрганиш бўйича катта тадқиқотлар олиб борилди (Мамасолиев Н.С., 1990, 2009, 2023; Мамасолиев Н.С., Мирсайдуллаев М.М., 2022). Ушбу популяция тадқиқотлари глюкозага толерантликнинг бузилишининг (ГТБ) ЮҚТК шаклланишидаги ролини исботлади (Каюмов У.К., 2005). Патогенез ва нейрогуморал дисрегуляцияда симпатoadренал тизимнинг роли кўрсатилган (Хужамбердиев М.А., Ўзбекова Н.Р., 2020 й.). Ўсмир қизларда қон босими ва тана вазнининг ҳолатининг хусусиятлари аниқланди (Нарзиқулова С.П., 2008). Бухорода олиб борилган тадқиқотлар сурункали пиелонефрит ва аҳоли орасида ЮҚТК учун хавф омилли сифатида MetCнинг аҳамиятини кўрсатди (Аслонова И.Ж., 2010; Бадриддинова М.Н., 2022). Шу билан бирга, ОИВ билан касалланган беморларда ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОҚ) хавфи омилларининг тарқалиши кўрсатилган (Салоҳиддинов З.С., 2014). Ўзбекистоннинг кескин континентал иқлими шароитида ЮИК клиник кечиш хусусиятлари (Турсунов Х.Х., 2008) ва қурғоқчил зонадаги MetC асосий компонентларининг тоифалари аниқланган (Қаландарова У.А., 2021). Кейинги йилларда 2-тоифа қандли диабет билан касалланганлар сони ортиб бормоқда (Алиханова Н.М., 2018; Алиева А.В., 2023). Даволашнинг янги усуллари излаш ишлари олиб борилмоқда. Хусусан, семизлик билан оғриган беморларда бариатрик жарроҳлик НАЁЖК кечишини яхшилаш ёки уни бартараф етиш, ортиқча вазн, глюкоза ва триглицеридларни камайтиришга олиб келиши мумкинлиги кўрсатилган (Шагазатова Б.Н., Раҳимова С.Н., 2023; Адилова Н.Ш., Шагазатова Б.Н., 2023).

Афсуски, 2-тоифа қандли диабетнинг этиологиясида ҳанузгача ҳал қилинмаган муаммолар мавжуд. Нозологик бирлик - қандли диабет - "метаболик касалликлар" гуруҳини изоляция қилиш касалликнинг пайдо бўлиши учун масъул бўлган ҳар қандай этиологик омилни аниқ аниқлашга имкон бермайди. Ҳозирги вақтда 2-тоифа қандли диабет ривожланишининг ягона концепцияси иккита асосий патофизиологик нуқсонларнинг мавжудлигига асосланган: инсулин резистентлик (ИР) ва ошқозон ости беzi β -ҳужайралари дисфункцияси.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги.

Диссертация иши Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг 011100158-сонли "Ички аъзолар касалликларини ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усулларини излаш" илмий-тадқиқот режаси доирасида амалга оширилди. Профилактиканинг оқилона усуллари."

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдром ва глюкокортикоид алмашинуви бузилишларининг биргаликдаги касалликларнинг асосий хавф омилларини шакллантиришдаги ролини ўрганишдир.

Тадқиқотнинг мақсадлари:

гиперкортизолемиянинг кўшма касалликлар учун хавф омилларини шакллантиришдаги аҳамиятини ўрганиш;

кортизол даражасининг ошиши билан юзага келадиган 2-тоифа қандли диабет ва метаболик синдромда метаболик параметрлар ва гормонал тизимнинг ҳолатини баҳолаш;

метаболизмнинг асосий кўрсаткичлари ва гормонал метаболизмнинг эндоген кортизол даражаси билан боғлиқлигини ўрганиш;

ципрогептадинни қўллаш пайтида индивидуал метаболик кўрсаткичлар ҳолатини таҳлил қилиш;

Тадқиқот объекти: экспериментал ўрганишда оғирлиги 16 дан 2000 г гача бўлган 2700 жинсий етук монгрел қуёнларини ва клиник тадқиқотда 53та 2-тоифа қандли диабет ва 23 метаболик синдромли бемор текширилди.

Тадқиқотнинг предмети: сўровнома маълумотлари, антропометрия, веноз ва капилляр қон, функционал ва биокимёвий тадқиқотлар маълумотлари.

Тадқиқот усуллари: экспериментал ва клиник текшириш, лаборатория, инструментал тадқиқотлар ва статистик таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

экспириментал тадқиқотлар гиперкортизолемиянинг коморбид касалликларнинг асосий прогнозларини шакллантиришда патогенетик ролини исботлади;

кортизол даражаси ва метаболик синдромнинг асосий компонентлари ўртасида алоқа ўрнатилди;

биринчи марта эрталаб ва кечқурун кортизол даражасининг нисбати 2-тоифа қандли диабетга қараганда глюкозага толерантликни бузилиши билан кўпроқ боғлиқ эканлиги кўрсатилди;

ципрогептадинни метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларини камайтириш учун дори сифатида қўллаш оқланади.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

чегара деб ҳисобланиши мумкин бўлган кортизол даражалари аниқланди ва бундай қийматларга эришилганда ципрогептадинни қўллаш мақсадга мувофиқлигини аниқлаш мумкин;

диссертация ишини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш метаболик синдром ва гиперкортизолемиянинг асосий таркибий қисмларини эрта аниқлаш имконини беради, бу эса ўз навбатида MetC ва 2-тоифа қандли диабетда инсулин резистентликни далилларга асосланган даволаш ва олдини олиш имконини беради;

Ушбу диссертациянинг хулосалари ва тавсияларини қўллаш коморбид касалликларнинг ривожланиш хавфини камайтиради ва агар улар мавжуд бўлса, даволанишни оптималлаштиради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган ёндашувлар ва усулларнинг тўғрилиги, назарий маълумотларнинг олинган натижаларга мувофиқлиги, тадқиқотнинг методологик аниқлиги ва этарлилиги, статистик тадқиқот усулларидан фойдаланган ҳолда қайта ишланиши, шунингдек натижаларни таққослаш билан асосланади. халқаро ва маҳаллий тажриба асосида олинган, ваколатли ташкилотлар томонидан олинган маълумотларни тасдиқлаш.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти инсулин қаршилиги ва гиперкортизолемия билан оғриган беморларда коморбид касалликларнинг шаклланишида гиперкортизолемиянинг аҳамиятини асослашдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти метаболик синдромли беморларда қўшма касалликларни эрта ташхислаш ва прогнозлаш ёндашувларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қўшма касалликларни эрта аниқлаш ва башорат қилиш учун олинган илмий натижаларга асосланиб, қуйидаги натижаларга эришилди:

Биринчи илмий янгилик: ўтказилган илмий тадқиқотда инсулин қаршилиги метаболик синдромнинг асосий компонентларига нисбатан муҳим ҳавф омили эканлиги исботлангани билан изоҳланган. Илмий янгилик аҳамияти: метаболик синдромнинг асосий компонентлари кейинги патогенези инсулин резистентликнинг асослари 2-тоифа қандли диабет ва контенинтал касалликлар учун хавф изоҳланган. Илмий янгиликни амалиётга жорий қилиниши: метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент Тиббиёт Академияси, Урганч филиаллари клиникасининг 2023 йил 5 январь Но 1-И &-10 сонли ҳамда Бухоро шаҳар 1-

оилавий поликлиникасининг 2022 йил 13 январ Но 01/5 Сонли Буйруклари Билан Амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликни ижтимоий аҳамияти қуйидагилардан иборат: метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларининг ишлаб чиқарилган мезонларини амалиётга жорий этиш коморбид касалликлар ҳосил қилувчи ҳавфини камайтиришга ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий ёрдам қуйидагилардан иборат: эрта ташҳис қўйиш метаболик синдром касаллигига ва унинг ривожланишини аниқлашга олиб келади, бу эса ҳар бирни даволаш ҳаражатларини йилига 1.300.000 сўм миқдорида камайтириб берган. Ҳулоса: Турли тоифадаги гипергликемия ва гликемик коэффицентни метаболик синдроми ва юрак қон-томир касалликларидаги роли тўғрисида янги илмий маълумотлар олинган ва уларга мос ҳолда ҳавф соғлиқни сақлаш ва даволаш амалиётга жорий этилган. ҳар бир беморга йилига 1.300.000 сўм миқдорида моддий ҳаражатларни камайтириб берган.

Иккинчи илмий янгилик. Юрак қон-томир касалликлари учун асосий ҳавф динамикаси даражасининг метаболик синдроми таркибий ҳолатига боғлиқлиги аниқланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: гипергликемик коэффицентнинг юқори қийматлари симптоадренал системанинг гиперактивлигини акс эттиради, постгликемик коэффицентнинг юқори даражалари эса - вагоинсуляр тизимнинг гиперактивлигини пайдо қилади. Ушбу маълумотлар гликемик эгри чизикнинг турли босқичлари ҳолида даволаш режимини илмий жиҳатдан аниқлашга имкон беради. Ушбу маълумотлар гликемик эгри чизикнинг бузилишларини турли босқичларида даволаш тактикасини илмий жиҳатдан аниқлашга имкон беради. Илмий янгилик амалиётга жорий қилиниши: метаболик синдром ҳавф гуруҳларини клиник текширувларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент Тиббиёт Академияси ва Урганч филиаллари клиникасининг 2023 йил 5 январдаги Но. 1-И &-10 сонли ҳамда Бухоро шаҳар 1-оилавий поликлиникасининг 2022 йил 13 январдаги 01/5 сонли буйруклари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий авфзалликлари қуйидагилардан иборат: гликемик эгри чизикнинг турли босқичлари патологиясини даволашга табақалаштирилган вақтинчалик ногиронлик кунлари ва беморнинг шифокорга ташрифлари сони камайишига, натижада ҳаёт сифатини яхшилашга имкон беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий ёрдами қуйидагилардан иборат: эрта ташҳис қўйиш метаболик синдром касаллиги ва унинг ривожланишини аниқлашга олиб келади, бу эса даволаш ҳаражатларини йилига 1.300.000 сўм миқдорида камайтириб берган. Вақтинчалик ногиронлик муддатини 7 кунга кўчириш бу пулга 1.137.500 сўм қўшишни беради. Ҳулоса: гликемик эгри чизикнинг турли фазалари метаболик синдромни даволашга табақалаштирилган соғлиқ сифатини яхшилаш ва кучли кучайишини олиш мумкин, бу эса 1 беморни даволаш учун 1.300.000 сўм ва яна, 7 кун давом этиши мумкин бўлган вақтинчалик ногиронликдан олинган зарар 1.137.500 сўм миқдорида моддий ҳаражатларни камайтириб берган.

Учинчи илмий янгилик: метаболик синдромнинг клиник ва лаборатория табақаланиши тизимига коморбид касалликлар ва гипергликемиянинг турли тоифаларини киритиш мақсадга мувофиқлиги исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: илмий янгиликнинг аҳамияти шундаки, илк бор метаболик синдром хавфини баҳолашда ва ушбу синдромни даволаш дастурини тайёрлашда гипергликемиянинг турли тоифалари ва гликемик коэффицентларни киритиш коморбид касалликлар ва метаболик синдром хавф даражасини атрофлича аниқлаш имконини беради. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: метаболик синдром хавф омилларининг клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси Ургенч филиали клиникасининг 2023 йил 5 январдаги №1-И & -10 сонли ҳамда Бухоро шаҳар 1-оилавий поликлиникасининг 2022 йил 13 январдаги №01/5 сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: мультифакториал клиник ва лаборатория ташхисот усули метаболик синдромни ҳам, у билан боғлиқ касалликларни ҳам башорат қилиш имконини беради ва юқоридаги ҳолатларни ўз вақтида ташхислаш, адекват даволаш ва олдини олиш имконини беради. Натижада, бир вақтнинг ўзида бир нечта касалликларнинг кечишини барқарорлаштириш мумкин, бу эса ҳаёт сифатини яхшилашга, беморларга касбий фаолиятига қайтиш ва метаболик синдром билан боғлиқ бўлган касалликларнинг ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гликемик эгри чизиқнинг симпатоадренал фазаси бузилишларини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш вагоинсуляр фаза бузилишларининг ривожланишига тўсқинлик қилади ва натижада 2-тоифа қандли диабет шаклланишининг олди олинади. Тана вазнини ўз вақтида нормаллаштириш семизликни, 2-тоифа қандли диабет ва юрак қон-томир касалликларининг олдини олиш имконини беради. Хулоса: кўп факторли хавфни баҳолашга гликемиянинг турли тоифалари ва коэффицентларини киритиш метаболик синдромнинг клиник ва лаборатория табақаланишини оптималлаштириш имконини беради. Бу ўз навбатида, юрак қон-томир касалликларининг олдини олиш орқали метаболик синдромнинг кучайиши, коморбид касалликларнинг пайдо бўлиши хавфини камайтириш, шунингдек даволаш харажатларини камайтириш ва режалаштирилган моддий харажатларнинг олдини олиш имконини беради.

Тўртинчи илмий янгилик: илк бор гипергликемиянинг турли тоифалари ва коэффицентларини ўз ичига олган клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг бошланғич қийматлари асосида метаболик синдромнинг хавф стратификациясини оптималлаштириш имконини берувчи рақамли дастур ишлаб чиқилди. Илмий янгиликнинг аҳамияти: Ушбу тадқиқотда ишлаб чиқилган метаболик синдром учун рақамли хавф табақалаш дастури қисқа вақт ичида ушбу синдромнинг оғирлигини баҳолаш, унинг хавф

даражасини аниқлаш ва маълум бир бемор учун индивидуал даволаш ва профилактика режасини ишлаб чиқиш имконини беради. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: метаболик синдром хавф омилларининг клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси Ургенч филиали клиникасининг 2023 йил 5 январдаги №1-И &-10 сонли ҳамда Бухоро шаҳар 1-оилавий поликлиникасининг 2022 йил 13 январдаги №01/5 сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Метаболик синдромнинг рақамли хавф табақалаш дастуридан амалиётда фойдаланиш юқори хавфли гуруҳларни ўз вақтида аниқлаш, ушбу синдромнинг асосий таркибий қисмларини илмий асосланган даволаш ва олдини олиш, шунингдек, юрак қон-томир касалликларининг шаклланишини башорат қилиш имконини беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Ишлаб чиқилган дастур компьютер, планшет ва смартфонда қўлланилиши мумкин, у бир неча дақиқада метаболик синдромнинг хавф даражасини ва прогнозини аниқлаш имконини беради. Ушбу дастурдан фойдаланиш шифокорнинг беморнинг аҳволини аниқлаш ва мониторинг қилиш вақтини тежайди, бу эса ҳар 100 беморга 277.778 сўм миқдорида қўшимча иқтисодий самара олиш имконини беради. Хулоса: метаболик синдром учун хавфни рақамли стратификация қилиш дастури хавфни ташхислаш, даволаш тактикасини аниқлаш ва метаболик синдром, шунингдек, юрак қон-томир касалликларининг олдини олиш учун инновацион воситадир. Ушбу дастурдан амалиётда фойдаланиш ҳаёт сифатини яхшилаш ва беморни тўлиқ фаолиятга қайтариш орқали ижтимоий самара беради. Даволаш-профилактика учун моддий харажатларни камайтириш, шунингдек, даволаниш вақтини қисқартириш ва шифокор вақтини тежаш ҳисобига минимал иқтисодий самара 1 302 778 сўмни ташкил этади. Бу миқдор метаболик синдром билан бирга келадиган юрак қон-томир касалликлари мавжудлигига қараб ошади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий анжуманларда, улардан 2 таси халқаро, 6 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 112 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертациянинг тузилиши ва мазмуни ёритилган. Ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги исботланган. Тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари шакллантирилади. Тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Диссертациянинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган. Олинган натижаларнинг ишончлилиги исботланган. Шу билан бирга, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, ишларни синовдан ўтказиш натижалари ва тадқиқот натижаларини нашр этиш тўғрисидаги маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациянинг **«Коморбид касалликларнинг шаклланишида метаболик синдром ва гиперкортизолемиянинг роли ҳақидаги замонавий ғоялар (адабиёт шарҳи)»** номли биринчи бобида метаболик синдромнинг (MetС) тарқалиши, MetСнинг патогенетик хусусиятлари, ушбу синдромнинг асосий таркибий қисмларининг ўзаро боғлиқлиги ва коморбид касалликларнинг шаклланишида кортизолнинг ролига бағишланган жаҳон адабиёти таҳлил қилинади.

Диссертациянинг **«Клиник материал ва тадқиқот усуллари**нинг **хусусиятлари»** номли иккинчи бобида экспериментал, клиник объектлар ва тадқиқот усуллари, шунингдек маълумотларни таҳлил қилишнинг амалий статистик усуллари тавсифланган. Тадқиқот икки қисмдан иборат: экспериментал ва клиник. Тадқиқотнинг экспериментал қисми 2000 дан 2700 граммгача бўлган жинсий етук мондрел қуёнларида ўтказилди. Тадқиқотда MetСни моделлаштириш усули ишлатилган (Ҳ.Я.Каримов ва бошқ., 2005). Жисмоний ҳаракатсизлик учун шароит яратиш мақсадида қуёнлар жуда чекланган ҳаракатлар қилишларига имкон берадиган махсус, тор қафасларда сақланган. Кристалли холестерин қуёнларнинг рационига 250 мг/кг тана вазнига, шунингдек янги тайёрланган 5% сахароза эритмасига қўшилди. Қуёнларнинг вазни ортиши сабабли, уларни ҳар 15 кунда тортилган. Тадқиқот бошида инсулин 100 г тана вазнига 0,1 бирлик дозада киритилди. Кейин вазн ортишини ҳисобга олган ҳолда, ва холестерин ва инсулин дозаларига тузатишлар киритилди. Тажриба 60 кун давом этди.

Тадқиқотнинг клиник қисми метаболик синдромли 76 бемор ўртасида ўтказилди (53та 2-тоифа қандли диабет билан касалланган бемор ва MetС билан оғриган 23 бемор). Биокимёвий ва гормонал тадқиқотлар глюкоза, гликозилган гемоглобин, липидлар, иммунореактив инсулин, кортизол, АКТГ, қалқонсимон беги гормонлари (Т3, Т4, тироксин) ўрганилган. MetС компонентларини баҳолаш IDF (2005) мезонларига мувофиқ амалга оширилди. Қон босими, антропометрия ва ЭКГ ўрганилди. Инсулин қаршилиги (инсулинрезистентлик) ҳолати НОМА-ИР индекси ёрдамида қуйидаги формула бўйича аниқланди: оч қоринга инсулин (мкБир/мл/мл) х оч қоринга глюкоза (ммол/л)/22,5. НОМЕ-ИР индексининг 2,7 бирликдан ортиқ қийматлари билан инсулин қаршилиги аниқланди.

Диссертациянинг «Қуёнларда метаболик синдромни моделлаштиришда кортизол, гликемия, С-пептид ва тана вазнини баҳолаш» номли учинчи бобида экспериментал тадқиқотлар натижаларини тақдим этилган. Экспериментал МетС моделидан фойдаланиб, инсулин қаршилиги натижасида гиперкортизолемиа ривожланиши мумкинлиги аниқланди (1-жадвал). Шу билан бирга, метаболик синдромнинг артериал гипертензия, дислипидемиа, ортиқча тана вазни ва инсулин қаршилиги каби таркибий қисмлари ҳам экспериментал МетС да тез содир бўлиши аниқланган. Моделлаштириш жараёнижа бир қатор таъсир қилиш омилларини (жисмоний ҳаракатсизлик, гиперхолестеролемиа ва юқори углеводли диеталар, шунингдек инсулин) қўлланилганлигини ҳисобга олган ҳолда, асосий хавф омилни аниқлаш имконияти бўлмагандаги. Бирок, инсон муҳитида МетС шаклланиши омиллар мажмуаси иштирокида ва қоида тариқасида уларнинг комбинацияси билан давом этади. Ушбу натижалардан келиб чиқадиган асосий хулоса шундаки, кортизол миқдори диетанинг бузилиши ва жисмоний фаолликнинг пасайиши билан боғлиқ.

Кейинчалик тана вазнининг динамикаси, глюкоза ва С-пептид ўрганилди. Экспериментал гуруҳдаги кузатув даврида қуёнларнинг вазни 388 граммга ошгани аниқланди. Назорат гуруҳида тана вазнининг бироз ўсиши ҳам кузатилди, аммо бу ўзгаришлар аҳамиятли эмас эди. Қонда глюкоза ва С-реактив оксил даражасини ўрганишда шунга ўхшаш маълумотлар олинган. Шундай қилиб, экспериментал гуруҳдаги қон глюкоза миқдори 76% га ошди. Шу билан бирга, назорат гуруҳида глюкозанинг сезиларли ўсиши кузатилмади. Назорат гуруҳидаги глюкозанинг кичик ва статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ўсишини биз тана вазнига нисбатан ишлатган далиллар билан изоҳлашимиз мумкин. Эҳтимол, бундай кўрсаткичлар қуёнлар учун ғайриоддий бўлиб, маълум даражада, улар тадқиқот даврида бўлган стрессли вазият ҳам таъсир қилган бўлиши мумкин.

1-жадвал.

МетС моделлаштирилиш пайтида ўртача кортизол даражаларининг динамикаси (нмоль/л)

Иш босқичлари работы	Кортизол 1чи кун		Кортизол 60чи кун	
	Тажриба	Назорат	Тажриба	Назорат
n	10	6	10	6
Ўртача	59,406	59,167	67,232 *	60,223
SD	0,8165	0,7528	0,5238	0,4528
RSD	0,01384	0,01272	0,007790	0,007519
SEM	0,2582	0,3073	0,1656	0,1849

Олинган маълумотларга кўра, С-пептид даражаси глюкоза каби ошди. Бу ерда ўсиш 83% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида С-пептид даражаси деярли ўзгармади. Маълумки, С-пептид эндоген инсулин секрецияси

ҳолатини кўрсатади. Ушбу тест соғлом одамларда ҳам, қандли диабетга чалинган беморларда, шу жумладан экзоген инсулин қабул қилганларда ҳам эндоген инсулин секрецияси ҳолатини баҳолаш имконини беради. Экспериментал гуруҳ қуёнларида ушбу кўрсаткичнинг ўсишини гиперинсулинемия ривожланишининг кўрсаткичи деб ҳисоблаш мумкин. Олинган маълумотларга асосланиб, кўриб чиқилган хавф омиллари (жисмоний ҳаракатсизлик, холестерин ва сахароза билан бойитилган гиперкалорик парҳез, уни йўқ қилиш учун инсулин буюрилган) қисқа вақт ичида инсулин қаршилиги ва гиперинсулинемияга олиб келиши мумкин деб тахмин қилиш мумкин.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари ва эндоген кортизол ўртасидаги муносабатни баҳолаш**» номли тўртинчи бобида 2-тоифа қандли диабет ва метаболик синдромли беморларда метаболик ва гормонал тизим кўрсаткичларининг ҳолатини ва уларнинг эндоген кортизол даражаси билан боғлиқлигини баҳолаш. Тадқиқот дастурига мувофиқ, 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда кортизол даражасининг асосий метаболик параметрлар билан боғлиқлиги ўрганилди. Маълум бўлишича, 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда кортизолнинг ўртача даражаси ГТБ билан касалланганларга қараганда 3,3 баравар юқори. Шунини таъкидлаш керакки, аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди.

Жадвал 2.

2-тоифа қандли диабет ва ГТБ билан касалланган аёллар ва эркакларда кортизолнинг ўртача даражаси (нмоль/л)

Жинси	2-тоифа ҚД n=53		ГТБ n=23		Хаммаси n=76	
	М	± m	М	± m	М	± m
Аёллар	548,29	17,7	114,53*	4,6	424,36	24,7
Эркаклар	524,72	24,1	201,80*	5,5	377,94	24,2
Жами	539,45	20,3	163,01*	6,7	403,93*	24,6

Шу билан бирга, эркаклар ва аёллар орасида ГТБ гуруҳидаги кортизол даражаси 2-тоифа қандли диабетга чалинганларга қараганда анча паст эди. Турли ёш гуруҳларида кортизол таркибини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, гиперкортизолемиа 50-59 ёшдагиларда 40-49 ёшдагиларга нисбатан кўпроқ учраган (27,52% ва 19,9%). Бироқ, иккала ёш гуруҳида ҳам ГТБ билан оғриган одамларда қондаги кортизол миқдори 2-тоифа қандли диабет билан касалланганларга қараганда анча паст эди (163,01±20,3) ва 539,45±6,7).

Ушбу тадқиқотда MetC нинг бошқа компонентлари ҳам ўрганилган (артериал гипертензия, дислипидемиа, абдоминал семизлик). Жуда кутилмаган факт аниқланди – артериал гипертензия (АГ) билан оғриган

одамларда кортизол даражаси нормал қон босими бўлган одамлардаги кортизол даражасидан деярли фарқ қилмади. Шу билан бирга, 2-тоифа қандли диабет билан оғриган одамларда артериал гипертензияда кортизол даражаси бироз пастроқ, ГТБ да эса нормал қон босими бўлган одамларга қараганда бир оз юқори бўлган.

Абдоминал семизликда (АС) кортизол даражаси АС бўлмаган одамларга қараганда 1,6 баравар юқори эди. Ушбу факт кортизол даражаси ва АС ўртасида аниқ боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади. Шунини таъкидлаш керакки, 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларнинг ҳеч бирида бел атрофи нормал бўлмаган. Қандли диабет гипертриглицеридемия (ГТГ) билан тавсифланганлигини ҳисобга олиб, 2-тоифа қандли диабет ва ГТБ ГТГ билан оғриган одамларда кортизолнинг ўртача даражаси ўрганилди. Олинган маълумотларга кўра, ГТГ да кортизол даражаси нормал триглицерид даражасига қараганда бир оз юқори. Бироқ, аниқланган фарқлар ишончли эмас эди. Шундай қилиб, юқоридаги маълумотлар қондаги кортизол даражаси маълум метаболик параметрлар, шунингдек, ёш ва жинс билан боғлиқлигини кўрсатади. Бироқ, аниқланган баъзи фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари ва эндоген кортизол ўртасидаги муносабатни баҳолаш**» номли бешинчи бобда 14 кун давомида метаболик ўзгаришларни тузатишда ципрогептадиннинг самарадорлиги таҳлил қилинди. Ишнинг бу қисми “синов” тадқиқотининг характериға эға эди, чунки ципрогептадин илгари 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларға буюрилмаган ва кейинги тадқиқотларға тўсқинлик қилиши мумкин бўлган ножўя таъсирлардан эҳтиёт бўлиш муҳим эди.

Жадвал 3.

Даволашдан олдин ва кейин ўртача кортизол даражасининг (нмол/л) ва АКТГ (нг/л) ишонч чегаралари.

Кўрсаткич	Кортизол		АКТГ	
	Даволашдан илгари	14 кундан сўнг	Даволашдан илгари	14 кундан сўнг
M	579,71	207,79*	33,54	33,23
SD	26,15	19,53	10,05	5,07
M+DI	750,44	253,82	39,29	37,65
DI (95)	171,92	46,07	7,32	4,11
M-DI	407,06	161,11	26,28	29,01
Z	2,67	p=0,008		
T	2,66	p=0,008		

Шу билан бирга, қандли диабет ва ГТБда кортизол ва бошқа метаболик параметрлар учун ципрогептадин препаратини ўрганиш бўйича тадқиқот ўтказилди. Дастлаб, 14 кунлик ципрогептадин терапияси пайтида кортизол даражасининг динамикаси кўриб чиқилди.

Даволанишдан олдин ва даволанишнинг 14-кунида ўртача кортизол даражасининг ишонч чегаралари 3-жадвалда келтирилган. Маълум бўлишича, даволанишнинг 14 кунида кортизол даражасининг бошланғич даражасига нисбатан сезиларли пасайиши кузатилган. Фарқлар белгилар (Z) ва Вилкокксон (T) мезонларини қўллаш натижалари асосида олинган.

Ушбу фактлар 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда ципрогептадин кортизол даражасини пасайтириши мумкин деган тахминни тасдиқлади. Гиперкортизолемиа метаболизм тезлигини ёмонлаштириши мумкинлигини ҳисобга олиб, биз кортизол даражасининг пасайиши метаболик касалликларнинг пасайиши билан бирга бўлиши мумкин деб тахмин қилдик. Шунинг учун ципрогептадин билан 14 кунлик даволаш пайтида гликемик даражалар таҳлил қилинди. 4 чи жадвал кун давомида турли соатларда глюкоза даражасининг динамикасини ўрганиш натижаларини тақдим этади. Маълум бўлишича, ципрогептадинни 14 кунлик юборишдан кейинги кун давомида барча ўлчов нуқталарида гликемик даражалар пасайган.

Бундан ташқари, ципрогептадин билан даволаш натижалари қуйидаги гликемия тоифаларига нисбатан таҳлил қилинди: очлик гликемияси, овқатдан кейин гликемия ва ўртача кунлик гликемия. Даволаш бошланишидан олдин ва терапиянинг 14-кунида овқатдан кейин ва ўртача кунлик ўртача очлик глюкоза даражасининг ишонч чегаралари 5-жадвалда келтирилган. Дастлабки иккита кўрсаткич учун даволанишнинг 14-кунида кўрсаткичларнинг бошланғич даражасига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши кузатилди. Фарқлар белгилар (Z) ва Вилкокксон (T) мезонларини қўллаш натижалари асосида олинган.

Жадвал 4.

Даволашдан олдин ва кейин ўртача глюкоза даражасининг ишонч чегаралари (ммол/л).

Кўрсаткич	Даволашдан олдин					Даволашдан кейин				
	7	10	13	17	21	7	10	13	17	21
Соат нечада										
M	9,14	12,3	9,42	10,3	10,3	6,82	8,96	8,27	8,64	8,59
SD	2,08	3,64	2,63	3,9	2,89	1,43	2,7	3,18	2,48	1,87
DI (95)	1,36	2,38	1,72	2,55	1,89	0,94	1,76	2,08	1,84	1,38
M+DI	10,5	14,6	11,1	12,9	12,2	7,76	10,7	10,3	10,5	9,97
M-DI	7,79	9,89	7,71	7,75	8,45	5,89	7,19	6,19	6,8	7,2

Тақдим этилган маълумотлардан келиб чиқадики, 14 кун давомида ципрогептадин терапияси гликемиянинг барча тоифаларининг пасайишига олиб келади. Шу билан бирга, очлик гликемияси ва овқатдан кейин гликемияга нисбатан (Z) ва Вилкокксон (T) белгилари мезонларида сезиларли фарқлар юзага келади.

Жадвал 5.

14 кунлик ципрогептадин терапияси натижасида гликемик даражалар динамикаси (оч қоринга, овқатдан кейин, ўртача кунлик).

Кўрсаткич	Оч қоринга		Постпрандиал		Ўрта кунлик	
	Даволашдан олдин	14 кун	Даволашдан олдин	14 кун	Даволашдан олдин	14 кун
M	9,33	6,71	12,3	8,66	10,4	7,65
SD	2,18	1,35	3,58	2,17	2,35	1,66
DI (95)	1,42	0,88	2,34	1,42	1,53	1,15
M+DI	10,8	7,59	14,7	10,1	12,0	8,79
M-DI	7,91	5,83	9,98	7,24	8,91	6,5
Z			2,47	p=0,013		
T	2,3	p=0,020	2,52	p=0,012		

Қандли диабет компенсациясининг янада барқарор кўрсаткичи гликозириланган гемоглобиндир. Гарчи бу кўрсаткич одатда 2-3 ойдан кейин баҳоланса-да, биз 14 кундан кейин ципрогептадин самарадорлигини таҳлил қилишга ҳаракат қилдик. Даволашдан олдин ва даволанишнинг 14-кунида ўртача гликозириланган гемоглобин даражасининг ишонч чегаралари б-жадвалда келтирилган.

Маълум бўлишича, 14 кунлик даволаниш натижасида гликозириланган гемоглобин даражасининг биров пасайиши кузатилган. Бироқ, аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди. Кўринишидан, бу “синов” тадқиқотидаги кузатувларнинг камлиги ва қисқа кузатув даври билан боғлиқ эди. Шунини таъкидлаш керакки, ушбу даврда ципрогептадиннинг сезиларли ножўя таъсири аниқланмаган.

Даволашдан олдин ва кейин гликозирилланган гемоглобин даражасининг динамикаси.

Кўрсаткич	Даволашдан илгари	14 кундан сўнг
M	8,6	7,8
SD	1,7	1,4
DI (95)	1,1	1,1
M+DI	9,7	8,9
M-DI	7,5	6,6

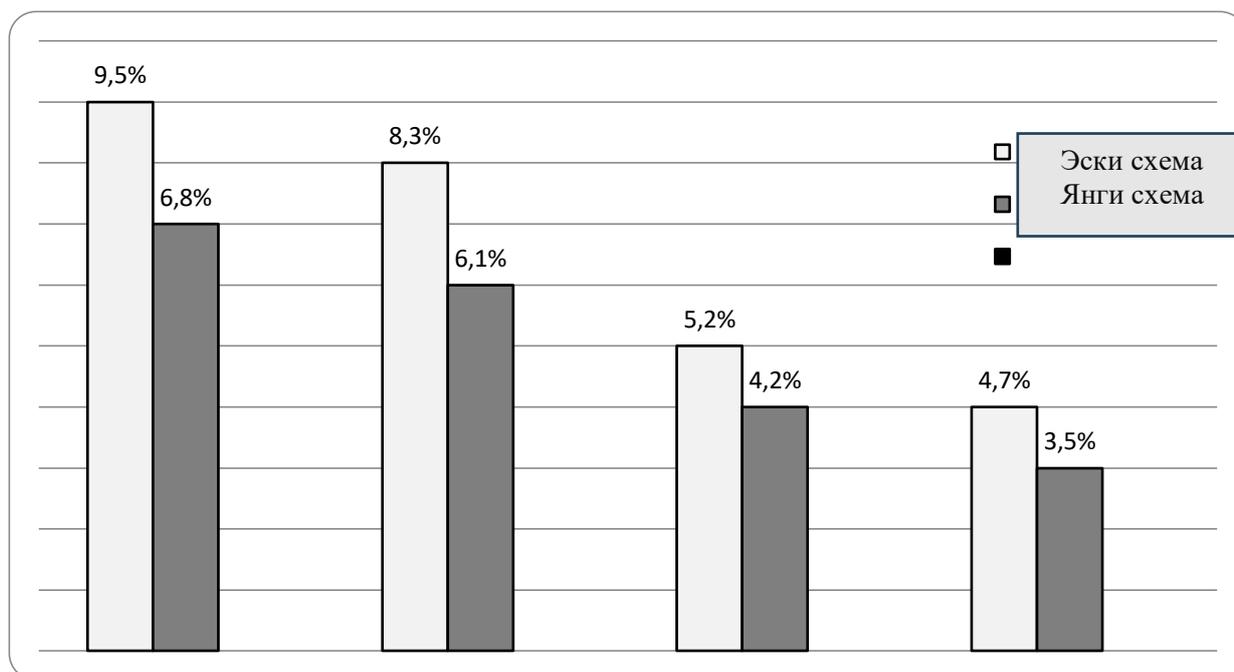
Тадқиқотнинг асосий мақсадларидан бири ципрогептадиннинг эндоген инсулин даражасига таъсирини ва 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда метаболик ва гормонал профилдаги ўзгаришларни ўрганиш эди. Шу муносабат билан ципрогептадин билан даволаш пайтида кортизол ва бошқа баъзи гормонлар даражасининг динамикаси ўрганилди. Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, ципрогептадинни кунлик истеъмол қилишнинг уч ойи давомида углевод алмашинуви кўрсаткичлари дастлабки маълумотларга нисбатан сезиларли даражада ўзгармади, аммо олтинчи ойга келиб кўрсаткичлар даражасининг пасайиши тенденцияси ўзини намоён қила бошлади. Бундай натижалар кутилган эди, чунки агар гликемиянинг пасайиши қондаги кортизол даражасининг мумкин бўлган пасайиши ва натижада кортизолга боғлиқликнинг пасайиши билан боғлиқ бўлса, у ҳолда ципрогептадиннинг антиглюкокортикоид таъсири уни доимий қабул қилинганда фақат 4-5ойда намоён бўла бошлайди.

Ушбу препаратнинг ножўя таъсирини камайтириш учун 2 тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда ципрогептадин қўллаш учун янги рецептлаш режимларини ишлаб чиқиш. 2-тоифа қандли диабетда асосий метаболик параметрларни камайтиришда ципрогептадинни ўрганишнинг ижобий натижалари билан бир қаторда, ушбу препаратни қўллаш бир қатор ножўя таъсирлар (уйқучанлик, қуруқ оғиз, бош айланиши, кўнгил айниш) билан бирга бўлганлигини ҳам таъкидлаш керак. Ушбу ножўя таъсирлар беморларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштирди ва баъзи ҳолларда даволанишни тўхтатишга сабаб бўлди. Тадқиқот бошида ципрогептадин стандарт схема бўйича буюрилган - 1 таблетка (4 мг) кунига 3 мартаба.

Шу билан бирга, айрим беморларда ножўя таъсирлар сақланиб қолди, бу эса препаратни кейинчалик ишлатишга тўсқинлик қилди. Шунинг учун ципрогептадиннинг буюриш схемасини ўзгартириш имконияти ўрганилди. Бунинг учун эрталаб (8^{00}) ва тушдан кейин (16^{00}) кортизол даражасининг кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Маълум бўлишича, эрталаб ўртача кортизол

даражаси диабетик беморларда 547,55 нмол/л ва тушдан кейин 242,74 нмол/Л еди. Ушбу маълумотлар тунда ципрогептадинни буюришнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади. Бироқ, бир қатор беморларда кортизол даражаси 16^{00} да кўтарилгани аниқланган. Шунинг учун бундай беморлар учун ципрогептадинни кун давомида ҳам буюриш мақсадга мувофиқдир.

Ҳаёт сифатини яхшилаш ва препаратнинг бардошлилигини яхшилаш учун кундузи 1 таблетка (4 мг) ва кечаси 2 таблетка (8 мг) (кунига атиги 3 таблетка) учун ципрогептадинни буюриш схемаси ишлаб чиқилган. Ципрогептадинни қўллашнинг ушбу схемаси билан ножўя таъсирларнинг намоён бўлиши камайди. Бироқ, баъзи беморларда ножўя таъсирлар сақланиб қолди. Шунинг учун ципрогептадиннинг дозалаш режимини оптималлаштириш учун ципрогептадинни буюришнинг яна бир схемаси синовдан ўтказилди – кечасига препарат 2 та таблеткадан 4 мг (1-расм).



Расм 1. Эски ципрогептадин рецепти режимидан фойдаланганда ножўя таъсирларнинг частотаси ва даволанишни тўхтатиш (кечаси 2 таблетка).

Препаратни қабул қилишнинг ушбу режими натижасида ножўя таъсири янада камайди. Шундай қилиб, ципрогептадинни қабул қилиш вақтини ўзгартириш натижасида препаратнинг ножўя таъсирининг частотасини сезиларли даражада камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш мумкин бўлди. Янги ципрогептадин режимини синаб кўриш шуни кўрсатдики, ушбу препаратни табақалаштирилган (эрталаб ва тушдан кейин кортизол даражасига қараб) қўллаш билан кўпчилик беморларда ножўя

таъсирлар хавфини камайтириш мумкин. Шу билан бирга, қон босими, липидлар ва углевод алмашинувининг сезиларли пасайиши кузатилди.

ХУЛОСА

«Коморбид касалликлар ривожланишида метаболик синдромнинг патогенетик аҳамияти» диссертацияси устида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар келтирилган.

1. Экспериментал тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, жисмоний ҳаракатсизлик, гиперкалорик овқатланиш ва стресс нафақат метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари, балки гиперкортизолемия учун ҳам хавф омилдир. Икки ой давомида ушбу хавф омилларига таъсир қилиш қондаги кортизол даражасининг сезиларли даражада ошишига олиб келади.

2. Гиперкортизолемия ва метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари ўртасида маълум алоқалар мавжуд. Бироқ, улар аниқ эмас. 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларда метаболик параметрларнинг гиперкортизолемия билан бевосита боғлиқлиги аниқланди. ГТБ билан оғриган одамларда бу муносабатлар камроқ аниқланади.

3. Гиперкортизолемия мавжудлигида метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларининг юқори кўрсаткичлари ушбу тоифадаги беморларда коморбид касалликлар хавфининг ошишини кўрсатади.

4. Ципрогептадин 2-тоифа қандли диабет ва гиперкортизолемия билан оғриган ГТБ билан оғриган беморларни даволашга киритиш метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари даражасини пасайтиришга ёрдам беради. Шунинг учун уни метаболик синдромни даволаш учун ишлатиш мақсадга мувофиқдир.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Олинган натижалар кортизолнинг 2-тоифа қандли диабет ва метаболик синдром патогенезида муҳим ролини кўрсатади.

Диссертациянинг асосий қоидаларини соғлиқни сақлаш амалиётига киритиш 2-тоифа қандли диабет ривожланиш хавфини камайтиради. Шу билан бирга, уларни амалга ошириш 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларни даволаш сифатини сезиларли даражада яхшилайдди. Баъзи ҳолларда, айниқса 2-тоифа қандли диабетли беморларда. Эҳтимол, касалликни даволаш истикболи бўлади.

Ишнинг хулосалари ва илмий қоидаларидан эндокринологлар, терапевтлар ва умумий амалиёт шифокорларининг амалий ишларида ҳам, 2-тоифа қандли диабет билан оғриган беморларни даволаш билан боғлиқ турли даражадаги бошқа мутахассисларнинг ишларида ҳам фойдаланиш мумкин.

Диссертациянинг хулосалари ва қоидаларидан тиббиёт университетлари ва илғор тиббий тайёргарлик институтининг ўқув жараёнида фойдаланиш мумкин. Иш натижаларидан илмий тадқиқотлар ўтказишда ҳам фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02 ПРИ АНДИЖАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

ИБАДОВА МАХБУБАХОН УЛУГБЕКОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
СИНДРОМА В ФОРМИРОВАНИИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2018.1.PhD/Tib546.

Докторская диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на сайте Научного совета (info@adti.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель

Тулабоева Гавхар Миракбаровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Салохиддинов Одилжон Салохиддинович
доктор медицинских наук, профессор

Ташкентбаева Элеонора Нигматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «28» XII 2024 года в ___ часов на заседании научного совета DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02 при Андижанском государственном медицинском институте. (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю.Отабекова, 1. Тел./факс: (+998) 74-223-94-50. e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанском государственном медицинском институте (зарегистрирована за № 4072). (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю.Отабекова, 1. Тел./факс: (+998) 74-223-94-50. e-mail: info@adti.uz).

Автореферат диссертации разослан «14» XII 2024 г.
(реестр протокола рассылки № 26 от «14» XII 2024 г.).



Ш.К.Юсупова
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук,
доцент

Г.У.Назарова
Член сектор научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

З.С.Салохиддинов
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и значимость темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) являются наиболее распространёнными в мире и остаются основной причиной инвалидности и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения «... от ССЗ в год умирают 17,9 миллиона человек, что составляет 30% всех случаев смерти в мире...»¹. Сахарный диабет 2 типа, несмотря на все усилия учёных и врачей по всему миру и значительные финансовые затраты на исследования и разработку эффективных методов лечения до сих пор остаётся актуальной проблемой без окончательного решения. На это указывают многочисленные исследования молекулярных механизмов действия инсулина на клеточном. Развитие молекулярной генетики и появление новых лекарственных препаратов как средств для улучшения чувствительности к естественному инсулину (сенситайзеры), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы играют ключевую роль в данном процессе. Вместе с тем, даже скрытые формы сахарного диабета 2 типа способны влиять на патогенез инсулинорезистентности. Поэтому, к первоочередным задачам в области борьбы с сахарным диабетом 2 типа относится своевременное выявление метаболического синдрома (MetC), который является одним из важнейших предикторов этого заболевания. Разработка стандартов лечения и оптимизация технологий профилактического вмешательства при MetC позволит снизить осложнения, а также социальный и экономический ущерб от него и сахарного диабета 2 типа.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются ширококомасштабные меры, направленные на снижение осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний путём улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»². При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию диагностики коморбидных заболеваний и, в частности, связанных с гиперкортизолиемией, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определённых в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития нового Узбекистана за период 2022-2026» и Постановление Президента Республики

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. 2022

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года.

Узбекистан №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, Постановлении Президента Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2020–2025 годы» и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы большое внимание уделяется синдрому инсулинорезистентности, играющему важную роль в развитии ряда заболеваний. Инсулинорезистентность лежит в основе сахарного диабета 2 типа, приобретающего в последние десятилетия характер пандемии.

Широкая распространённость и продолжающийся рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) во всём в мире, несмотря на существующие теории патогенеза этого заболевания, заставляет исследователей искать новые факторы развития и поддержания хронической гипергликемии и выяснять их роль в общей картине заболевания, что позволило бы разработать принципиально новые подходы к лечению данной патологии. В настоящее время одним из таких патогенетических факторов являются эндогенные глюкокортикоиды и, в частности, кортизол.

В последнее время предложена концепция патогенеза СД 2 типа, в которой удалось объединить разрозненные клинические и экспериментальные данные в единую патогенетическую схему, объясняющую все наблюдаемые клинические проявления этого заболевания. Главным звеном в этой концепции является именно кортизол. Согласно ей, первичным механизмом развития СД 2 типа является избыточная и/или неадекватная секреция эндогенного кортизола в ответ на предъявляемые повышенные требования к организму (острый и хронический стресс, пубертатный период, многократная беременность и роды и т.д.). Становление же СД 2 типа как нозологической единицы обуславливается формированием и персистенцией нескольких патологических процессов, в которых, так или иначе, участвует кортизол.

В последние два десятилетия существенно возрос интерес исследователей к метаболическому синдрому (МетС) и особенностям течения и лечения АГ при этом синдроме. Объясняется это тем, что при МетС имеет место высокий сердечно-сосудистый риск и наблюдается более тяжёлое течение АГ. Смертность среди больных с МетС в 20-25 раз выше, чем среди лиц без этого синдрома. Следует отметить также и то, что распространённость МетС приобретает характер пандемии. В некоторых популяциях частота МетС достигает 35-40%.

Указанные тенденции имеют место и в нашей Республике. В настоящее время в Узбекистане наблюдается существенное увеличение числа больных СД с тенденцией развития тяжёлых, а порой фатальных осложнений. Распространённость СД в Узбекистане среди различных категорий населения составляет 1,9-3,5% (Исмаилов С.И., 2021), под диспансерным наблюдением находится более 110 тыс. больных, ежегодно в связи с диабетической ретинопатией зрение теряют около 3000 больных. В связи с такими неутешительными данными и прогнозом дальнейшего роста числа больных диабетом 2 типа, отсутствием чёткого понимания причин и особенностей патогенеза данного заболевания существует настоятельная необходимость в поиске новых нестандартных подходов к решению проблемы этого заболевания.

В этом направлении в Узбекистане выполнен ряд научных исследований для изучения этиологии, патогенеза ХНИЗ и, в частности сердечно-сосудистых заболеваний. К первым исследованиям следует отнести работы по изучению детерминант ССЗ и, в частности, гиперурикемии (Турсунов С.Ю., 1982). Проведены крупные исследования по изучению основных предикторов ХНИЗ и фармакоэпидемиологии в Ферганской долине (Мамасолиев Н.С., 1990, 2009, 2023; Мамасолиев Н.С., Мирсайдуллаев М.М., 2022). В трёх популяционных исследованиях доказана роль НТГ в формировании ССЗ (Каюмов У.К., 2005). Показана роль симпатoadренальной системы в патогенезе и нейрогуморальной дисрегуляции (Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., 2020). Выявлены особенности состояния артериального давления и веса тела у девочек-подростков (Нарзикулова С.П., 2008). Исследования в Бухаре показали значимость MetC в качестве фактора риска хронического пиелонефрита (Аслонова И.Ж., 2010) и ССЗ в общей популяции (Бадриддинова М.Н., 2022). Вместе с тем, показана распространённость факторов риска ХОБЛ среди ВИЧ – инфицированных пациентов (Салохиддинов З.С., 2014). Выявлены особенности клинического течения ИБС в условиях резко континентального климата Узбекистана (Турсунов Х.Х., 2008) и категории основных компонентов MetC в аридной зоне (Каландарова У.А., 2021). В последние годы наблюдается рост больных сахарным диабетом 2 типа (Алиханова Н.М., 2018; Алиева А.В., 2023). Ведётся поиск новых методов лечения. В частности показано, что бариатрические операции у больных с морбидным ожирением могут приводить к улучшению или разрешению НАЖБП, снижению избыточной массы тела, уровня глюкозы и триглицеридов (Шагазатова Б.Х., Рахимова С.Х., 2023; Адилова Н.Ш., Шагазатова Б.Х., 2023).

К сожалению, в этиологии СД 2-го типа в настоящее время имеются нерешённые вопросы. Выделение в рамках нозологической единицы – сахарного диабета 2-го типа – группы «метаболических заболеваний» не позволяет чётко определить какой-либо этиологический фактор, ответственный за возникновение заболевания. В настоящее время сформулирована и является единственной концепция развития СД 2-го типа,

основанная на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности (ИР) и дисфункции β -клеток поджелудочной железы,

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательской работы Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников №011100158 «Поиск новых путей диагностики и повышения эффективности лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные пути профилактики».

Целью исследования является изучение роли метаболического синдрома и нарушения метаболизма глюкокортикоидов в формировании основных факторов риска коморбидных заболеваний.

Задачи исследования:

изучить значимость гиперкортизолемии в формировании факторов риска коморбидных заболеваний;

дать оценку состояния показателей метаболизма и гормональной системы при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме протекающих с повышенным уровнем кортизола;

изучить связь основных показателей метаболизма и гормонального обмена с уровнями эндогенного кортизола;

проанализировать состояние отдельных показателей метаболизма на фоне применения ципрогептадина;

Объектом исследования явились: в экспериментальном исследовании 16 половозрелых беспородных кроликов весом от 2000 до 2700 гр., а в клиническом исследовании обследовано 53 больных с сахарным диабетом 2 типа и 23 с метаболическим синдромом.

Предметом исследования были данные опроса, антропометрии, венозная и капиллярная кровь, данные функциональных и биохимических исследований.

Методы исследования. При проведении исследований использовались методы клинического обследования, лабораторного, инструментального исследования и статистического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

экспериментальными исследованиями доказана патогенетическая роль гиперкортизолемии в формировании основных предикторов коморбидных заболеваний;

установлена зависимость между уровнем кортизола и основными компонентами метаболического синдрома;

впервые показано, что соотношение утреннего и вечернего уровней кортизола имело в большей степени связаны с нарушением толерантности к глюкозе, чем с сахарным диабетом 2 типа;

обосновано применение ципрогептадина в качестве лекарственного средства для снижения основных компонентов метаболического синдрома.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

установлены уровни кортизола, которые можно считать пороговыми и при достижении таких значений можно определять целесообразность применения ципрогептадина;

внедрение положений диссертационной работы в практику здравоохранения даёт возможность раннего выявления основных компонентов метаболического синдрома и гиперкортизолемии, что в свою очередь позволяет поводить научно-обоснованное лечение и профилактику инсулинорезистентности при MetC и сахарном диабете 2 типа;

применение выводов и рекомендаций настоящей диссертации позволит снизить риск формирования коморбидных заболеваний, а в случае их наличия – оптимизировать лечение.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённых используемых подходов и методов, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологическая точность и адекватность исследования, обработка с помощью статистических методов исследования, а также сопоставлением полученных результатов с международным и отечественным опытом, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в обосновании значения гиперкортизолемии в формировании коморбидных заболеваний у больных с инсулинорезистентностью и гиперкортизолемией.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к ранней диагностике и прогнозированию коморбидных заболеваний у больных с метаболическим синдромом.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов для раннего выявления и прогнозирования коморбидных заболеваний получены следующие результаты:

Первая научная новизна. Суть научной инновации: в ходе научного исследования было доказано, что инсулинорезистентность является важным фактором риска основных компонентов метаболического синдрома. Значимость научной инновации: обоснование значения инсулинорезистентности в патогенезе формирования основных компонентов метаболического синдрома объясняется перспективами первичной профилактики факторов риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Внедрение научной инновации в практику: научные результаты, полученные по изучению основных компонентов метаболического синдрома, применяются в практике здравоохранения, в том числе Ургенчского филиала клиники Ташкентской медицинской академии (Приказ №1-I&-10 от 5 января. 2023 г.) и в практике семейной поликлиники г.Бухары (Приказ № 01/5 от 13 января 2022 года). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: внедрение расширенных критериев основных компонентов метаболического синдрома позволило снизить риск развития коморбидных заболеваний и

улучшить качество жизни. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: ранняя диагностика приводит к предупреждению развития метаболического синдрома и его осложнений, что позволило снизить затраты на лечение каждого пациента на 1.300.000 сумов в год. Заключение: получены новые научные данные о роли различных видов гипергликемии и гликемических коэффициентов в формировании метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, на основании внедрения в практику затраты на лечение снизились на 1.300.000 сум на одного пациента в год.

Вторая научная новизна. Суть научной инновации: установлено, что динамика уровня основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний зависит от исходного состояния компонентов метаболического синдрома. Значимость научной инновации: высокие значения гипергликемического коэффициента отражают гиперактивность симпатoadреналовой системы, а высокие значения постгликемического коэффициента свидетельствуют о гиперактивности вагоинсулярной системы. Эти данные позволяют научно обоснованно определить тактику лечения при нарушении разных этапов гликемической кривой. Эти данные позволяют научно определить тактику лечения при нарушении разных этапов гликемической кривой. Внедрение научной инновации на практике: научные результаты, полученные по изучению клинико-лабораторных показателей факторов риска метаболического синдрома, применяются в практике здравоохранения, в том числе Ургенчского филиала клиники Ташкентской медицинской академии (Приказ №1-И&-10 от 5 января. 2023 г.) и в практике семейной поликлиники г. Бухары (пПриказ № 01/5 от 13 января 2022 года). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: дифференцированный подход к лечению патологии различных стадий гликемической кривой позволяет сократить количество дней временной нетрудоспособности и обращения больных к врачу, как следствие, улучшить качество жизни. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: ранняя диагностика приводит к предупреждению развития метаболического синдрома и его осложнений, что позволило снизить затраты на лечение каждого пациента на 1.300.000 сумов в год. Сокращение срока временной нетрудоспособности до 7 дней позволяет добавить к этой сумме ещё 1.137.500 сумов. Заключение: дифференцированный подход к лечению метаболического синдрома с нарушением различных фаз гликемической кривой позволяет улучшить качество жизни и предотвратить обострение заболевания. В результате этого достигается уменьшение материальных затрат на сумму 1.137.500 сум.

Третья научная новизна. Суть научной инновации: доказана целесообразность включения в систему клинико-лабораторной классификации метаболического синдрома различных категорий коморбидных заболеваний и гипергликемии. Значимость научной инновации: значимость научной инновации заключается в том, что впервые показано, что включение различных категорий гипергликемии и гликемических коэффициентов в оценку риска развития метаболического синдрома и составление программы лечения этого

синдрома позволяет определить прогноз развития коморбидных заболеваний и прогрессирование метаболического синдрома. Внедрение научной инновации на практике: научные результаты, полученные по изучению клинико-лабораторных показателей факторов риска метаболического синдрома, применяются в практике здравоохранения, в том числе Ургенчского филиала клиники Ташкентской медицинской академии (Приказ №1-I&-10 от 5 января. 2023 г.) и в практике семейной поликлиники г. Бухары (Приказ № 01/5 от 13 января 2022 года). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: многофакторный клинико-лабораторный метод диагностики позволяет прогнозировать метаболический синдром и связанные с ним заболевания, своевременно диагностировать, проводить адекватное лечение и профилактику вышеуказанных состояний. В результате удаётся стабилизировать течение нескольких заболеваний одновременно, что позволяет улучшить качество жизни, позволить пациентам вернуться к профессиональной деятельности и снизить риск развития заболеваний, связанных с метаболическим синдромом. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: своевременная диагностика и лечение нарушений симпатoadреналовой фазы гликемической кривой предупреждает развитие нарушений вагоинсулярной фазы и, как следствие, предупреждает формирование сахарного диабета 2 типа. Своевременная нормализация массы тела позволяет предотвратить ожирение, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. Заключение: включение различных категорий и коэффициентов гликемии в многофакторную оценку риска позволяет оптимизировать клинико-лабораторную классификацию метаболического синдрома. Это, в свою очередь, позволяет снизить риск обострения метаболического синдрома, коморбидных заболеваний за счёт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также снижения затрат на лечение и предотвращения плановых материальных затрат.

Четвёртая научная новизна. Суть научной инновации: впервые разработана цифровая программа, позволяющая оптимизировать стратификацию риска метаболического синдрома на основе исходных значений клинико-лабораторных показателей, включая различные категории и коэффициенты гипергликемии. Значимость научной инновации: Разработанная в данном исследовании программа цифровой стратификации риска метаболического синдрома позволяет в короткие сроки оценить тяжесть этого синдрома, определить уровень его риска и разработать индивидуальный план лечения и профилактики для конкретного пациента. Внедрение научной инновации на практике: научные результаты, полученные по изучению клинико-лабораторных показателей факторов риска метаболического синдрома, применяются в практике здравоохранения, в том числе Ургенчского филиала клиники Ташкентской медицинской академии (Приказ №1-I&-10 от 5 января. 2023 г.) и в практике семейной поликлиники г.Бухары (Приказ № 01/5 от 13 января 2022 года). Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: практическое использование цифровой программы

стратификации риска метаболического синдрома позволяет своевременно выявить группы высокого риска, научно обоснованное лечение и профилактику основных компонентов этого синдрома, а также прогнозировать формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем: разработанная программа может использоваться на компьютере, планшете и смартфоне, позволяет за несколько минут определить уровень риска и прогноз метаболического синдрома. Использование данной программы экономит время врача на определение и контроль состояния пациента, что позволяет получить дополнительную экономическую выгоду в размере 277.778 сумов на 100 пациентов. Вывод: Программное обеспечение для цифровой стратификации риска метаболического синдрома является инновационным инструментом для диагностики риска, стратегии лечения и профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Использование данной программы на практике имеет социальный эффект за счёт улучшения качества жизни и возвращения пациента к полноценной активности. Минимальный экономический эффект составляет 1.302.778 сум за счёт снижения материальных затрат на лечение и профилактику, а также сокращения сроков лечения и экономии времени врача.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 5 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 4 в Республике Узбекистан и 1 в зарубежном научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы и 4х глав собственных исследований, выводов и списка использованных литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении описывается структура и содержание диссертации. Обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования. Формулируются цель и задачи исследования. Характеризуются объект и предмет исследования. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики. Излагаются научная новизна и практические результаты диссертации. Обоснована достоверность полученных результатов. Вместе с тем приведены данные о внедрении результатов исследования в практику, результатах апробации работы и публикациях результатов исследования.

В первой главе диссертации **«Современные представления о роли метаболического синдрома и гиперкортизолемии в формировании**

коморбидных заболеваний (обзор литературы)» анализируется мировая литература, посвящённая: распространённости метаболического синдрома (MetC), патогенетическим особенностям MetC, взаимообусловленности основных компонентов этого синдрома и роли кортизола в формировании коморбидных заболеваний.

Во второй главе диссертации **«Характеристика методов исследования, экспериментального и клинического материала»** описаны экспериментальные, клинические объекты и методы исследования, а также применённые статистические методы анализа данных. Исследование состояло из двух частей: экспериментальное и клиническое. Экспериментальная часть исследования проведена на половозрелых беспородных кроликах весом от 2000 до 2700 гр. В работе был использован метод моделирования метаболического синдрома (Х.Я.Каримов и соавт.,2005). В целях создания условия для гиподинамии кролики содержались в специальных, тесных клетках, позволяющих совершать весьма ограниченные движения. В пищевой рацион кроликов добавляли кристаллический холестерин в дозе 250 мг/кг массы тела, а также свежеприготовленный 5% раствор сахарозы. Учитывая то, что вес кроликов может увеличиваться, каждые 15 дней их взвешивали. Затем, с учётом прибавки веса, вводили инсулин в дозе 0,1 ед. на 100 г массы тела, а также вносили коррективы в дозы холестерина и инсулина. Эксперимент продолжался 60 дней.

Клиническая часть исследования выполнена среди 76 больных метаболическим синдромом (53 больных сахарным диабетом 2 типа и 23 больных с MetC). Биохимические и гормональные исследования включали изучение глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидов, иммунореактивного инсулина, кортизола, АКТГ, тиреоидных гормонов (Т3, Т4, тироксин). Оценка компонентов MetC проводилась по критериям IDF (2005). Изучали артериальное давление, антропометрию и ЭКГ. Состояние резистентности к инсулину (инсулинорезистентность) выявляли с помощью индекса HOMA-IR по формуле: инсулин в крови натощак (мкЕд/мл) x глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5. При значениях индекса HOMA-IR более 2,7 ед. диагностировали инсулинорезистентность. Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения MedCalc (<https://www.medcalc.org>), разработанного специально для медико-биологических исследований, а также использовали программу EXCEL-15. Изучены интенсивные и средние значения, средние показатели количественных переменных, а также и их среднеквадратические отклонения (M; +δ), кроме того, использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции - r). Для оценки статистической значимости выявленных различий изучаемых показателей использовали критерий Стьюдента (t).

В третьей главе диссертации **“Оценка показателей кортизола, гликемии, С-пептида и массы тела при моделировании метаболического синдрома у кроликов”** приведены результаты экспериментальных исследований. На модели экспериментального MetC было установлено, что

гиперкортизолемию может развиваться в результате инсулинорезистентности (табл 1.). Вместе с тем, такие компоненты метаболического синдрома как артериальная гипертензия, дислипидемия избыточная масса тела и инсулинорезистентность также быстро возникают и прогрессируют в условиях экспериментального МетС. Учитывая то, что моделирование предусматривало ряд факторов воздействия (гиподинамия, гиперхолестериновую и высокоуглеводистую диету, а также и инсулин) выделить основной фактор риска не представляется возможным. Однако, в человеческой среде формирование МетС протекает с участием комплекса факторов и, как правило, с их сочетанием. Главный вывод, который можно сделать из этих результатов это то, что содержание кортизола сопряжено с нарушениями диеты и снижением физической нагрузки.

Таблица 1.

Динамика средних уровней кортизола в ходе моделирования МетС

Этапы работы	Кортизол в первый день		Кортизол через 60 дней	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
п	10	6	10	6
Среднее	59,406	59,167	67,232 *	60,223
SD	0,8165	0,7528	0,5238	0,4528
RSD	0,01384	0,01272	0,007790	0,007519
SEM	0,2582	0,3073	0,1656	0,1849

Далее была изучена динамика массы тела, глюкозы и С-пептида. Установлено, что за период наблюдения в опытной группе масса кроликов увеличилась на 388 гр. В контрольной группе также имело место некоторое увеличение массы тела, однако эти изменения были не достоверны. При изучении уровней глюкозы крови и С-реактивного протеина были получены схожие данные. Так содержание глюкозы в крови в опытной группе возросло на 76%. При этом не было выявлено значимого увеличения глюкозы в контрольной группе. Небольшое и статистически не значимое возрастание глюкозы в контрольной группе можно объяснить теми же аргументами, которыми мы оперировали в отношении массы тела. Возможно, на такие показатели оказала влияние также и необычная для кроликов, в известной мере стрессовая ситуация в которой они находились в период исследования.

Согласно полученным данным, уровни С-пептида увеличились примерно также сильно, как и глюкоза. Здесь прирост составил 83%. В контрольной группе уровни С-пептида практически не изменились. Как известно, С-пептид указывает на состояние секреции эндогенного инсулина. Этот тест даёт возможность оценить состояние секреции эндогенного инсулина,

как у здоровых людей, так и у больных сахарным диабетом, в том числе и получающих экзогенный инсулин. Увеличение этого показателя у кроликов опытной группы может рассматриваться как показатель развития гиперинсулинемии. На основании полученных данных можно полагать, что рассмотренные факторы воздействия (гиподинамия, гиперкалорийная диета, обогащённая холестерином и сахарозой, для утилизации которой назначался инсулин) способны за достаточно короткий срок привести к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

В четвёртой главе диссертации «**Оценка связи между основными компонентами метаболического синдрома и эндогенным кортизолом**».

В соответствии с программой исследования были изучены связи уровня кортизола с основными показателями метаболизма у больных СД 2 типа. Как оказалось, средние уровни кортизола среди пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа в 3,3 раза выше, чем среди лиц с НТГ. Следует отметить, что выявленные различия оказались статистически значимы.

Таблица 2.

Средние показатели уровня кортизола у женщин и мужчин, страдающих сахарным диабетом 2 типа и НТГ

Пол	СД 2 типа		НТГ		Всего	
	М	± m	М	± m	М	± m
Женщины	548,29	17,7	114,53*	4,6	424,36	24,7
Мужчины	524,72	24,1	201,80*	5,5	377,94	24,2
Всего	539,45	20,3	163,01*	6,7	403,93	24,6

Вместе с тем, как среди мужчин, так и среди женщин, показатели содержания кортизола в группе с НТГ были достоверно ниже, чем среди страдающих сахарным диабетом 2 типа. Анализ содержания кортизола в различных возрастных группах показал, что в возрасте 50-59 лет повышенный уровень кортизола встречался чаще (27,53%), чем в возрасте 40-49 лет (19,9%). Вместе с тем, в обеих возрастных группах уровень кортизола среди лиц с НТГ был достоверно ниже, чем среди лиц с сахарным диабетом 2 типа.

В настоящем исследовании изучались и другие компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия). Обнаружен достаточно неожиданный факт – уровни кортизола среди лиц с артериальной гипертензией (АГ) практически не отличался от уровня кортизола среди лиц с нормальным артериальным давлением. При этом, уровни кортизола при АГ у лиц с сахарным диабетом 2 типа были несколько ниже, а при НТГ несколько выше, чем среди лиц с нормальным артериальным давлением. Показатели содержания кортизола при абдоминальном ожирении (АО) оказались в 1,6 раза выше, чем среди лиц с без АО. Этот факт указывает на наличие определённой связи между

уровнем кортизола и АО. Следует отметить, что ни у одного больного с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось нормальной окружности талии.

Учитывая то, что для сахарного диабета 2 типа характерна гипертриглицеридемия (ГТГ), были изучены средние уровни кортизола у лиц с сахарным диабетом 2 типа и НТГ при ГТГ. Согласно полученным данным, уровни кортизола при ГТГ несколько выше, чем при нормальном уровне триглицеридов. Однако, выявленные различия были недостоверны. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о наличии связи уровня кортизола в крови с некоторыми показателями метаболизма, а также с возрастом и полом. Однако, не все из выявленных различий оказались статистически значимы.

В пятой главе диссертации «Динамика основных компонентов метаболического синдрома на фоне применения ципрогептадина» проанализирована эффективность ципрогептадина в коррекции метаболических нарушений в течение 14 дней. Эта часть работы носила характер «пробного» исследования, поскольку ципрогептадин ранее не назначался пациентам с СД 2 типа и важно было избежать возможных побочных эффектов, которые могли бы препятствовать дальнейшему проведению исследования. При этом, проведено исследование по изучению препарата ципрогептадин на содержание кортизола и других параметров метаболизма при сахарном диабете и НТГ. Вначале была рассмотрена динамика уровней кортизола в течении 14-дневной терапии ципрогептадином. Доверительные границы средних показателей уровня кортизола до лечения и на 14 день лечения представлены в таблице 3. Как оказалось, в течение 14 дней лечения произошло достоверное снижение уровня кортизола по сравнению с исходным уровнем. Различия получены по результатам применения критериев знаков (Z) и Вилкоксона (T).

Таблица 3.

Доверительные границы средних показателей уровня кортизола (нмоль/л) и АКТГ (нг/л) до и после лечения.

Показатель	Кортизол		АКТГ	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
M	579,71	207,79	33,54	33,23
SD	26,15	19,53	10,05	5,07
DI (95)	171,92	46,07	7,32	4,11
M+DI	750,44	253,82	39,29	37,65
M-DI	407,06	161,11	26,28	29,01
Z	2,67	p=0,008		
T	2,66	p=0,008		

Эти сведения подтвердили предположение о том, что ципрогептадин у больных СД 2 типа может снижать уровень кортизола. Учитывая то, что гиперкортизолемиа способна ухудшать показатели метаболизма, мы предполагали, что снижение уровня кортизола может сопровождаться

снижением показателей нарушения метаболизма. В связи с этим, были проанализированы уровни гликемии в ходе 14 дневного лечения ципрогептадином. В таблице 4. представлены результаты изучения динамики уровней глюкозы в различные часы в течение дня. Как оказалось, уровни гликемии во всех точках измерения в течение суток после 14-дневного назначения ципрогептадина снизились.

Таблица 4.

Доверительные границы средних показателей уровня глюкозы (ммоль/л) до и после лечения.

Показатель	До лечения					После лечения				
	7 ч.	10 ч.	13 ч.	17 ч.	21 ч.	7 ч.	10 ч.	13 ч.	17 ч.	21 ч.
M	9,14	12,3	9,42	10,3	10,3	6,82	8,96	8,27	8,64	8,59
SD	2,08	3,64	2,63	3,9	2,89	1,43	2,7	3,18	2,48	1,87
DI (95)	1,36	2,38	1,72	2,55	1,89	0,94	1,76	2,08	1,84	1,38
M+DI	10,5	14,6	11,1	12,9	12,2	7,76	10,7	10,3	10,5	9,97
M-DI	7,79	9,89	7,71	7,75	8,45	5,89	7,19	6,19	6,8	7,2

Далее анализировались результаты лечения ципрогептадином в отношении следующих категорий гликемии: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия и среднесуточная гликемия. Доверительные границы средних показателей уровня глюкозы натощак, постпрандиального и среднесуточного до начала лечения и на 14 день терапии, представлены в таблице 5. Для двух первых показателей отмечено статистически достоверное снижение показателей на 14 день лечения, по сравнению с исходным уровнем. Различия получены по результатам применения критериев знаков (Z) и Вилкоксона (T).

Из представленных данных следует, что терапия ципрогептадином в течении 14 дней приводит к снижению всех категорий гликемии. Вместе с тем, достоверные различия по критериям знаков (Z) и Вилкоксона (T) имеет место в отношении гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Таблица 5.

Динамика уровней гликемии (натощак, постпрандиальной, среднесуточной) в результате 14 дневной терапии ципрогептадином.

Показатель	Натощак		Постпрандиальная		Среднесуточная	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
M	9,33	6,71	12,3	8,66	10,4	7,65
SD	2,18	1,35	3,58	2,17	2,35	1,66
DI (95)	1,42	0,88	2,34	1,42	1,53	1,15
M+DI	10,8	7,59	14,7	10,1	12,0	8,79
M-DI	7,91	5,83	9,98	7,24	8,91	6,5
Z			2,47	p=0,013		
T	2,3	p=0,020	2,52	p=0,012		

Более стабильным показателем компенсации диабета является гликозилированный гемоглобин. Хотя этот показатель обычно оценивается через 2-3 месяца, тем не менее, мы попытались проанализировать эффективность ципрогептадина уже через 14 дней.

Таблица 6.

Динамика уровня гликозилированного гемоглобина до и после лечения.

	До лечения	Через 14 дней
M	8,6	7,8
SD	1,7	1,4
DI (95)	1,1	1,1
M+DI	9,7	8,9
M-DI	7,5	6,6

Доверительные границы средних показателей уровня гликозилированного гемоглобина до лечения и на 14 день лечения представлены в таблице 6. Как оказалось, в результате 14 дневного лечения произошло некоторое снижение уровней гликозилированного гемоглобина. Однако, выявленные различия оказались статистически не значимы. По-видимому, это было связано, как с небольшим числом наблюдений в «пробном» исследовании, так и коротким сроком наблюдения. Следует отметить, что за этот период существенных побочных эффектов ципрогептадина выявлено не было.

Одной из основных задач исследования явилось изучение влияния ципрогептадина на уровень эндогенного инсулина и, связанные с этим процессом изменение метаболического и гормонального профиля у больных СД 2 типа. В связи с этим, изучена динамика уровней кортизола и некоторых других гормонов в ходе лечения ципрогептадином. Как следует из полученных данных, в течение трёх месяцев ежедневного приёма ципрогептадина показатели углеводного обмена достоверно не изменялись по сравнению с исходными данными, однако к шестому месяцу стала проявляться тенденция к снижению уровней показателей. Такие результаты были ожидаемыми, так как, если связывать снижение гликемии с возможным снижением уровня кортизола в крови и, как следствие этого, уменьшением кортизолзависимой ИР, то у ципрогептадина антиглюкокортикоидное действие начинает проявляться только на 4-м – 5-м месяце его постоянного приёма.

Разработка новых схем назначения ципрогептадина у больных сахарным диабетом II типа с целью снижения побочных свойств этого препарата. Наряду с положительными результатами изучения ципрогептадина в снижении основных показателей метаболизма при сахарном диабете 2 типа, следует отметить также и то, что применение этого препарата сопровождалось рядом побочных эффектов (сонливость, сухость во рту, головокружение, тошнота). Эти побочные эффекты ухудшали качество жизни пациентов, а в ряде случаев служили причиной прекращения лечения. В начале исследования

ципрогептадин назначали по стандартной схеме - 1 таблетка (4мг) 3 раза в сутки.

Вместе с тем, у части больных побочные явления сохранялись, что препятствовало дальнейшему применению препарата. Поэтому, была изучена возможность изменения схемы назначения ципрогептадина. Для этого проанализированы показатели уровней кортизола в утренние часы (8⁰⁰) и во второй половине дня (16⁰⁰). Как оказалось, средние уровни кортизола в утренние часы составили у больных сахарным диабетом 547,55 нмоль/л, а во второй половине дня - 242,74 нмоль/л. Эти данные свидетельствуют о целесообразности назначения ципрогептадина на ночь. Вместе с тем, у ряда больных наблюдались повышенные уровни кортизола в 16⁰⁰ дня. Поэтому, для таких пациентов целесообразно назначение ципрогептадина также и днём.

С целью улучшения качества жизни и улучшения переносимости препарата была разработана схема назначения ципрогептадина по 1 таблетке (4 мг) днём и по 2 таблетки (8мг) на ночь (всего 3 таблетки в сутки). При такой схеме назначения ципрогептадина выраженность побочных эффектов снизилась. Однако, у части больных побочные эффекты сохранялись. Поэтому, с целью оптимизации режима дозирования ципрогептадина, была апробирована ещё одна схема назначения ципрогептадина – 2 таблетки препарата по 4 мг на ночь (рис. 1).

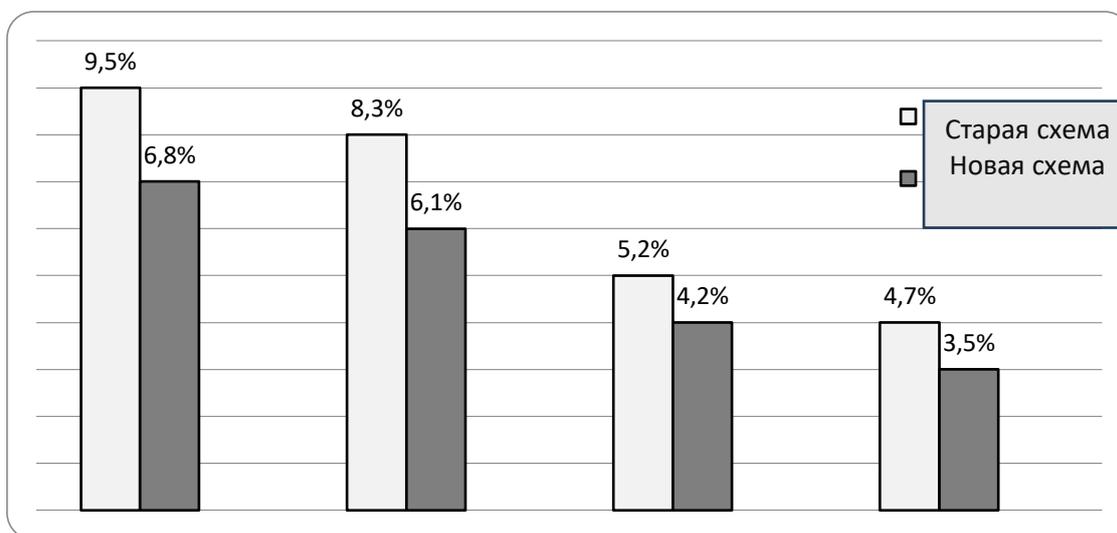


Рисунок 1. Частота побочных эффектов и прекращение лечения при использовании старой схемы назначения ципрогептадина (по 2 таблетки на ночь).

В результате такого режима приёма препарата побочные явления снизились ещё в большей степени. Таким образом, в результате изменения времени назначения ципрогептадина, удалось в значительной мере снизить частоту побочных свойств препарата и улучшить качество жизни пациентов.

Апробация новой схемы применения ципрогептадина показала, что при дифференцированном (в зависимости от уровней кортизола утром и днём) назначении этого препарата удаётся снизить риск побочных эффектов у большинства пациентов. Вместе с тем наблюдалось более выраженное

снижение уровней артериального давления, липидов, показателей углеводного обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования, выполненного по диссертации «Патогенетическая значимость метаболического синдрома в формировании полиморбидных заболеваний», представлены следующие выводы.

1. Результаты экспериментального исследования указывают на то, что гиподинамия, гиперкалорийная диета и стресс являются факторами риска не только основных компонентов метаболического синдрома, но и гиперкортизолемии. Воздействие этих факторов риска в течение двух месяцев приводит к достоверному увеличению уровня кортизола в крови.

2. Между гиперкортизолемией и основными компонентами метаболического синдрома имеются определённые связи. При этом они не однозначны. У больных сахарным диабетом 2 типа выявлена прямая связь метаболических показателей с гиперкортизолемией. У лиц с НТГ эта связь выражена в меньшей мере.

3. Более высокие уровни показателей основных компонентов метаболического синдрома при наличии гиперкортизолемии указывает на увеличение риска формирования коморбидных заболеваний у этой категории больных.

4. Включение ципрогептадина в лечение больных сахарным диабетом и НТГ, страдающих гиперкортизолемией способствует снижению уровня основных компонентов метаболического синдрома. Поэтому представляется целесообразным применять его в лечении метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли кортизола в патогенезе сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома.

Внедрение в практику здравоохранения основных положений диссертации позволит снизить риск развития СД 2 типа. Вместе с тем, их внедрение позволит существенно улучшить качество лечения больных СД 2 типа. В ряде случаев, особенно у больных СД 2 типа лёгкого течения. Возможно, появится перспектива излечения заболевания.

Выводы и научные положения работы могут быть использованы, как в практической работе эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики, так и в работе других специалистов в той или иной степени связанных с лечением больных СД 2 типа.

Выводы и положения диссертации могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов и института усовершенствования врачей. Представляется целесообразным использовать результаты работы также и при проведении научных исследований.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.11.2024.Tib.95.02
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE
ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICA-
TION OF MEDICAL WORKERS**

IBADOVA MAHBUBAKHON ULUGBEKOVNA

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF METABOLIC SYNDROME IN
THE FORMATION OF POLYMORBID DISEASES**

14.00.05 – Internal disease

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

ANDIJAN – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Supreme Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with B2018.1.PhD/Tib546

The dissertation was prepared at the Center for the development of professional qualification of medical workers.

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

Scientific supervisor:

Tulaboeva, Gavkhar Mirakbarovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Salokhiddinov Odiljon Salokhiddinovich
Doctor of Medicine, Professor

Tashkenbayeva Eleonora Nigmanovna
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization:

Tashkent Pediatric Medical Institute

The dissertation will be defended on «28» XII 2024 at 15⁰⁰ p.m. hours at the meeting of the Scientific Council PhD.04/04.03.2022.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number №4072) (Address: 1, Yu.Otabekov street, Andijan city, 170100; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

The abstract of the dissertation was distributed on "14" XII 2024.
(register distribution protocol № 26 dated "14" XII 2024).



Sh.K.Yusupova
Chairman of the scientific council awarding
degrees, doctor of medical sciences,
associate professor

G.U.Nazarova
Scientific secretary of the Scientific Council
awarding scientific degrees, candidate of medi-
cal sciences, associate professor

Z.S. Salaxiddinov
Deputy chairman of the scientific seminar under
the scientific council awarding scientific
degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of research: The aim is to study the role of metabolic syndrome and metabolic disorders of glucocorticoids in the formation of the main risk factors for comorbid diseases.

The object of research: An experimental study of 16 sexually mature mongrel rabbits weighing from 2000 to 2700 g and a clinical study of 53 patients with type 2 diabetes mellitus and 23 with metabolic syndrome were conducted. The results of a population study among the unorganized population of Tashkent (1335 men aged 20-69 years) were also used.

The scientific novelty of the study is as follows:

experimental studies have proven the pathogenetic role of hypercortisolemia in the formation of the main predictors of comorbid diseases;

a relationship has been established between the level of cortisol and the main components of metabolic syndrome;

it has been shown for the first time that the ratio of morning and evening levels of cortisol was more associated with impaired glucose tolerance than with type 2 diabetes mellitus;

the use of cyproheptadine as a drug for reducing the main components of metabolic syndrome has been substantiated.

Implementation of the research results.

The first scientific novelty. The essence of scientific innovation: the scientific study proved that insulin resistance is a significant risk factor for the main components of metabolic syndrome. The significance of scientific innovation: the rationale for the importance of insulin resistance in the pathogenesis of the formation of the main components of metabolic syndrome is explained by the prospects for primary prevention of risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Implementation of scientific innovation in practice: the scientific results obtained in the study of the main components of metabolic syndrome are used in healthcare practice, including the Urgench branch of the clinic of the Tashkent Medical Academy (Order No. 1-I&-10 dated January 5, 2023) and in the practice of the Bukhara family clinic (Order No. 01/5 dated January 13, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: the introduction of expanded criteria for the main components of metabolic syndrome made it possible to reduce the risk of comorbid diseases and improve the quality of life. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: early diagnostics leads to the prevention of the development of the metabolic syndrome and its complications, which made it possible to reduce the cost of treating each patient by 1,300,000 sums per year. Conclusion: new scientific data on the role of various types of hyperglycemia and glycemic coefficients in the formation of metabolic syndrome and cardiovascular diseases were obtained; based on the implementation in practice, treatment costs decreased by 1,300,000 soums per patient per year.

The second scientific novelty. The essence of the scientific innovation: it was established that the dynamics of the level of the main risk factors for cardiovascular diseases depends on the initial state of the components of the metabolic syn-

drome. The significance of the scientific innovation: high values of the hyperglycemic coefficient reflect the hyperactivity of the sympathoadrenal system, and high values of the postglycemic coefficient indicate the hyperactivity of the vagus-insular system. These data allow us to scientifically determine the treatment tactics in case of violation of different stages of the glycemic curve. These data allow us to scientifically determine the treatment tactics for violations of different stages of the glycemic curve. Implementation of scientific innovation in practice: scientific results obtained from the study of clinical and laboratory indicators of risk factors for metabolic syndrome are used in healthcare practice, including the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy Clinic (Order No. 1-I&-10 dated January 5, 2023) and in the practice of the Bukhara Family Clinic (Order No. 01/5 dated January 13, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: a differentiated approach to the treatment of pathology at various stages of the glycemic curve allows us to reduce the number of days of temporary disability and visits to the doctor by patients and, as a result, improve the quality of life. The economic effectiveness of scientific innovation is as follows: early diagnosis leads to the prevention of the development of metabolic syndrome and its complications, which made it possible to reduce the cost of treating each patient by 1,300,000 soums per year. Reducing the period of temporary disability to 7 days allows for the addition of another 1,137,500 soums to this amount. Conclusion: A differentiated approach to the treatment of metabolic syndrome with a violation of various phases of the glycemic curve allows for the improvement of the quality of life and the prevention of an exacerbation of the disease. As a result, a reduction in material costs of 1,137,500 soums is achieved.

The third scientific novelty. The essence of scientific innovation: the expediency of including various categories of comorbid diseases and hyperglycemia in the system of clinical and laboratory classification of metabolic syndrome has been proven. Significance of scientific innovation: the significance of scientific innovation lies in the fact that, for the first time, it has been shown that the inclusion of various categories of hyperglycemia and glycemic coefficients in the assessment of the risk of developing metabolic syndrome and drawing up a treatment program for this syndrome allows to determine the prognosis of the development of comorbid diseases and the progression of metabolic syndrome. Implementation of scientific innovation in practice: scientific results obtained in the study of clinical and laboratory indicators of risk factors for metabolic syndrome are used in healthcare practice, including the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy Clinic (Order No. 1-I&-10 dated January 5, 2023) and in the practice of the Bukhara Family Clinic (Order No. 01/5 dated January 13, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: a multifactorial clinical and laboratory diagnostic method allows predicting metabolic syndrome and related diseases, timely diagnosis, adequate treatment and prevention of the above conditions. As a result, it is possible to stabilize the course of several diseases simultaneously, which improves the quality of life, allows patients to return to professional activities, and reduces the risk of developing diseases associated with metabolic syndrome. The

economic efficiency of the scientific innovation is as follows: timely diagnosis and treatment of disorders of the sympathoadrenal phase of the glycemic curve prevents the development of disorders of the vagus-insular phase and, as a result, prevents the formation of type 2 diabetes. Timely normalization of body weight helps prevent obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. Conclusion: the inclusion of various categories and glycemic coefficients in the multifactorial risk assessment allows for optimizing the clinical and laboratory classification of metabolic syndrome. This, in turn, reduces the risk of exacerbation of metabolic syndrome and comorbid diseases due to the prevention of cardiovascular diseases, as well as reducing treatment costs and preventing planned material costs.

The fourth scientific novelty. The essence of the scientific innovation: For the first time, a digital program has been developed that allows optimization of the risk stratification of metabolic syndrome based on the initial values of clinical and laboratory parameters, including various categories and hyperglycemia coefficients. Significance of the scientific innovation: The digital risk stratification program for metabolic syndrome developed in this study allows one to quickly assess the severity of this syndrome, determine the level of its risk, and develop an individual treatment and prevention plan for a specific patient. Implementation of the scientific innovation in practice: the scientific results obtained in the study of clinical and laboratory parameters of metabolic syndrome risk factors are used in healthcare practice, including the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy clinic (Order No. 1-I&-10 dated January 5, 2023) and in the practice of the Bukhara family clinic (Order No. 01/5 dated January 13, 2022). The social efficiency of the scientific innovation is as follows: the practical use of the digital program for risk stratification of metabolic syndrome allows for the timely identification of high-risk groups, scientifically based treatment, and prevention of the main components of this syndrome, as well as predicting the development of cardiovascular diseases. The economic efficiency of the scientific innovation is as follows: the developed program can be used on a computer, tablet, and smartphone and allows you to determine the risk level and prognosis of metabolic syndrome in a few minutes. Using this program saves the doctor's time in selecting and monitoring the patient's condition, which allows for an additional economic benefit of 277,778 soums per 100 patients. Conclusion: The software for digital risk stratification of metabolic syndrome is an innovative tool for diagnosing risk, treatment strategies, and preventing metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The practical use of this program has a social effect due to improved quality of life and the patient's return to full activity. The minimum economic effect is 1,302,778 soums due to reduced material costs for treatment and prevention, as well as reduced treatment times and saved doctor's time.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, three chapters of personal observations, a conclusion, conclusions, a list of references and applications. The main content of the dissertation is presented on 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Ibadova M.U., Tulaboeva G.M., Khatamova D.T., Nuritdinov Sh.F., Nurmuxamedova D.E. Indicators of basal and post-loading glycemia in patients with various manifestations of coronary heart disease // *New Day in Medicine*. №1, (33), 2021, P. 399-403 (14.00.00; №22).

2. Ибадова М.У., Саидов С.А., Тулабоева Г.М., Каюмов У.К. Оценка показателей кортизола, гликемии, С-пептида и массы тела при моделировании метаболического синдрома у кроликов // *Тиббиётда янги кун*. 8(46)2022, С. 633–637 (14.00.00; №22).

3. Ibadova M.U., Kayumov U.K. The relationship of cortisol with some risk factors for comorbid diseases // *O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti*. 2(7), 2024, P. 227-229 (14.00.00)

4. Ibadova M.U., Chernysh P.P. The effect of ciproheptadine on some risk factors for comorbid diseases // *World Bulletin of Public Health*, 2024. – Vol. 41 (2024) – P. 30-34 (14.00.00; (23) IF 2024: 7.967)

5. Ibadova M.U. Correlation of cortisol levels with some components of the metabolic syndrome // *O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti*. 4(12), 2024, P. 391-394 (14.00.00).

II бўлим (II часть; part II)

6. Каюмов У.К., Ибрагимов А.Ю., Ибадова М.У., Хатамова Д.Т. Особенности психологического типа личности больных сахарным диабетом 2 типа // *Медицина, образование и инновационные исследования*. 2(2) 2024, С. 44-50.

7. Saipova M.L., Kayumov U.K., Ibadova M.U. Dynamics of incidence and comparative evaluation of significance of some components of metabolic syndrome during development of ischemic heart disease // «Метаболический синдром: проблемы и достижения» Тезисы Республиканской научно-практической конференции. Ташкент, 11 апреля 2014г. - С. 199-200.

8. Ziamuhamedova M.M., Kayumov U.K., Ibadova M.U. Total mortality at presence of components of a metabolic syndrome in various age groups // «Метаболический синдром: проблемы и достижения» Тезисы Республиканской научно-практической конференции. Ташкент, 11 апреля 2014г. - С. 201–202.

9. Каюмов У.К., Хасанова Х.Д., Хатамова Д.Т., Саипова М.Л., Зиямухамедова М.М., Ибадова М.У. Динамика показателей артериального давления в неорганизованной популяции // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Щорічні столітт Терапевтичні читання : від досліджень до реалій клінічної практики хні*, 23-24 квітня 2015. С.135.

10. Каюмов У.К., Хасанова Х.Д., Хатамова Д.Т., Саипова М.Л., Зиямухамедова М.М., Ибадова М.У. Показатели массы тела при нарушениях различных фаз гликемической кривой //Матеріали науково-практичної конференціїз міжнародною участю Щорічні столітт Терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики хні, 23-24 квітня 2015. С.136.

11. Нарзикулова С.П., Ибадова М.У., Каюмов У.К. Функциональное состояние почек при метаболическом синдроме //Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». Ташкент, 15 апреля 2016г, Ташкент. С. 77.

12. Саипова М.Л., Самандаров А.Р., Саипова Г.А., Ибадова М.У. Безболевая форма ИБС при метаболическом синдроме //Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». Ташкент, 15 апреля 2016г, С. 93.

13. Каюмов У.К., Хатамова Д.Т., Хасанова Х.Д., Саипова М.Л., Зиямухамедова М.М., Ибадова М.У. Роль нарушения симпатoadренальной фазы гликемической кривой в формировании отдельных компонентов метаболического синдрома //Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии», Самарканд. 2016, 3-4 ноября. Проблемы биологии и медицины. ISSN 2181-5674, 2016, № 3.1 (90)– С.58-59.

14. Kayumov U.K., Ibadova M.U. Principles of metabolic therapy and orthomolecular medicine in solving problems geriatrics //Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии», Самарканд. 2016, 3-4 ноября. Проблемы биологии и медицины. ISSN 2181-5674, 2016, № 3.1 (90)– С.180.

15. Абдухакимова Н.А., Хатамова Д.Т., Хасанова Х.Д., Ибадова М.У. Частота отдельных компонентов метаболического синдрома и особенности различных категорий гипергликемии у больных подагрой //“Ежегодные терапевтические чтения: медикаментозная и немедикаментозная профилактика неинфекционных заболеваний: взгляд в будущее”. Харьков – 20 апреля 2017, С.6.

16. Каюмов У.К., Хатамова Д.Т., Саипова М.Л., Зиямухамедова М.М., Ибадова М.У. Некоторые социально-демографические и психологические характеристики у больных подагрой и метаболическим синдромом //“Ежегодные терапевтические чтения: медикаментозная и немедикаментозная профилактика неинфекционных заболеваний: взгляд в будущее”. Харьков – 20 апреля 2017, С.133.

17. Каюмов У.К., Хасанова Х.Д., Ибадова М.У., Алимов С.С., Нарзикулова С.П., Самандаров А.Р., Саипова Г.А. Опросный метод выявления скрытой гипергликемии при проведении профилактических осмотров населения // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма». Ташкент, 13 апреля 2018 г. С. 54–55.

18. Каюмов У.К., Ибадова М.У., Хатамова Д.Т., Саипова М.Л. Выявление риска полиморбидных заболеваний при метаболическом синдроме// Методические рекомендации. Ташкент. МЗ РУз., 2021г., с. 18.

19. Ibadova M.U. Dynamics of body weight in rabbits with experimental metabolic syndrome //«Metabolik sindrom va komorbidlik: muammolar va ularning yechimlari» xalqaro ishtirokidagi XIII Respublika ilmiy-amaliy anjumani. Toshkent, 2024 yil, 12 dekabr. Б. 143.

Автореферат «O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100 дона. Буюртма № 51/24.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.