

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

СЕМИЗЛИКДА ЎТКИР ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР КАСАЛЛИКЛАР
ПАТОГЕНЕЗИДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА МЕТАБОЛИК
ЎЗГАРИШЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан докторик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc) Contents of
dissertation abstract of doctoral (DSc)**

Шермухамедова Феруза Кобилджановна

Семизликда ўткир цереброваскуляр касалликлар
патогенезида клиник иммунологик ва
метаболик ўзгаришларнинг аҳамияти 3

Шермухамедова Феруза Кобилджановна

Клинико-иммунологические и метаболические
аспекты патогенеза острых цереброваскулярных
заболеваний при ожирении 27

Shermukhamedova Feruza Kabildjanovna

Clinical, immunological and metabolic
aspects of the pathogenesis of acute
cerebrovascular diseases in obesity 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

СЕМИЗЛИКДА ЎТКИР ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР КАСАЛЛИКЛАР
ПАТОГЕНЕЗИДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА МЕТАБОЛИК
ЎЗГАРИШЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фан докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.DSc/Tib803 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Муратов Фахмиддин Хайридинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Аликулова Нигора Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Уринов Мусо Болтаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тохировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

С.Ж. Асфандиёров номли Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _соат_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25, e-mail: info@tma.uz)

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 214-82-90).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _куни тарқатилди.

(2025 йил «__» _даги__рақамли реестр баённомаси)

Р.Ж. Матмуродов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Б. Азизова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ўткир цереброваскуляр касалликлар (ЎЦВК) ханузгача ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Ҳар йили дунёда 12 миллиондан ортиқ янги инсулт ҳолатлари қайд этилади, шулардан 3,5 миллиондан ортиқ киши касаллик оқибатларидан вафот этади. Ишемик инсулт билан касалланганлар сони 65 миллиондан ошиб кетган ва бу кўрсаткич тобора ўсиб бормоқда. Инсултларнинг 60%дан зиёди 70 ёшдан кичик кишиларда, 16%гача эса 50 ёшга тўлмаган шахсларда кузатилади. Айрим давлатларда даволаш, реабилитация ва меҳнат қобилиятини йўқотиш билан боғлиқ иқтисодий харажатлар йилига 50 миллиард доллардан ошади. Ёшга мослаштирилган ўлим даражаси пасайганига қарамай, глобал касаллик ёки ханузгача жуда юқори бўлиб қолмоқда. Меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида тарқалишининг ўсиши, рецидивлар сонининг кўпайиши ва даволашнинг юқори харажати ишемик инсултни эрта диагностика, профилактика ва шахсийлаштирилган даволаш бўйича самарали стратегияларни жорий этишни талаб қилувчи долзарб тиббий-ижтимоий муаммога айлантормоқда¹.

Жаҳон тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси юқори бўлишига қарамасдан, ишемик инсулт (ИИ) ханузгача эрта ўлим ва ногиронликнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Хусусан, меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида хавф омилларининг кўпайиши янги ва такрорий ҳолатларнинг изчил ўсишига олиб келмоқда. Метаболик бузилишлар - қон босимининг ошиши, қандли диабет ва дислипидемия каби ҳолатларнинг тобора кўпайиб бориши айниқса ташвишлидир, чунки бу ҳолатлар ҳатто ёшларда ҳам ИИ ривожланиши хавфини сезиларли даражада оширади. Шу билан бирга, семизлик ишемик инсулт ривожланишида асосий омиллардан бири сифатида иштирок этади. Йирик проспектив тадқиқотларга кўра, семизлик артериал гипертензия билан биргаликда инсулт эҳтимолини анча оширади. Аниқланганидек, семизлик ва метаболик бузилишларга эга беморларда бирламчи ИИ ривожланиш хавфи 30% дан кўпроққа ўсади. Бу эса инсулт профилактикасида нафақат вазнини камайтириш, балки метаболик бузилишларни барвақт аниқлаш ва тузатишга қаратилган комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Мамлакатимизда семизлик билан боғлиқ мураккаб ҳолатларда ишемик инсултни аниқлаш ва даволаш бўйича замонавий ёндашувларни ишлаб чиқишга қаратилган илмий ташаббуслар фаол амалга оширилмоқда. Бу соҳадаги устувор йўналишлар қуйидагиларни ўз ичига олади: семизликни касаллик кечишини оғирлаштирувчи муҳим омил сифатида аниқлаш; инсултга чалинган беморларда метаболик бузилишларни назорат қилиш самарадорлигининг пасайишини ўз вақтида аниқлаш, бу эса асоратлар ва ногиронлик ривожланишига олиб келади; касаллик ривожланишида ирсий мойиллик ҳиссасини таҳлил қилиш; семизлик фонда ЎЦВКни барвақт аниқлаш усулларини молекуляр-генетик маркерлар асосида

¹ World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786524/>

такомиллаштириш; инсултнинг оғир оқибатларини камайтиришга қаратилган самарали даво ва эрта реабилитация схемаларини ишлаб чиқиш. Бу борада 2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда инсулт асоратларини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий ёрдам даражасини янги поғонага кўтариш учун аҳоли ўртасида профилактика чора-тадбирларини олиб боришга қаратилган илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон «Тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш учун зарурий шароитларни яратиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохатларни босқичли давом эттириш тўғрисида», 2003 йил 26 февralидаги ПФ-3214-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини келгусида ислох қилиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 28 июлидаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасидаги ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимларини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³.

ЎЦВК ишемик инсултни клиник-иммуногенетик ривожланиш механизмлари, ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришни ўрганишга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Harvard Medical School, University of Toronto, University of Bologna, Seoul National University, Johns Hopkins University, University of Melbourne (АҚШ, Канада, Италия, Корея, Австралия); Роберт Koch Institute, National Institute of Health (Германия, АҚШ); Тошкент

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, cyberleninka.ru, www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz.

тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

ЎЦВК ишемик инсульт патогенетик хусусиятлари, диагностика, даволашни яхшилаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида ахамиятли натижаларга эришилган бўлиб, хусусан, семизлик касаллик кечишига салбий таъсир кўрсатувчи асосий омиллардан бири сифатида алоҳида ўрганилган. Жумладан, Германиядаги Institute for Quality and Efficiency in Health Care муассасасида инсульт ҳолатида гомеостаз тизимларининг таъсири, хусусан, семизлик билан боғлиқ метаболик бузилишлар контекстида тадқиқ этилган. DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group), FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) халқаро лойиҳалари доирасида, шунингдек, АҚШнинг Миллий соғлиқни сақлаш институти ва Миллий кўз институтида ишемик инсультнинг патогенетик механизмлари таҳлили асосида семизлик билан боғлиқ коморбид ҳолатларни ҳисобга олган ҳолда даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқилган. Кембриж университети (Буюк Британия) олимлари инсультдан кейинги асоратларнинг тез ривожланиши ва реабилитация усуллариининг самарадорлиги ўртасидаги боғлиқликни, айниқса ортиқча вазнли беморлар орасида ўрганишган. Москвадаги Research Institute of General Resuscitation муассасасида инсульт оқибатидаги клиник, функционал ва ижтимоий ўзгаришлар, семизлик мавжудлигида кучайиши ўрганилган. Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилган тадқиқотлардан маълум бўлишича, инсультдан кейин тўлиқ тикланиш фақатгина 10–15% беморларда кузатилади, семизлик эса ижобий натижалар эҳтимолини сезиларли даражада пасайтиради.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ишемик инсультнинг клиник хусусиятлари ва патогенезини ўрганиш, айниқса унинг этиологияси ноаниқ бўлиб, оқибатлари беморларда кучли ногиронликка олиб келадиган ҳолларда, мураккаб ва долзарб тиббий-ижтимоий вазифа ҳисобланади. Ушбу муаммо, хусусан, инсульт ривожланиши хавфини оширибгина қолмай, унинг кечишини оғирлаштирадиган, тикланиш даволанишининг самарадорлигини пасайтирадиган ва ноқулай натижалар эҳтимолини оширадиган семизлик мавжуд бўлган ҳолларда, алоҳида аҳамият касб этади.

Ҳозирги замонавий ҳорижий илмий маълумотларни таҳлил қилиш жараёнида семизликнинг ЎЦВК кечиши ва натижасига таъсирини чуқур ўрганиш зарурати тобора долзарб тус олмоқда. Семизлик ўзгарувчан (модификатсия қилса бўладиган) хавф омилларидан бири сифатида атеросклероз, артериал гипертензия, углевод ва липид алмашинувининг бузилиши билан яқин боғлиқ бўлиб, ишемик инсульт ривожланиши учун патофизиологик асос яратади (Kernan W.N. ва бошқ., 2014; Lavie C.J. ва бошқ., 2017; Whelton P.K. ва бошқ., 2018). Аниқланганидек, ортиқча вазн томир тизимига кўплаб омиллар орқали салбий таъсир кўрсатади: тизимли яллиғланишни кучайтиради, гиперкоагуляцияга олиб келади, қон томир тонусини бошқаришни бузади ва томир деворини шикастлайди (Peters S.A.E. ва бошқ., 2020; Piché M.E. ва бошқ., 2020).

Семизликнинг инсультга таъсирини жинс ва ёшга қараб ўрганиш алоҳида

аҳамиятга эга, чунки эркаклар ва аёллар ўртасидаги метаболик ва гормонал фарқлар, шунингдек, ёш, етук ва қарилик давридаги физиологик ўзгаришлар мия қон айланиш асоратлари хавфи ва оғирлигига сезиларли даражада таъсир кўрсатиши мумкин (Reeves M.J. ва бошқ., 2008; Appelros P. ва бошқ., 2009). Шу жиҳатдан олимлар диққати тобора ортиб бораётган йўналишлардан бири семизлик ва инсулт ўртасидаги ўзаро боғлиқликни таъминловчи молекуляр-генетик омилларни, жумладан яллиғланиш, липид алмашинуви ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларини бошқарувчи генлар полиморфизмларини ўрганишдир (Delgado P. ва бошқ., 2012; Casas J.P. ва бошқ., 2004; Hindy G. ва бошқ., 2018). Бу омиллар семизликка эга шахсларда инсултнинг олдини олиш ва даволашда шахсийлаштирилган ёндашувлар учун эҳтимолий нишонлар сифатида кўрилатган муҳим элементлар ҳисобланади. Шу тариқа, семизликни патогенетик жиҳатдан муҳим ҳолат сифатида ҳисобга олиш ЎЦВК бўйича хавф омилларини комплекс таҳлил қилиш ва самарали даво-профилактика стратегияларини ишлаб чиқишда асосий боғловчи бўғинга айланмоқда.

Ўзбекистонда бир қатор олимлар томонидан бош миянинг сурункали ишемияси таъсирида когнитив чақирилган потенциаллар, ишемик инсултдан кейинги мия фаолияти, ишемик инсултнинг ўткир даврида дифференциал терапия масалалари ўрганилган (Халимова Х.М., Якубова М.М., 2009; Рахимбаева Г.С., 2020; Хайдарова Д.К., Маджидова Ё.Н., Ходжаева Д.Т., 2015; Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., 2017), бироқ инсулт асоратларини аниқлаш ва даволашда замонавий тиббий ёрдам даражасини оширишга қаратилган профилактик тадбирлар аҳоли орасида ишлаб чиқилмаган. Ривожланган мамлакатларда инсулт меҳнат қобилиятини доимий йўқотишнинг асосий сабаби сифатида 1-ўринда туради: инсултни бошдан кечирган беморларнинг 90%ида ҳаракат функциялари сақланиб қолган бузилишлар туфайли меҳнатга лаёқат чекланган, уларнинг 10%и эса оғир ногиронга айланиб, бошқа кишилар ёрдамига муҳтож бўлиб қолади. Инсулт ва унинг оқибатлари беморлар, уларнинг оилалари ва жамият зиммасига долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертацион тадқиқот Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.11.00.158 «Дорилар билан даволаш тамойилларини оптималлаштириш, бош миянинг қон томир касалликларини асосий патогенетик механизмлари» (2021-2023 йй.) ҳамда FM- 2023041477- «Қон айланиш касалликлари (Уйқу ва ёнбош артериялари атерокальцинози) клиник биокимёвий ва патогенетик муаммолари, неврологик, когнитив, суяк бўғимлари асоратларини даволаш» (2023-2025 йй.) мавзусидаги Республика Олий таълим инновацион ривожланиш вазирлиги грант илмий-лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади семизликда ўткир цереброваскуляр касалликнинг клинко-неврологик ва иммуногенетик хусусиятларини ўрганиш ва уларни даволашда дифференциал ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

семизликда ривожланган ўткир ЦВК ишемик инсульт билан оғриган беморларнинг клиник-неврологик, антропометрик ва метаболик хусусиятларини комплекс таҳлил қилиш;

семизликда ривожланган ўткир ЦВК ишемик инсульт билан оғриган беморларда клиник-биокимёвий ва гемодинамик бузилишларни аниқлаш ва уларнинг касалликнинг оғирлигига таъсирини белгилаш;

семизликда ривожланган ўткир ЦВК ишемик инсульт билан оғриган беморларда IL17A (G197A), TNF α (G308A), IL1b (T-31C), TLR9 (T1237C) ва TLR2 (G2258A) генлари бир нуклеотидли полиморфизмларининг учраш частотаси ва тақсимланишини аниқлаш;

семизлиги бўлган беморларда кўрсатилган иммуногенетик полиморфизмларнинг метаболик бузилишлар ва ўЦВКнинг оғирлиги билан боғлиқлигини аниқлаш;

ўрганилган генетик полиморфизмларнинг ўЦВК ишемик инсульт оқибатлари, шу жумладан беморларнинг функционал тикланишига таъсирини баҳолаш;

семизликка эга ўЦВК ишемик инсультли беморларда касалликнинг оғир кечиши ва ножўя оқибатларининг прогностик предикторларини аниқлаш;

олинган маълумотлар асосида семизликка эга ўЦВК ишемик инсульт беморларни даволашни оптималлаштириш бўйича тавсияларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти ўЦВК ишемик инсульт билан касалланган 256 нафар бемор, улардан семизлик мавжуд бўлган 181 нафар, семизлик мавжуд бўлмаган 75 нафар беморлар.

Тадқиқотнинг предмети сифатида семизликда ўЦВК ишемик инсультнинг клиник-неврологик хусусиятларини гемодинамик, биокимёвий ва иммуногенетик текширувлар натижалари асосида комплекс ўрганиш. материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари клиник-неврологик, молекуляр-генетик, инструментал текширув усуллари ва натижаларга статистик ишлов берувчи аналитик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

семизлиги бўлган аёлларда юқори тана вазни индекси билан биргаликда кечувчи оғир метаболик ва гемодинамик бузилишларни ишемик инсульт ривожланишидаги патогенетик ўрни аниқланган;

илк бор семизлик ва семизликсиз ўзбек миллатига мансуб ишемик инсульт ривожланган беморларда IL-17 гени G197A, IL1b гени T-31C, TNF-а гени G308A, TLR-9 гени T1237C ва TLR-2 гени G2258A генотип полиморфизмининг G/G генотипларнинг учраш частотаси аниқланган;

IL17A гени G197A полиморф вариантларининг ассоциацияси A/A вариантли гомозигота генотип (OR=6,31) ва G/A гетерозигота (OR=2,61) генотипли беморларда ишемик инсульт ривожланиш хавфини ошириши, G/G генотип ИИ га нисбатан протектив маркер эканлиги исботланган;

G/A гетерозигота генотипли G197A IL17A гени полиморфизми

ассоциацияси брахиоцефал артерияларни оғир ва критик даражадаги стенози ўзаро боғлиқлиги семизликда ишемик инсульт ривожланиш хавфини 1,8 марттага ($OR=8,94$) ошириши аниқланган;

клиник, лаборатор ва иммуногенетик омилларни интеграциялаш асосида семизлиги бўлган беморларда ишемик инсульт оғирлигининг прогностик моделини прогностик қийматни ($AUC>0,80$) кўрсатди, бу эса беморларни хавф даражаси бўйича фарқлаш ва даволаш тактикасини оптималлаштириши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

семизликка эга бўлган беморларда ўткир ишемик инсультнинг клиник-неврологик, метаболик ва иммуно -генетик (IL17A, TNF α , IL1b, TLR9, TLR2), ўтказилган тадқиқот натижалари клиник амалиётда қўллаш тавсия этилган;

клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик омиллар интеграциясига асосланган ишемик инсульт оғирлигини башорат қилиш методикаси беморларни хавф даражасига кўра тартиблаш имконини беради, бу эса даволаш тактикасида асослироқ танлов қилишга ва ноқулай прогнозга эга беморларни интенсив юритишга тавсия қилинган;

гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин-эзетимиб қўллаш асосида таклиф этилган оптималлаштирилган комплекс терапиянинг самарадорлигини оширишга қаратилган шахсийлаштирилган ёндошув асосида прогностик шкала ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган объектив клиник, неврологик, лаборатор усуллар ва статистик усуллар асосида ЎЦВКнинг клиник-иммуногенетик ривожланиш механизмлари, ташхислаш ва даволашни касалликнинг турига, беморларнинг жинс ва ёш хусусиятларига кўра баҳолашнинг ўзига ҳослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулосалар ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти

семизликка эга беморларда ишемик инсульт ривожланишининг патогенетик механизмларини чуқурроқ англашда, шунингдек, касаллик оғирлигини шакллантиришда иммуногенетик ва метаболик омилларнинг ролини асослашда IL17A (G197A), TNF α (G308A), IL1b (T-31C), TLR9 (T1237C) ва TLR2 (G2258A) генларининг бир нуклеотидли полиморфизимлари билан ишемик инсульт оғирлиги, брахиоцефал артерияларининг оғир стенози ўртасида аҳамиятли ассоциация аниқланди, бу эса ушбу генларнинг семизликда қон-томир хавфини шакллантиришда иштироки билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, клиник, лаборатор ва молекуляр-генетик омилларни интеграция қилиш асосида ишлаб чиқилган инсульт оғирлигини прогноз қилиш методикаси хавфни аниқроқ стратификация қилиш ва даволаш тактикасида асосланган танлов қилиш

имконини беради, бу гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин-эзетимибни ўз ичига олган таклиф этилган комплекс терапия семизлик фонидagi ўЦВК беморларида клиник самарадорликни намoён қилди ҳамда неврологик ҳолатнинг ишончли яхшиланиши билан изоҳланади..

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши семизликда ўткир цереброваскуляар касалликнинг клинико-неврологик ва иммуногенетик хусусиятларини ўрганиш ҳамда уларни даволашга дифференциаллаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: семизлиги бўлган аёлларда юқори тана вазни индекси билан биргаликда кечувчи оғир метаболик ва гемодинамик бузилишларнинг ишемик инсульт ривожланишидаги патогенетик ўрни аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрь 11-23/210-t- сон билан тасдиқланган «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» ва 2024 йил 9 апрелда 04-24/120-х-сон билан тасдиқланган «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.12.2023 йилдаги 118-сон, ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиника интенсив терапия бўлими 25.12.2023 йилдаги 186-сон, Республика илмий шошилинч тиббий ёрдам Наманган филиали 18.03.2024 йилдаги №64/1 ва Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази №21, 18.03.2024 амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июль 21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* иммуногенетик омиллар (IL-17, IL1β, TNF-α, TLR-9, TLR-2 генлар полиморфизмлари) ва семизликка эга беморларда ишемик инсульт ривожланиш хавфи ўртасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланиши ва исботланиши инсультни ташхислаш ва профилактикасида шахсийлаштирилган ёндашувни шакллантиришга асос бўлди. Дифференциал ташхислаш алгоритми юқори генетик хавфга эга бўлган шахсларни эрта аниқлашни таъминлайди, бу эса хавф омилларини ўз вақтида даволаш, ногиронликни олдини олиш ва ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам беради. Профилактика ва даволашда индивидуал тиббий хизмат кўрсатиш сифатини оширади ҳамда узок муддатли неврологик прогнозни яхшилади, бу айниқса метаболик бузилишларга эга меҳнатга лаёқатли аҳоли қатлами учун жуда долзарб ҳисобланади. *Иқтисодий самарадорлиги:* семизликка эга беморларда ўЦВК ҳолатларида генетик скрининг ва индивидуал даволаш Алгоритмини жорий этиш юқори харажатли стационар ёрдам харажатларини оптималлаштириш, интенсив терапия бўлимларида ётиш муддатини қисқартириш ва оғир асоратлар ҳамда қайта инсультлар сонини камайтириш имконини беради. Дастлабки ҳисоб-китобларга кўра, таклиф этилган ёндашувларни амалга ошириш ҳар бир беморга тўғри келувчи 1200000 сўмгача иқтисодий самара беради, бу эса узок муддатли реабилитация, қайта госпитализация ва иккинчи даражали даволаш эҳтиёжини камайтириш ҳисобига эришилади. Бўшаган ресурслар амбулатор хизматларни ривожлантириш, профилактик тадбирлар ўтказиш ва генетик

маслаҳат хизматларини кенгайтиришга йўналтирилиши мумкин. Ушбу илмий янгиликни клиник амалиётга жорий этиш семизлик фонидagi ЎЦВКга эга беморларга тиббий ёрдам кўрсатишни самарали ва иқтисодий жиҳатдан асосланган моделини шакллантиришга хизмат қилади. Бу эрта ташхислаш ва индивидуал даволаш имкониятларини кенгайтиради, шунингдек, юқори метаболик хавфли популяцияда инсулт билан боғлиқ иқтисодий ва ижтимоий йўқотишларни барқарорлигини таъминлайди.

иккинчи илмий янгилик: илк бор семизлик ва семизликсиз ўзбек миллатига мансуб ишемик инсулт ривожланган беморларда IL-17 гени G197A, IL1b гени T-31C, TNF-a гени G308A, TLR-9 гени T1237C ва TLR-2 гени G2258A генотип полиморфизмининг G/G генотипларнинг учраш частотаси аниқланди. Олинган маълумотлар иммуногенетик омиллар инсулт ривожланиши хавфини ошириши билан бирга, касаллик оғирлик даражасини шаклланишида ҳам иштирок этиб, бу ҳолат тизимли яллиғланиш, атероген жараёнлар ва мияда қон айланишини бузилиши билан боғлиқ эканлигини тасдиқлайди. Бу натижалар метаболик синдром билан боғлиқ инсултнинг патогенетик моҳиятини яхшироқ англаш имконини яратадиган таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрь 11-23/210-т-сон билан тасдиқланган «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» ва 2024 йил 9 апрелда 04-24/120-х-сон билан тасдиқланган «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти куп тармокли тиббиет маркази бўйича 26.12.2023 йилдаги 118-сон, ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармокли клиника интенсив терапия бўлими 25.12.2023 йилдаги 186-сон, Республика илмий шошилинч тиббий ёрдам Наманган филиали 18.03.2024 йилдаги №64/1 ва Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази №21, 18.03.2024 амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июль 21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* яллиғланиш ва туғма иммун тизими генлари полиморфизмлари семизликда инсулт оғирлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқлик клиник-генетик асосда беморларни стартификация қилишга имкон берди. Бу касалликни оғир кечиши эҳтимоли юқори бўлган шахсларни эрта аниқлаш, даволаш ва агрессив профилактика имкониятини яратади, натижада ногиронлик ва ўлим ҳолатлари камаяди. Персоналлаштирилган тиббиётнинг оммалашуви ва тиббий ресурсларни манзилли тақсимлаш имкониятлари ошади. *Иқтисодий самарадорлиги:* генетик жиҳатдан ноқулай профилга эга беморларни эрта аниқлаш, инсултни оғир кўринишларини олдини олишга, интенсив даволаш ва шифохонада бўлиш муддатини қисқартиришга ёрдам беради. Тахминий ҳисоб-китобларга кўра, оғир инсулт бўлган ҳар бир бемор учун сарф-харажатлар 1500000 сўмгача камайиши мумкин, бу реабилитация, ижтимоий ёрдам ва меҳнат қобилиятини йўқотиш билан боғлиқ харажатларни ўз ичига олади. Бу маблағлар скрининг дастурлари ва хавф гуруҳидаги шахслар учун

профилактик тадбирларга йўналтирилиши мумкин. Мазкур илмий янгиликни амалиётга жорий этиш семизлик ва инсультни бирга кечираётган беморлар учун хавфни баҳолаш ва бошқаришда сифат жиҳатдан янги ёндашув яратади. Бу тиббий ёрдамни манзиллилаштириш, оғир асоратларни камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва тиббиёт соҳасидаги харажатларни оптималлаштиришга ёрдам беради.

учинчи илмий янгилик: IL17A гени G197A полиморф вариантларининг ассоциацияси A/A вариантли гомозигота генотип ($OR=6,31$) ва G/A гетерозигота ($OR=2,61$) генотипли беморларда ишемик инсульт ривожланиш хавфини ошириши, G/G генотип эса протектив маркер эканлиги исботланди.

Олинган маълумотлар иммуногенетик омиллар инсульт ривожланиши хавфини ошириши билан бирга, касаллик оғирлик даражасини шаклланишида ҳам иштирок этиб, бу ҳолат тизимли яллиғланиш, атероген жараёнлар ва мияда қон айланишини бузилиши билан боғлиқ эканлигини тасдиқлайди. Бу натижалар метаболик синдром билан боғлиқ инсультнинг патогенетик моҳиятини яхшироқ англаш имконини яратадиган таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрь 11-23/210-т-сон билан тасдиқланган «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» ва 2024 йил 9 апрелда 04-24/120-х-сон билан тасдиқланган «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти куп тармокли тиббиёт маркази бўйича 26.12.2023 йилдаги 118-сон, ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармокли клиника интенсив терапия бўлими 25.12.2023 йилдаги 186-сон, Республика илмий шошилиш тиббий ёрдам Наманган филиали 18.03.2024 йилдаги №64/1 ва Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази №21, 18.03.2024 амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июль 21-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* яллиғланиш ва туғма иммун тизими генлари полиморфизмлари семизликда инсульт оғирлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқлик клиник-генетик асосда беморларни стартификация қилишга имкон берди. Бу касалликни оғир кечиши эҳтимоли юқори бўлган шахсларни эрта аниқлаш, даволаш ва агрессив профилактика имкониятини яратади, натижада ногиронлик ва ўлим ҳолатлари камаяди. Персоналлаштирилган тиббиётнинг оммалашуви ва тиббий ресурсларни манзилли тақсимлаш имкониятлари ошади. *Иқтисодий самарадорлиги:* генетик жиҳатдан ноқулай профилга эга беморларни эрта аниқлаш, инсультни оғир кўринишларини олдини олишга, интенсив даволаш ва шифохонада бўлиш муддатини қисқартиришга ёрдам беради. Тахминий ҳисоб-китобларга кўра, оғир инсульт бўлган ҳар бир бемор учун сарф-харажатлар 1500000 сўмгача камайиши мумкин, бу реабилитация, ижтимоий ёрдам ва меҳнат қобилиятини йўқотиш билан боғлиқ харажатларни ўз ичига олади. Бу маблағлар скрининг дастурлари ва хавф гуруҳидаги шахслар учун профилактик тадбирларга йўналтирилиши мумкин. Мазкур илмий янгиликни

амалиётга жорий этиш семизлик ва инсультни бирга кечираётган беморлар учун хавфни баҳолаш ва бошқаришда сифат жиҳатдан янги ёндашув яратади. Бу тиббий ёрдамни манзиллилаштириш, оғир асоратларни камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва тиббиёт соҳасидаги харажатларни оптималлаштиришга ёрдам беради.

тўртинчи илмий янгилик: G/A гетерозигота генотипли G197A IL17A гени полиморфизми ассоциацияси брахиоцефал артерияларни оғир ва критик даражадаги стенози ўзаро боғлиқлиги семизликда ишемик инсульт ривожланиш хавфини 1,8 марттага (OR=8,94) ошириши аниқланган. Олинган маълумотлар ушбу генетик вариантлар бош мия қон томирларида атеросклероз жараёнининг тез суръатда ривожланишига олиб келувчи томир мустаҳкамлигининг молекуляр-генетик маркерлари сифатида қараш мумкинлигини кўрсатди. Бу илмий янгилик семизлик фонидagi ЎЦВК патогенезини янада чуқурроқ англашга ёрдам беради ҳамда иммуногенетик кўрсаткичларни томир хавфини баҳолаш моделларига киритиш зарурлигини асослаб бериши бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрь 11-23/210-t-сон билан тасдиқланган «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» ва 2024 йил 9 апрелда 04-24/120-x-сон билан тасдиқланган «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.12.2023 йилдаги 118-сон, ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиника интенсив терапия бўлими 25.12.2023 йилдаги 186-сон, Республика илмий шошилинч тиббий ёрдам Наманган филиали 18.03.2024 йилдаги №64/1 ва Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази №21, 18.03.2024 амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июль 21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* семизликда магистрал артерияларнинг оғир стенозлашган шикастланишларига генетик мойилликни аниқлаш инсультнинг клиник белгиларини намоён бўлишида юқори хавф гуруҳларини аниқлаш имконини беради. Бу эса эрта ангиографик назорат ва профилактик тадбирларни амалга оширишга (даволаш, ҳаёт тарзини ўзгартириш, жарроҳлик муолажалари) имкон яратади. Натижада ногиронлик ҳолати камайиши, меҳнатга лаёқатлилиқ ёшини узайиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга эришилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* брахиоцефал артериялар стеноз хавфи генетик асосда стартификация қилиш беморларни тўғри йўналтиришни оптималлаштиради, кечикиб қилинган ва қимматбаҳо муолажалар (шу жумладан, шошилинч тромбозис ва реанимацион ёрдам) дан қочишга ёрдам беради, ҳамда қон-томир оғир зарарланиш тезлигини камайтиради. Дастлабки баҳолашлар инсультни олдини олиш ва шифохонага ётқизиш, ангиопластика ҳамда узоқ муддатли реабилитация харажатларини камайтириш орқали ҳар бир беморга тўғри келувчи иқтисодий самара 1800000 сўмгача етиши мумкин. Хулоса: ушбу илмий янгиликни амалиётга жорий этиш семизликка чалинган беморларда молекуляр-генетик механизмларга асосланган юқори аниқликдаги

кон-томир хавфини баҳолаш моделини шакллантиришга ёрдам беради. Бу стенозларни скрининг қилиш ва иккиламчи профилактиканинг самарадорлигини оширади, соғлиқни сақлаш тизимига тушадиган юкни камайтиради ва инсультгача бўлган босқичларда ресурслардан манзилли фойдаланиш имкониятини таъминлайди.

бешинчи илмий янгилик: клиник, лаборатор ва иммуногенетик омилларни интеграциялаш асосида семизлиги бўлган беморларда ишемик инсульт оғирлигининг прогностик моделини прогностик қийматни ($AUC > 0,80$) кўрсатди, бу эса беморларни хавф даражаси бўйича фарқлаш ва даволаш тактикасини оптималлаштириши аниқланган. Ушбу иммуногенетик ва метаболик комбинацияли беморларда инсультни оғир кечиши, NIHSS, mRS ва когнитив функцияларини баҳолаш шкалалари бўйича динамикада тикланиши секинланиши аниқланди. Бу эса ушбу генетик маркерларни семизликда инсультнинг эрта бошланиши ва оғир кечиши учун предиктор сифатида қараш имконини берадиган таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 23 ноябрь 11-23/210-t-сон билан тасдиқланган «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» ва 2024 йил 9 апрелда 04-24/120-x-сон билан тасдиқланган «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклифлар Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 26.12.2023 йилдаги 118-сон, ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиника интенсив терапия бўлими 25.12.2023 йилдаги 186-сон, Республика илмий шошилинч тиббий ёрдам Наманган филиали 18.03.2024 йилдаги №64/1 ва Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази №21, 18.03.2024 амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 7 июль 21-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* генетик маркерлар инсультни эрта, оғир шакллари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш оғир кечиш эҳтимоли юқори ва компенсация имкониятлари чекланган беморларни алоҳида категория сифатида ажратиш имконини беради. Бу эса семизлик ва ўрганилган полиморфизмларга эга беморларни эрта кузатув, назорат ва агрессив профилактик тадбирларни амалга ошириш асосини яратади. Бу ўз навбатида бирламчи ногиронлик даражасини пасайтиради ва неврологик ёрдам сифатини оширади. Шу тариқа амалиётда ногиронликни олдини олишга қаратилган юқори даражадаги тиббий ёндашув жорий этилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* инсультни оғир кечишига мойил беморларни эрта аниқлаш узок муддатли реабилитация, такрорий госпитализация ва ижтимоий хизматлар ҳаражатларини камайтиришга ёрдам беради. Бир беморга тўғри келадиган бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни тахминий тежалиши 2200000 сўмни ташкил қилади. Бу тикланиш даврининг қисқариши, меҳнат қобилиятини йўқотиш, ногиронлик нафақасига эҳтиёжни камайиши билан боғлиқ. Бошқа ресурслар хавф гуруҳларида проспектив мониторинг ва профилактика дастурни кенгайтиришга йўналтирилиши мумкин. Хулоса: ушбу илмий янгиликни амалиётга жорий этиш семизликда инсультни эрта прогноз қилиш ва уни

олдини олишга қаратилган самарали тизимни шакллантиришга ёрдам беради. Бу бирламчи профилактикани сезиларли даражада оширади, даволаш тактикаси оптималлаштирилади ва инсультнинг ножўя оқибатлари билан боғлиқ тиббий, ижтимоий ва иқтисодий харажатларни камайтиради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий амалий анжуманларда, жумладан, 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 45 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та илмий мақола, шундан 8 та республика ва 4 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва хажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг хажми 190 бетни ташкил қилади.

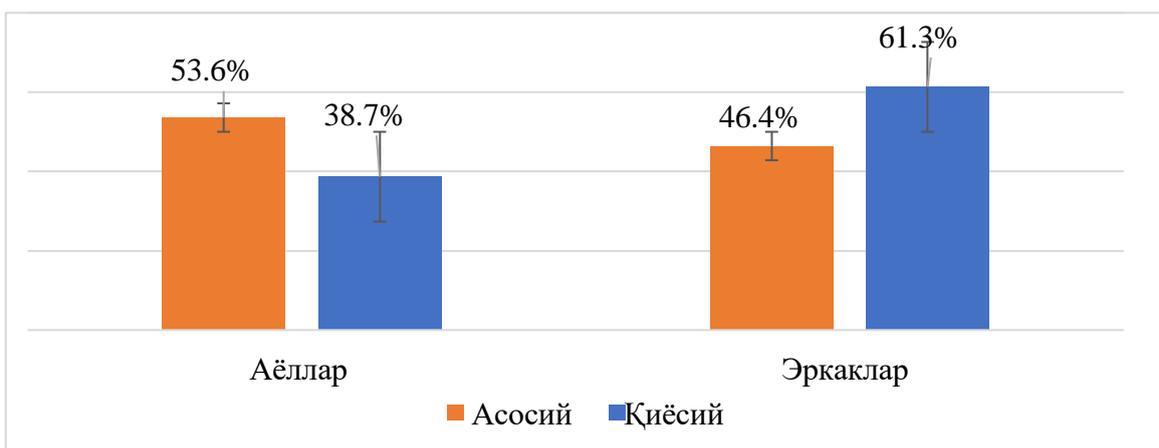
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Семизликда ривожланган ўткир цереброваскуляр касалликлар муаммосига замонавий қараш» деб номланган биринчи бобида (адабиётлар шарҳи) ишемик инсульт ва семизлик ривожланишига бағишланган манбалар таҳлили ўтказилган, уларни учраш частотаси ҳақида маълумотлар келтирилган. ЎЦВК ривожланишининг хавф омиллари ва генетик жиҳатлари, семизлик фонида ИИ билан оғриган беморларни комплекс ташхислаш ва даволаш усуллари ёритилган.

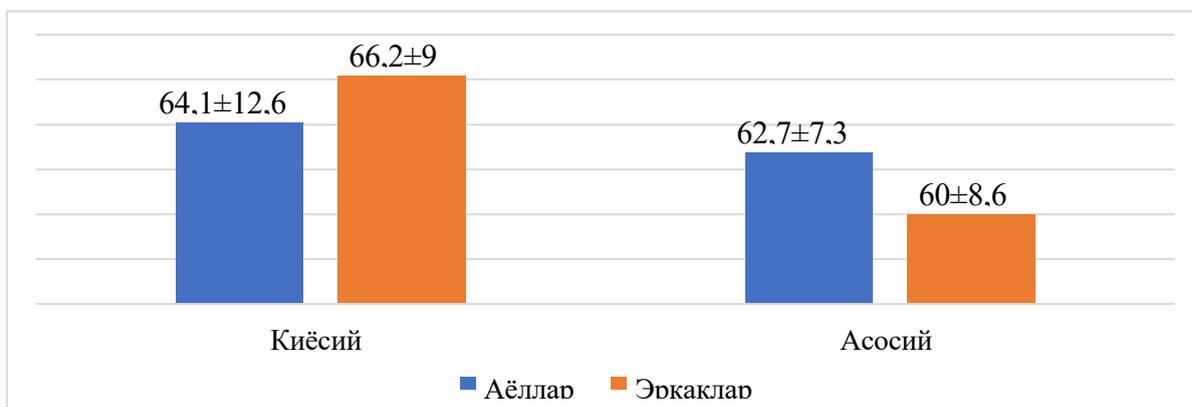
Диссертациянинг «Семизликда ривожланган ЎЦВК тадқиқоти материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида клиник, лаборатор, ультратовуш, радиологик тадқиқот усуллари тавсифланган. Тадқиқот 2020- 2024 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг интенсив неврология ва неврология бўлимларида ўтказилди. Тадқиқотга тасдиқланган цереброваскуляр патология билан 256 нафар беморлар киритилган бўлиб, улар икки гуруҳга бўлинган: асосий ($n=181$) - семизлик фонида ЎЦВК билан оғриган беморлар ($TВИ \geq 30 \text{ кг/м}^2$); назорат гуруҳи ($n=75$) - семизликсиз ЎЦВК билан оғриган беморлар ($TВИ < 30 \text{ кг/м}^2$).

1- расмда беморларнинг жинси бўйича тақсимоти назорат ва асосий гуруҳлар бўйича кўрсатилган.



1-расм. Жинс бўйича гуруҳлар ўртасидаги тақсимот

Асосий гуруҳда аёллар улуши 53,659% ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичдан сезиларли даражада юқори (38,7%). Аксинча, назорат гуруҳидаги эркаклар улуши асосий гуруҳдаги 46,4% нисбатан юқори - 61,3% ташкил этди. Барча текширилган беморларнинг ўртача ёши $62,6 \pm 9,03$ ёшни ташкил этди. Асосий гуруҳда ўртача ёш $61,5 \pm 8,1$ ёшни, назорат гуруҳида эса $65,4 \pm 10,5$ ёшни ташкил этди. Ёш фарқлари жинс кесимида таҳлил қилинганда, асосий гуруҳдаги аёлларнинг ўртача ёши $62,9 \pm 7,24$ ёш, назорат гуруҳида эса $64,07 \pm 12,62$ ёш эканлиги аниқланди. Эркакларда мос равишда - $60 \pm 8,76$ ёш ва $66,17 \pm 9,00$ ёшни ташкил қилди. Аниқланган фарқларга қарамай, статистик таҳлил гуруҳлар ўртасида ёш бўйича сезиларли фарқларни аниқламади ($p > 0,05$), бу эса уларни ушбу параметр бўйича шартли равишда таққосланган деб ҳисоблаш имконини беради (2-расм).



2-расм. Гуруҳдаги беморларни ёш бўйича кўрсаткичлари

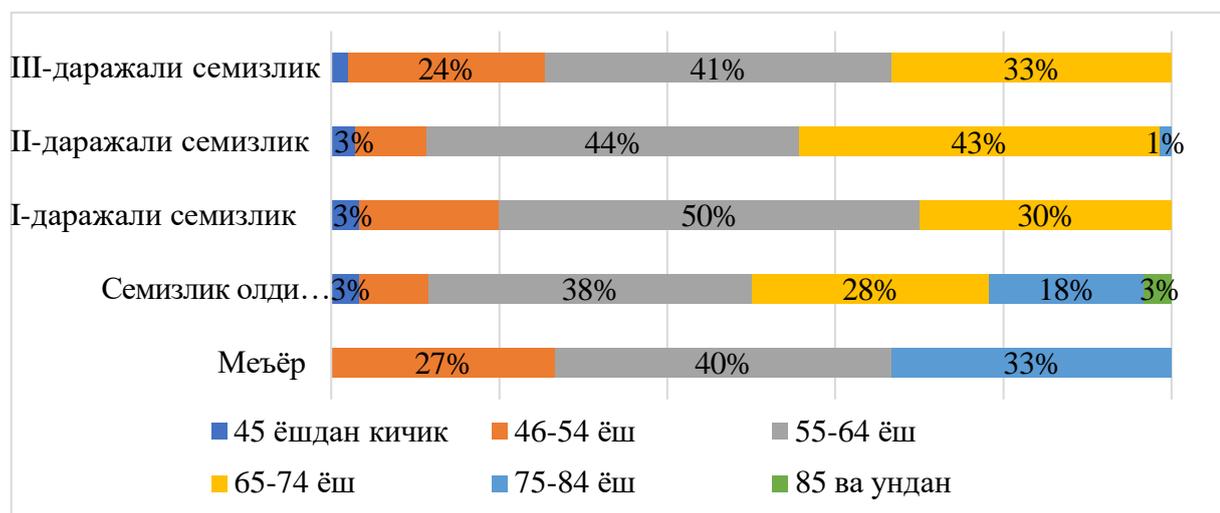
Шуни таъкидлаш керакки, гуруҳлар ёш ва жинс бўйича фарқ қилиши мумкин, чунки семизлик ривожланишининг гендер ва ёш хусусиятлари ўрганилаётган омиллар қаторига киради. Ушбу параметрлар беморларнинг клиник-метаболик ва иммуногенетик профилига қўшган ҳиссасини аниқлаш мақсадида тадқиқотнинг махсус кичик босқичи доирасида алоҳида таҳлил қилинди.

Барча 256 нафар беморларда ИИ ташхиси компьютер томография текшируви билан тасдиқланди. Бемор умумий аҳволини оғирлиги ва

неврологик бузилишларни ифодаланганлиги NIHSS, Бартел ва Скандинавия шкалалари ёрдамида даволашнинг 1, 10, 35-кунлари ва 3, 6 ойларида баҳоланди. Қўшимча равишда молекуляр-генетик таҳлил ўтказиш учун 187 нафар бемордан иборат кичик танлов гуруҳлари шакллантирилди: А кичик гуруҳи - ЎЦВК ва семизлик бўлган 64 бемор; Б кичик гуруҳи - семизликсиз ЎЦВК билан оғриган 32 бемор; Генетик таҳлил учун назорат гуруҳи - анамнезида ЎЦВК ва семизлик бўлмаган 91 нафар амалий соғлом шахс танланди.

Диссертациянинг «Семизликда ривожланган ишемик инсультнинг клиник- антропометрик, неврологик, гемодинамик ва биокимёвий хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида клиник, лаборатор, ультратовуш, радиологик текширув усуллари натижалари ёритилган.

Семизликда ишемик инсультнинг эрта пайдо бўлиши, ортиқча тана вазни ва ёш ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди. Таҳлил доирасида асосий ва назорат гуруҳларига киритилган барча беморлар, шунингдек жинси, ёши, бўйи, тана вазни индекси (ТМИ) маълумотлари ҳисобга олинди (3-расм).

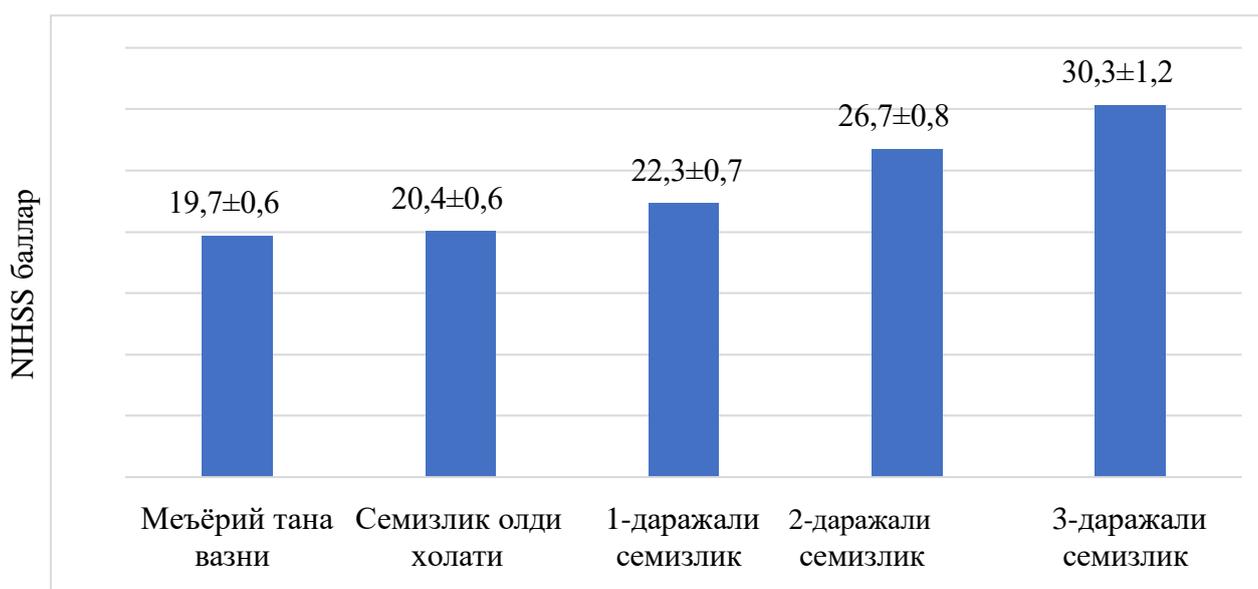


3-расм. Ёш ва семизлик даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

Беморларнинг ўртача ёши бўйича таққослаш шуни кўрсатдики, 45 ёшдан кичик гуруҳда меъерий ТВИга эга бўлган беморлар қайд этилмаган. Кўпчилик (85,7%) беморларда ортиқча тана вазни ёки семизлик мавжуд бўлган, бу эса ёшликда семизлик ишемик инсультнинг эрта ривожланишига ёрдам берувчи асосий омил эканлигидан далолат беради. Беморларнинг 3,33%да семизлик олди ва I даражали семизлик, 2,86% ва 1,96%да эса мос равишда II ва III даражали семизлик аниқланган. 46–54 ёшли гуруҳда барча ТВИ даражаларини қамраб олган кенг диапазон билан характерланади. Бу III даражали семизликка эга беморлар сони энг юқори (23,53%) бўлиб, метабolik бузилишлар бошланганини кўрсатиши мумкин. Шунингдек, I даражали семизлик (16,67%) ва семизлик олди ҳолати (8,33%) юқори улушни ташкил этди. Шунга қарамасдан, 26,67% беморларда меъерий ТВИни сақланиб қолган, бу ушбу ёшдаги когортда инсульт хавфининг бир хил эмаслигини таъкидлайди.

Умуман олганда, асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида тана вазни ва жинси қайд этилган фарқлар, ЎЦВК билан касалланган беморларда семизликни клиник-демографик профилига бўлган салмоқли таъсирини намоён этади. Бу келгусида иммунологик, метаболик ва генетик кўрсаткичларни шу омиллардан келиб чиққан ҳолда таҳлил қилиш зарурлигини асослаб беради. Беморларни ўртача ёши бўйича таққослаш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда семизлик фонидаги ишемик инсульт назорат гуруҳига (семизликсиз) нисбатан ($61,47 \pm 8,07$) ёшда ривожланган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $65,36 \pm 10,52$ ёшни ташкил этган. Бироқ ушбу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмаган ($p > 0,05$). Аёллар орасида ўртача ёш асосий гуруҳда $62,74 \pm 7,33$ ёш, назорат гуруҳида эса $64,07 \pm 12,62$ ёшни ташкил этган. Эркакларда эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда $60,0 \pm 8,67$ ва $66,17 \pm 9$ ёш бўлган, бу эса семиз эркакларда инсульт дебют ёшида сезиларли сурилиш мавжудлигини кўрсатади. Шундай қилиб, ишончли фарқлар мавжуд бўлмасада, ортиқча вазн ва семизликка эга беморларда, айниқса эркаклар орасида, ишемик инсультни эрта ривожланиш тенденцияси кузатилди.

NIHSS бўйича ўртача кўрсаткичлар гуруҳлараро ишончли фарқларга эга бўлган. Бу семизликка эга 90% беморларда касаллик (60%) оғир ва (30,0%) ўта оғир кузатилган. Шу билан бирга, семизликсиз гуруҳдаги беморлар орасида 34,9% - ўртача оғир, 60,2% -оғир ва 4,8% ўта оғир деб баҳоланган (4- расм). Ишемик инсульт асосан 3-даражали семизлик билан оғриган беморларда оғир кечди. NIHSS шкаласи бўйича 3-даражали семизлик кузатилган беморларни 69,3% ҳолларда касаллик оғирлик даражаси ўта оғир, 2-даражали семизлик билан оғриган беморлар орасида 37,8% ўта оғир деб баҳоланди. Шунини таъкидлаш керакки, ўта оғир инсульт билан оғриган беморларнинг 54,7% да 2 ва 3-даражали семизлик, 30% да 1-даражали семизлик ва 13,7%да кузатилган.



4-расм. ЎЦВК ИИ NIHSS бўйича оғирлиги ва ТВИ (семизлик) билан ўзаро боғлиқлиги

Дислипидемия даражасини баҳолаш учун чегаравий меъёрлардан фойдаланилди ва шу асосда беморлар семизликка эга шахслар сифатида белгиланди. Семизлик мавжуд бўлган гуруҳда қондаги липид профили кўрсаткичлари (айниқса ПЗЛП) беморларнинг учдан бир қисмида референт қийматдан юқори бўлган, триглицерид даражаси эса барча беморларда (100%) чегаравий қийматдан ошган. Семизликсиз гуруҳда ҳам липид кўрсаткичлари беморларнинг ярмидан кўпроғида меъёрдан ошган. Беморларнинг 81,9% да ЮЗЛП даражасининг жиддий чекланиши кузатилган. Холестерин даражаси 3 хил асосда ўзгариши аниқланган бўлиб, ҳар икки гуруҳда холестерин миқдори унчалик катта бўлмаган ортиши устун бўлган: семизликка эга беморларда 52,4%, семизликсиз гуруҳда эса 50,6% ташкил этган.

Семизлик кузатилган барча беморларда гипергликемия аниқланган. Улардан 98,10% да оч қаринда қондаги глюкоза даражаси 7,1 ммоль/л дан юқори бўлган, бу эса глюкоза алмашинувидаги жиддий бузилишни кўрсатди. Бемор аҳволи оғирлиги билан қонда глюкоза даражаси ўртасида тўғри корреляция кузатилган ($r=0.54$; $p<0,001$). Бу қуйидаги гуруҳларда ўртача кўрсаткичлар ишончли фарқлар билан намоён бўлган: касалликни ўртача оғир гуруҳида - 7,1 (6;8,3) ($p<0,001$), жуда оғир гуруҳда — 10,35 (8,5;15,7) ($p<0,001$). Касалликни оғир гуруҳида фарқлар ишончли бўлмади (9 (6,05;10,9), $p=0,902$).

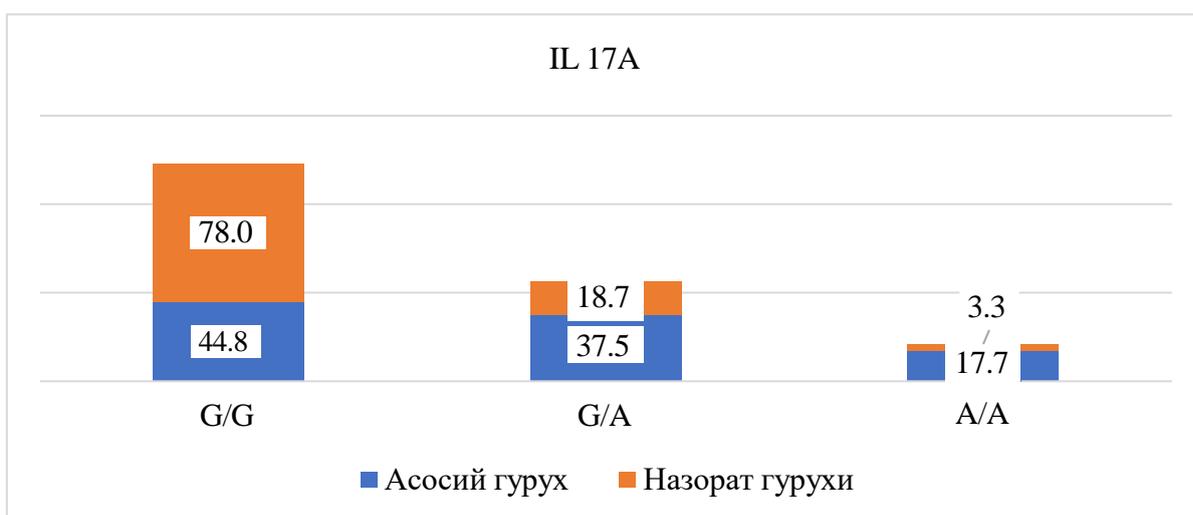
Дуплекс сканерлаш натижалари бўйича гуруҳлар орасида ишончли фарқ кузатилган. Семизлик кузатилган беморларда стеноз даражаси юқорилиги аниқланган. Энг кўп фарқ тўлиқ окклюзия ҳолларида кузатилган: уларнинг 78,57% - семизлик фонидаги ишемик инсультга эга беморлар, 21,43% - семизликсиз беморлар бўлган. Дуплекс сканерлаш натижалари ва NIHSS баҳолаш таҳлилига кўра, касалликни ўта оғир бўлган беморлар орасида тўлиқ окклюзия (36,36%) ва 60% дан юқори стеноз (40,91%) ҳолларда учраган, 60% дан кичик стеноз 18,18% беморларда аниқланган. Касалликни оғир гуруҳида 60% дан юқори стеноз — 30,77%, 60% дан кичик стеноз — 42,31%, тўлиқ окклюзия — 7,69% беморларда кузатилган. Касалликни ўртача оғир гуруҳида асосан меъёрий томир кенглиги (55,56%) ва 60% дан кичик окклюзия (33,33%) аниқланган. Бу гуруҳда тўлиқ окклюзия бўлмаган, 60% дан юқори стеноз эса 11,11% беморда аниқланган.

Диссертациянинг «Семизлик фонида кечувчи ЎЦВК патогенезида генетик маркерлар ўрни» Ушбу бобда яллиғланиш реакциясини тартибга солиш ва туғма иммун тизимини фаоллаштиришда функционал иштирок этувчи генлар полиморфизми таҳлил қилинган:

Генетик маълумотларни таҳлил қилишда генотиплар ва аллелларнинг частоталарини ўрганиш, Харди-Вайнберг қонунига мувофиқлигини баҳолаш, шунингдек, аниқланган генетик полиморфизмлар ва семизлик фонида цереброваскуляр бузилишларни ривожланиш хавфи ўртасидаги

ўзаро боғлиқликни баҳолаш билан гаплотип ва ассоциатив таҳлилларни ўз ичига олади. Қуйидаги бир нуклеотидли полиморфизм генлари (SNP) частотаси ўрганилди: IL17A генининг G197A (rs2275913), TNF α генининг G308A (rs1800629), IL1 β генининг T-31C (rs1143627), TLR9 генининг T1237C (rs5743836), TLR2 генининг G2258A (rs5743708). Таҳлил қилиш учун рестрицион фрагментлар таҳлили билан полимераза занжир реакцияси усули (ПЗР-РФЛП) қўлланилди. Тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий- амалий тиббиёт марказининг молекуляр диагностика лабораториясида ўтказилди.

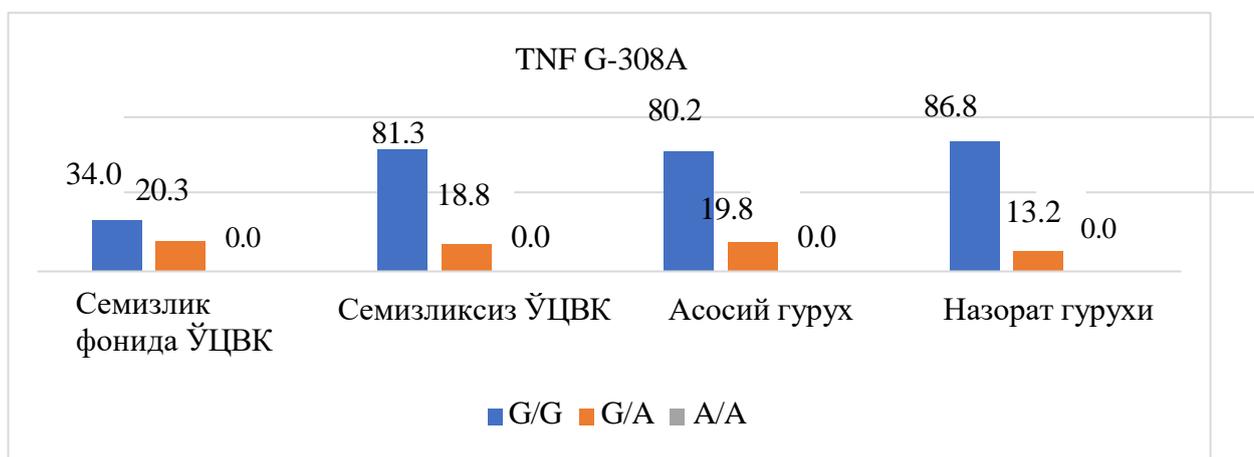
IL17A генининг G197A полиморфизми аллеллар ва генотиплар частотасини таҳлил қилишда ЎЦВК билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди (5-расм).



5-расм. Семизлиги бўлган ва бўлмаган ЎЦВК билан оғриган беморлар гуруҳларида IL17A (G197A) генининг rs2275913 полиморфизми генотипларини учраш частотаси

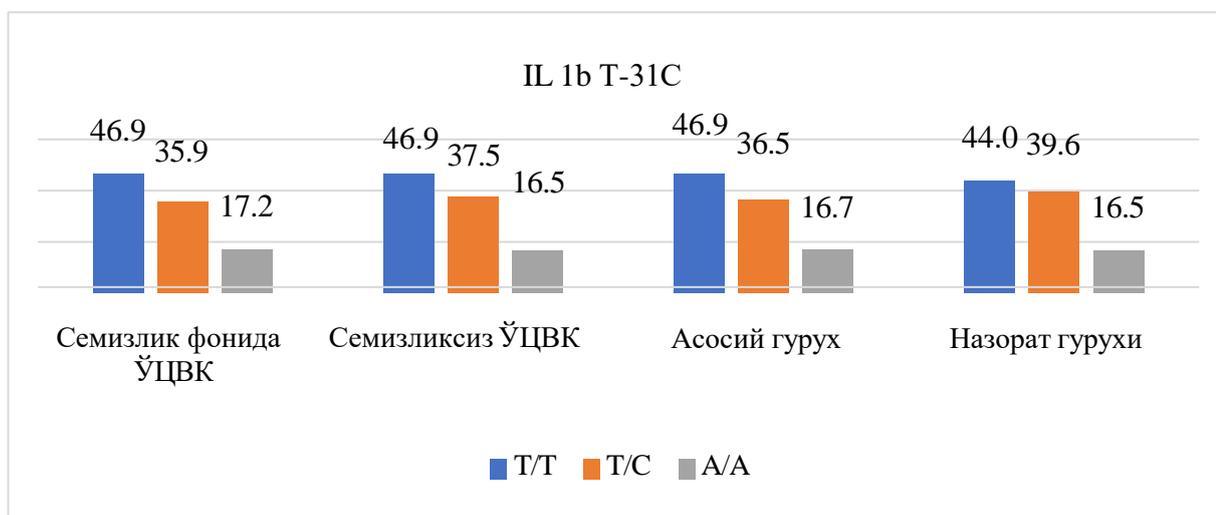
Олинган натижалар семизлиги бўлган ва бўлмаган беморларда IL17A генининг (G197A) полиморфизмини ЎЦВК ривожланиши билан ишончли боғлиқлигини кўрсатди. А аллелини мавжудлиги ва G/A ва A/A генотиплар ташувчанлиги ЎЦВК ривожланиш хавфини 2-6 бараварга оширади, G/G гомозигот генотипи эса инсульт хавфини камайтириш билан боғлиқ. Семизлик бўлган ва бўлмаган кичик гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларнинг йўқлиги ушбу полиморфизм цереброваскуляр патология шаклланишида мустақил патогенетик ролини кўрсатди.

Ўтказилган таҳлил натижалари TNF α гени G-308A полиморфизми умуман ЎЦВК мавжудлиги, шунингдек, ҳамроҳ омил сифатида семизлик билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлиги аниқланмади. Олинган натижалар ушбу полиморфизмни ўрганилаётган популяцияда ЎЦВК шаклланишида эҳтимолий нейтрал ролини кўрсатди (6-расм).



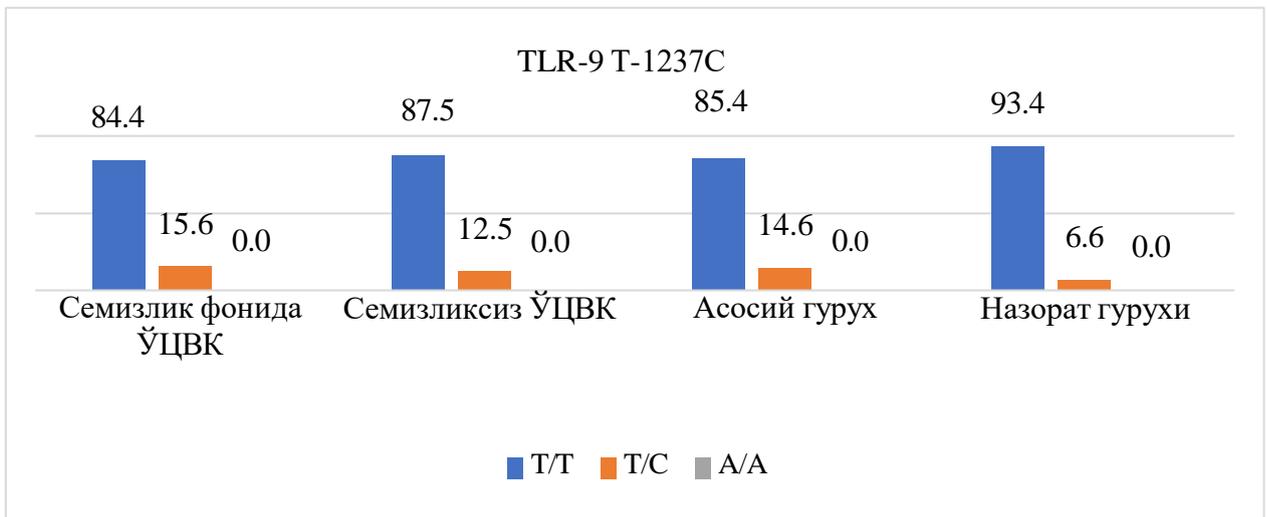
6-расм. Семизлиги бўлган ва бўлмаган ЎЦВК билан оғриган беморларда TNF α гени G -308A (рс2275913) полиморфизмини аллеллар ва генотипларни учраш частотаси

Тадқиқот гуруҳларида IL1 β гени T-31C полиморфизми аллеллар ва генотипларни тақсимлаш таҳлили ЎЦВК билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида яқин қийматларни кўрсатди. IL1 β гени T-31C полиморфизмининг семизлик билан биргаликда, умуман олганда цереброваскуляр касалликлар ривожланиши билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлиги йўқлигини кўрсатди. Олинган маълумотлар барча ўрганилган гуруҳларда ушбу полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг деярли бир хил частотасини кўрсатди (7-расм).



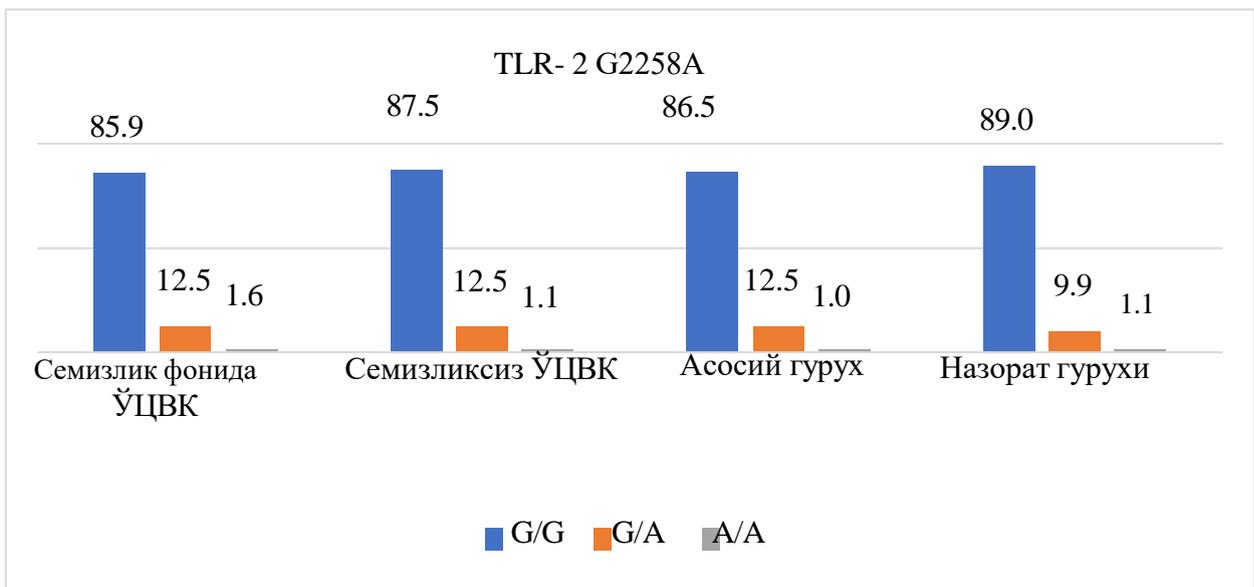
7-расм. Семизлиги бўлмаган ва бўлмаган ЎЦВК билан оғриган беморларда IL1 β гени T-31C полиморфизми генотипларини учраш частотаси

TLR-9 гениг T-1237C полиморфизми аллеллари ва генотипларини тақсимланиш таҳлили ЎЦВК билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан C минор аллелини ва T/C гетерозиготасини ташиш частотасининг ошишига яққол, аммо статистик жиҳатдан ишончсиз тенденцияни кўрсатди. Бироқ, ҳозирги намуна ҳажмида фарқлар статистик аҳамиятлилик даражасига етмаган, бу эса аниқ боғлиқликнинг йўқлигини, кенгроқ материалда қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатди (8-расм).



8-расм. Семизлиги бўлган ва бўлмаган ўЦВК билан оғриган беморларда TLR-9 гени T-1237C полиморфизми генотипларини учраш частотаси

TLR-2 (рс5743708) гени G2258A полиморфизми аллеллари ва генотипларини тақсимланиш таҳлили ўЦВК ва семизлик мавжудлиги бўлган гуруҳи билан ишончли боғлиқликни кўрсатди. Минор А аллели ташувчанлик частотаси ўрганилаётган гуруҳларда паст ва деярли бир хил бўлди, бу эса ушбу вариантни ўрганилаётган популяцияда ўЦВК патогенезида клиник жиҳатдан муҳим роль ўйнамаслигини тахмин қилиш имконини берди (9-расм)

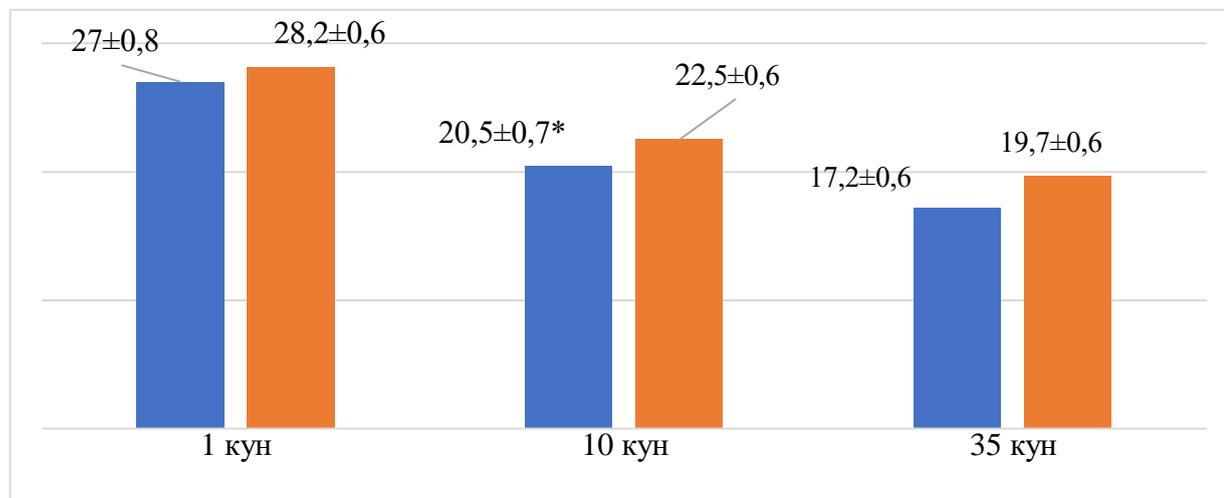


9-расм. Семизлиги бўлган ва бўлмаган ўЦВК билан оғриган беморларда TLR-2 (рс5743708) гени G2258A полиморфизми генотипларини учраш частотаси

Диссертациянинг «Семизлик фонида ўЦВК даволаш натижалари» деб номланган бешинчи бобида семизлик фонида ўЦВК билан оғриган беморларда гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин- эзетимибни кўшиш билан беморларни комплекс даволаш натижалари келтирилган.

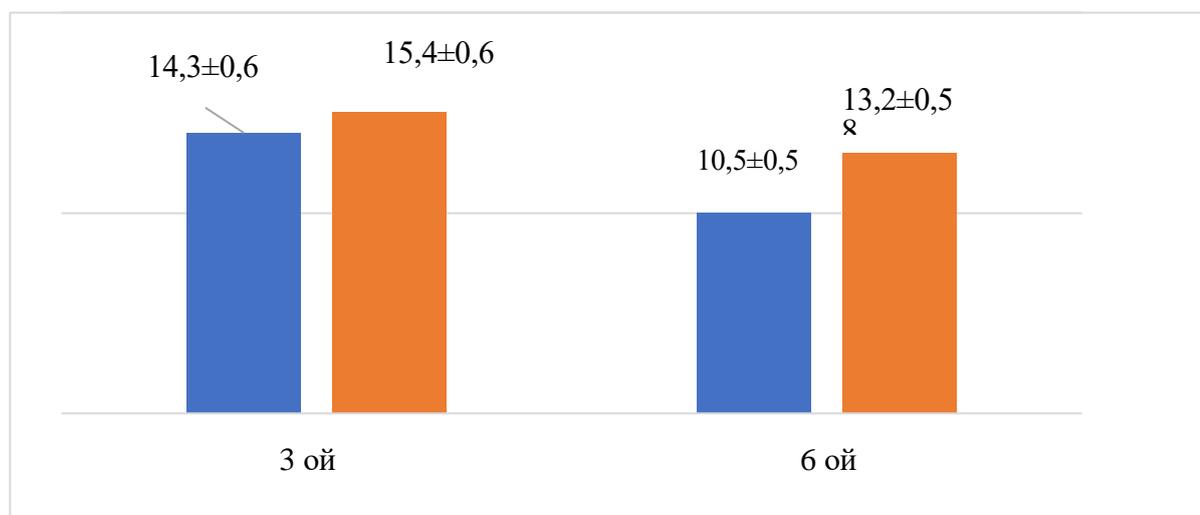
Даволаш схемасига гипоталамус фосфолипидлари киритилган беморларда касалликнинг 35-кунига келиб, NIHSS шкаласи бўйича умумий

клиник балл $17,21 \pm 0,61$ гача, базис даволаш қўлланилганда эса $19,67 \pm 0,64$ гача камайди, бу иккала ҳолатда ҳам неврологик танқисликни камайиши ва касалликни ижобий прогнозини кўрсатди.



10-расм. NIHSS шкаласи бўйича ўЦВК билан оғриган беморларда динамикада касалликни неврологик ҳолатини баҳолаш, (балл)

Гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин+эзитимиб ва базис даволаш гуруҳида клиник самарадорлигини баҳолашда NIHSS шкаласи бўйича касалликнинг 10 ва 35 кунларига келиб, гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин+эзитимиб билан даволанган беморларда базис даволаш гуруҳига нисбатан неврологик танқислик тикланишида статистик фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). Неврологик танқислик регрессиясини статистик таққослаш нафақат NIHSS шкаласи бўйича неврологик танқислик ҳажми ўртасидаги сезиларли фарқни, балки гипоталамус фосфолипидлари+розувастатин эзитимиб билан даволаш фонида беморларда бузилган функцияларни тиклаш суръатининг олдинга силжишини ҳам аниқлади. Худди шундай тенденция 3 ва 6 ой муддатларида ҳам қайд этилган (10, 11-расмлар).



11-расм. NIHSS шкаласи бўйича ўЦВК оғриган беморларда динамикада касаллик неврологик ҳолатини баҳолаш.

ХУЛОСАЛАР

Диссертация ишининг натижаларига асосан “Семизликда ўткир цереброваскуляр касалликлар патогенезида клиник-иммунологик ва метаболик ўзгаришларнинг аҳамияти” мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) илмий даражасини олиш учун бажарилган тадқиқот асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Семизликда ЎЦВК ишемик инсульт аёлларда юқори даражада учраши аниқланди. Семизлик билан оғриган аёлларда ИИ учраш даражаси 53,04% ни, семизлик бўлмаган назорат гуруҳида 38,67% ни ташкил этди. Семизлик билан оғриган беморларда ўртача тана вазни индекси (ТВИ) $33,76 \pm 5,54$ кг/м² нисбатан семизлик бўлмаган беморларда $26,55 \pm 1,68$ кг/м² бўлган ($p < 0,05$). Бу оғир неврологик танқисликга, глюкоза, инсулин, инсулинга резистентлик, С-реактив оқсил, умумий холестерин ва триглицеридлар даражасининг ошишига ва ЮЗЛПлар даражасини пасайишига олиб келган ($p < 0,05$).

2. Семизликда ривожланган ИИ бўлган беморларда липидлар метаболизмини бузилиши, асосан, триглицеридлар даражасининг ошиши ва ЮЗЛП миқдорининг камайиши билан ифодаланган. Гемодинамик бузилишлар семизлик бўлган ИИ беморларда уйқу артерияларини атеросклеротик зарарланиши (95%), семизлик бўлмаган ИИ беморларида эса 61% ни ташкил этган. Бу шикастланишнинг оғирлиги ТВИ ва бел айланаси (БА) билан бевосита боғлиқ.

3. Генетик таҳлил IL17A гени G197A полиморфизми билан ИИ ривожланиши ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланди. А аллели ИИ билан оғриган беморларда 36,5%, назорат гуруҳида эса 12,6%ни ташкил этган ($\chi^2=28,38$; $p < 0,01$; OR=3,97). А/А генотиби ИИ гуруҳида 17,7%, назорат гуруҳида эса 3,3%да кузатилган ($\chi^2=10,16$). G/A гетерозигот генотибли беморларда 37,5%, назорат гуруҳида эса 18,7%да қайд этилган ($\chi^2=8,15$).

4. Ўрганилган ген полиморфизмлари (TNF α G308A, IL1b T-31C, TLR9 T1237C, TLR2 G2258A) ИИ ривожланиши билан ишончли боғлиқлик кузатилмади. TNF α G308A бўйича А аллели ЎЦВК беморларда 9,9%, назорат гуруҳида эса 6,6% ташкил этган ($\chi^2=1,34$). IL1b T-31C бўйича С аллели гуруҳларда деярли тенг бўлган: беморларда 34,9%, назоратда 36,3% ($\chi^2=0,08$). TLR9 T1237C бўйича С аллели ИИ беморларда юқори (7,3%) бўлган, назоратда эса 3,3%, лекин фарқ статистик аҳамиятга эга бўлмаган ($\chi^2=2,95$). TLR2 G2258A бўйича гуруҳлар орасида фарқ аниқланмаган (ЎЦВКда 7,3%, назоратда 6,0%; $\chi^2=0,23$).

5. IL17A G197A генининг G/C гетерозигот генотиби оғир ва критик брахиоцефал артериялар стенози билан билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди, бу метаболик синдромда ИИ хавфини 1,8 марттага (OR=8,94) оширади. Шу билан бирга, ўрганилган генларнинг бир нуклеотидли полиморфизмлари мавжудлиги метаболик бузилишлар (дислипидемия, инсулинга резистентлик) ва ИИ нинг оғирлиги ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди.

6. Клиник, лаборатор ва молекуляр-генетик омиллар интеграциясига асосланган семизлик билан оғриган беморларда ишемик инсультнинг

оғирлигини башорат қилишда таклиф этилган модел юқори прогностик қийматни кўрсатди ($AUC > 0,80$), бу беморларни хавф даражасига кўра табақалаштириш ва даволаш тактикасини оптималлаштириш имконини беради.

7. Гипоталамус фосфолипидлари ва розувастатин+эзетимибни ўз ичига олган комплекс даволаш билвосита иммуномодулятор, носпецифик яллиғланишга қарши ва нейротрофик таъсир кўрсатади. Бу ИИнинг генезига қараб даволашга асосланган дифференциал ёндашувни тақозо этади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05. 2023.Tib.30.04 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРЫХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования и инноваций Республики Узбекистан под номером B2023.1.DSc/Tib803.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и в информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Муратов Фахмиддин Хайридинович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Аликулова Нигора Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Уринов Мусо Болтаевич
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тохировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д Асфандиярова

Защита диссертации состоится «_» 2025 г. в часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 при Ташкентском государственном медицинском университете (адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за №). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фарабий, 2 дом. Тел./факс: (+99871) 214-82-90).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2025 года).

Р.Ж. Матмуродов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Б. Азизова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире острые цереброваскулярные заболевания (ОЦВЗ) по-прежнему остаются одной из основных причин инвалидности и смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 миллионов новых случаев инсульта, при этом более 3,5 миллионов человек умирают от последствий заболевания. Общее число людей, перенёсших ишемический инсульт, превышает 65 миллионов, и это число продолжает расти. Более 60 % инсультов происходит у людей моложе 70 лет, а до 16 % - у лиц младше 50 лет. В отдельных странах экономические затраты, связанные с лечением, реабилитацией и утратой трудоспособности, составляют свыше 50 миллиардов долларов в год. Несмотря на снижение возрастнo-стандартизированной смертности, глобальное бремя болезни остаётся чрезвычайно высоким. Повышение распространённости среди трудоспособного населения, рост числа рецидивов и высокая стоимость лечения делают ишемический инсульт актуальной медико-социальной проблемой, требующей внедрения эффективных стратегий ранней диагностики, профилактики и персонализированного лечения¹.

Во всем мире, несмотря на высокий уровень оказания медицинской помощи, ишемический инсульт (ИИ) остаётся одной из ведущих причин преждевременной смертности и инвалидизации. Увеличение распространённости факторов риска, особенно среди трудоспособного населения, обуславливает устойчивый рост числа новых и повторных случаев. Особую тревогу вызывает нарастающее распространение метаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, которые значительно повышают риск развития ИИ даже у лиц молодого возраста. При этом ожирения играет роль одного из ключевых факторов в развитии ишемического инсульта. Согласно крупным проспективным исследованиям, ожирение в сочетании с артериальной гипертензией существенно увеличивает вероятность инсульта. Установлено, что у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями риск первичного ИИ возрастает более чем на 30 %. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к профилактике инсульта с акцентом не только на снижение массы тела, но и на активное выявление и коррекцию метаболических нарушений.

В нашей стране активно реализуются научные инициативы, направленные на разработку современных подходов к диагностике и лечению ишемического инсульта, особенно в случаях, осложнённых ожирением. Приоритетными направлениями в данной области остаются: выявление ожирения как важнейшего фактора, утяжеляющего течение заболевания; своевременное обнаружение снижения эффективности контроля метаболических нарушений у пациентов с инсультом, что способствует развитию осложнений и инвалидизации; анализ вклада наследственной

¹ World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786524>

предрасположенности в развитие патологии; совершенствование методов ранней диагностики ОЦВЗ на фоне ожирения с учётом молекулярно-генетических маркеров; а также разработка эффективных схем терапии и ранней реабилитации, направленных на снижение тяжёлых последствий инсульта. В контексте реализации приоритетов Стратегии развития "Нового Узбекистана" на 2022–2026 годы, особое внимание уделяется «повышению качества первичной медико-санитарной помощи»², включая развитие системы профилактики и своевременной диагностики сосудистых заболеваний. В этой связи проведение научных исследований, ориентированных на формирование эффективных профилактических программ и повышение доступности специализированной помощи, представляется особенно актуальным.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6221 «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников» от 5 мая 2021 года, № УП-3214 «О мерах по дальнейшему реформированию системы здравоохранения» от 26 февраля 2003 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах принятых в данной сфере деятельности.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Широкий спектр научных исследований, посвящённых совершенствованию терапевтических стратегий и изучению патогенетических механизмов ишемического инсульта с учётом половых, возрастных особенностей, метаболических нарушений и ожирения, активно проводится ведущими научными учреждениями и университетами мира. В числе таких центров – Harvard Medical School, University of Toronto, University of Bologna, Seoul National University, Johns Hopkins University, University of Melbourne (США, Канада, Италия, Корея, Австралия); Роберт Koch Institute, National

² Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: pubmed.ncbi.nih.gov, cyberleninka.ru, www.goethe-university-frankfurt.de, www.utexas.edu, ubc.ca, www.berkeley.edu, www.uark.edu, www.virginia.edu, www.pitt.edu, www.ncl.ac.uk, www.uio.no/english, www.useoul.edu, www.pkuf.org, www.gematologiya.uz.

Institute of Health (Германия, США) и Ташкентскую медицинскую академию (Узбекистан).

В результате ряда научных исследований, направленных на повышение качества медицинской помощи пациентам в ОЦВЗ ишемического инсульта, были получены значимые результаты, особенно с учётом роли ожирения как одного из ключевых факторов, утяжеляющих течение заболевания. Так, в Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Германия) проведено изучение влияния витаминов и систем гомеостаза при инсульте, с акцентом на метаболические нарушения, связанные с ожирением. В рамках международных проектов DRS (Diabetic Retinopathy Study Research Group), FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial), а также в исследованиях Национального института здоровья и Национального института глаза (США), на основе анализа патогенетических механизмов ишемического инсульта, разработаны лечебно-профилактические методики с учётом коморбидного ожирения. Учёные Кембриджского университета (Великобритания) выявили связь между ускоренным развитием постинсультных осложнений и эффективностью различных методов реабилитации, особенно у пациентов с избыточной массой тела. В Research Institute of General Resuscitation (Москва) изучены клинические, функциональные и социальные последствия инсульта, усугубляющиеся при наличии ожирения. Исследования Ташкентской медицинской академии (Узбекистан) показали, что полное восстановление на всех уровнях достигается лишь у 10–15 % пациентов, при этом наличие ожирения значительно снижает шансы на благоприятный исход.

Степень изученности проблемы. Изучение клинических особенностей и патогенеза ишемического инсульта представляет собой сложную и актуальную медико-социальную задачу, особенно в случаях, когда этиология инсульта остаётся неясной, а его последствия приводят к выраженной инвалидизации пациентов. Особую значимость данная проблема приобретает при наличии ожирения, которое не только повышает риск развития инсульта, но и усугубляет его течение, снижает эффективность восстановительного лечения и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода.

При анализе современных научных зарубежных данных всё большую актуальность приобретает необходимость глубокого изучения влияния ожирения на течение и исход ОЦВЗ. Ожирение, как один из ведущих модифицируемых факторов риска, тесно связано с формированием атеросклероза, артериальной гипертензии, нарушением углеводного и липидного обмена, что создаёт патофизиологическую основу для развития ишемического инсульта (Kernan W.N. et al., 2014; Lavie C.J. et al., 2017; Whelton P.K. et al., 2018). Установлено, что избыточная масса тела оказывает мультифакторное негативное воздействие на сосудистую систему: усиливает системное воспаление, способствует гиперкоагуляции, нарушает регуляцию сосудистого тонуса и повреждает сосудистую стенку (Peters S.A.E. et al., 2020; Piché M.E. et al., 2020). Особое значение имеет изучение особенностей влияния ожирения на инсульт в зависимости от пола и возраста, поскольку

метаболические и гормональные различия между мужчинами и женщинами, а также физиологические изменения в молодом, зрелом и пожилом возрасте могут существенно модифицировать риск и тяжесть ОЦВЗ (Reeves M.J. et al., 2008; Appelros P. et al., 2009). В этом контексте всё большее внимание исследователей направлено на изучение молекулярно-генетических факторов, опосредующих взаимосвязь между ожирением и инсультом, включая полиморфизмы генов, регулирующих воспаление, липидный обмен и тромбообразование (Delgado P. et al., 2012; Casas J.P. et al., 2004; Hindy G. et al., 2018). Эти факторы рассматриваются как потенциальные мишени для персонализированных подходов к профилактике и лечению инсульта у лиц с избыточной массой тела. Таким образом, учёт ожирения как патогенетически значимого состояния становится ключевым звеном в комплексном анализе факторов риска и разработке эффективных лечебно-профилактических стратегий при ОНМК.

В Узбекистане рядом ученых проведены исследования по влиянию хронической ишемии головного мозга на когнитивные вызванные потенциалы церебральной ишемии, мозга после ишемического инсульта, дифференциальной терапии в остром периоде ишемического инсульта (Халимова Х.М., Якубова М.М. 2009, Рахимбаева Г.С., 2020; Хайдарова Д.К., Маджидова Ё.Н., Ходжаева Д.Т., 2015; Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., 2017), однако не разработаны профилактические мероприятия среди населения по повышению уровня современной медицинской помощи в диагностике и лечении осложнений инсульта. В большинстве развитых стран инсульт занимает 1-е место среди причин стойкой утраты трудоспособности: 90% больных, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность в связи с сохраняющимися нарушениями двигательных функций, 10% из них становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Инсульт и его последствия тяжелым бременем ложатся на пациентов, их семьи и общество в целом.

Связь диссертационного исследования с планами научноисследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного медицинского университета №01.11.00.158 в рамках научного проекта на тему «Основные патогенетические механизмы сосудистых заболеваний мозга, оптимизация принципов лекарственной терапии». (2021-2023 гг.), а также при финансовой поддержке гранта Министерство высшего образования и инновационного развития Республики Узбекистана FM-20230414707 (2023- 2025 гг.) «Болезни кровообращения атерокальциноз сонных и подвздошных артерий, клинко-биохимические и патогенетические проблемы, неврологические, когнитивные, костно-суставные осложнения, лечение».

Целью исследования является изучение клинко-неврологических и иммуногенетических особенностей острых цереброваскулярных заболеваний на фоне ожирения и разработка дифференцированных подходов к их лечению.

Задачи исследования:

провести комплексный анализ клинико-неврологических антропометрических, и метаболических характеристик пациентов с ОЦВЗ ишемическим инсультом, ассоциированным с ожирением;

выявить особенности клинико-биохимических и гемодинамических нарушений у больных с ОЦВЗ ишемическим инсультом на фоне ожирения и установить их влияние на тяжесть течения заболевания;

изучить частоты встречаемости и распределения однонуклеотидных полиморфизмов генов IL17A (G197A), TNF α (G308A), IL1b (T-31C), TLR9 (T1237C) и TLR2 (G2258A) у пациентов с ОЦВЗ ишемическим инсультом на фоне ожирения;

изучить взаимосвязь выявленных особенностей однонуклеотидных полиморфизмов генов с метаболическими нарушениями и тяжестью ОЦВЗ у пациентов с ожирением;

разработать методику прогнозирования тяжести ишемического инсульта у пациентов с ОЦВЗми и ожирением, интегрирующую клинические, лабораторные и молекулярно-генетические факторы;

оптимизировать комплексную терапию ОЦВЗ у пациентов с ожирением путем применение препаратов фосфолипидов гипоталамуса и розувастатина-эзитимиба.

разработка рекомендаций по выявлению прогностических предикторов тяжёлого течения заболевания и неблагоприятных исходов, а также по оптимизации лечения у пациентов с ОЦВЗ ишемическим инсультом на фоне ожирения.

Объект исследования

В исследование были включены 256 пациентов с ОЦВЗ, находившихся на лечении в Многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии. В зависимости от наличия ожирения пациенты были разделены на две группы: основную (n=181), включающую пациентов с ожирением, и контрольную (n=75) - без признаков ожирения.

Предмет исследования: комплексное изучение клинико-неврологических особенностей ишемического инсульта, развившегося на фоне ожирения, с учетом данных нейровизуализационных, гемодинамических, биохимических и иммуногенетических исследований. Особое внимание уделено выявлению взаимосвязи между метаболическими и иммуногенетическими нарушениями, а также их влиянию на тяжесть течения заболевания, эффективность терапии и прогноз.

Методы исследования. В работе применен комплекс современных методов, включающий клинический анализ, оценку неврологического статуса с использованием стандартизированных шкал, биохимические и гемодинамические исследования, молекулярно-генетический анализ, а также методы математической статистики. Проведена детальная оценка липидного спектра, воспалительных маркеров и генетических предикторов, что позволило выявить ключевые механизмы формирования ишемического инсульта у пациентов с ожирением.

Научная новизна исследования:

установлено, что выраженные метаболические и гемодинамические нарушения в сочетании с высоким индексом массы тела являются ключевыми компонентами патогенетического каскада развития ишемических инсультов у женщин с ожирением;

впервые у лиц узбекской национальности определена частота встречаемости генотипов G/G полиморфизма G197A гена IL-17, T-31C гена IL1b, G308A гена TNF-а, T1237C гена TLR-9 и G2258A гена TLR-2 у пациентов с ишемическим инсультом ожирением и без ожирения;

доказано, что ассоциация полиморфных вариантов G197A гена IL17A у пациентов с гомозиготным генотипом варианта A/A (OR=6,31) и гетерозиготным генотипом G/A (OR=2,61) повышает риск развития ишемического инсульта, тогда как генотип G/G выполняет роль протективного маркера;

установлена взаимосвязь ассоциации полиморфизма варианта G197A гена IL17A с гетерозиготным генотипом G/A с тяжелым и критическим стенозом брахиоцефальных артерий, что повышает риск ишемического инсульта при ожирении в 1,8 раза (OR=8,94);

доказана высокая клиническая ценность ($AUC > 0,80$) прогностического модели, разработанного на основе клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов для оценки тяжести ишемического инсульта у пациентов с ожирением, что позволяет дифференцировать пациентов по степени риска и оптимизировать тактику лечения.

Практическая значимость исследования.

Результаты проведенного исследования имеют важное прикладное значение для клинической практики. Выявленные клиничко-неврологические и метаболические особенности острого ишемического инсульта у пациентов с ожирением позволяют повысить точность стратификации риска, индивидуализировать подходы к лечению и реабилитации данной категории больных. Установленные взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами генов (IL17A, TNF α , IL1b, TLR9, TLR2), тяжестью инсульта и метаболическими нарушениями расширяют возможности персонализированной медицины в неврологии.

Разработанная методика прогнозирования тяжести ишемического инсульта на основе интеграции клинических, биохимических и молекулярно-генетических факторов позволяет ранжировать пациентов по степени риска, что способствует более обоснованному выбору лечебной тактики и направлению ресурсов на интенсивное ведение пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Предложенная схема оптимизированной комплексной терапии с использованием фосфолипидов гипоталамуса и розувастатина-эзетимиба показала высокую клиническую эффективность у пациентов с ОЦВЗ и ожирением. Она способствует статистически значимому улучшению неврологических симптомов, что подтверждает её практическую значимость и возможность внедрения в клиническую практику в виде

дифференцированного подхода к лечению.

Достоверность и обоснованность результатов исследования. Достоверность полученных данных подтверждается корректностью используемых научных методов, репрезентативностью выборки, статистической значимостью полученных результатов, а также воспроизводимостью выявленных закономерностей. Применены современные клиничко-неврологические, лабораторные и инструментальные методы исследования, обеспечивающие объективную оценку изучаемых показателей. Проведенный сравнительный анализ результатов согласуется с данными отечественных и международных исследований, что подтверждает их научную обоснованность и практическую применимость.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость проведенного исследования заключается в углубленном понимании патогенетических механизмов развития ишемического инсульта у пациентов с ожирением, а также в обосновании роли иммуногенетических и метаболических факторов в формировании тяжести заболевания. Определена значимая ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами генов IL17A (G197A), TNF α (G308A), IL1b (T-31C), TLR9 (T1237C) и TLR2 (G2258A) и тяжестью ОЦВЗ, что указывает на их прогностическую ценность. Установлена связь между генетическими маркерами и выраженностью метаболических и гемодинамических нарушений, а также тяжёлым стенозом брахиоцефальных артерий, что подтверждает участие этих генов в формировании сосудистого риска при ожирении.

Разработанная методика прогнозирования тяжести инсульта на основе интеграции клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов обеспечивает более точную стратификацию риска и обоснованный выбор лечебной тактики. Предложенная комплексная терапия с включением фосфолипидов гипоталамуса и розувастатина-эзетимиба продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с ОЦВЗ на фоне ожирения, способствуя достоверному улучшению неврологического статуса.

Внедрение результатов исследования. на основании полученных научных результатов по изучению клиничко- неврологических, метаболических и молекулярно-генетических особенностей ишемического инсульта у пациентов с ожирением, а также выявленных ассоциаций полиморфизмов генов IL17A, TNF α , IL1b, TLR9 и TLR2 с тяжестью заболевания и метаболическими нарушениями:

первая научная новизна: установлено, что выраженные метаболические и гемодинамические нарушения в сочетании с высоким индексом массы тела являются ключевыми компонентами патогенетического каскада развития ишемических инсультов у женщин с ожирением. Доказано, что наличие ожирения существенно усиливает ассоциации этих генетических вариантов с риском развития инсульта, что подтверждает патогенетическую роль иммуногенетических факторов в формировании инсульта на фоне метаболических нарушений. Полученные научные результаты внедрены в

содержание методических рекомендаций «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения», утвержденных экспертным советом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 23 ноября 2023 года, № 11-23/210-т, а также в «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении», утвержденный 9 апреля 2024 года, № 04-24/120-х. Результаты внедрены в клиническую практику на базе следующих учреждений: Бухарский областной многопрофильный медицинский центр (приказ № 118 от 26.12.2023), отделение интенсивной терапии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (приказ № 186 от 25.12.2023), Наманганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (приказ № 64/1 от 18.03.2024), а также Республиканский специализированный центр ангионеврологии (приказ № 21 от 18.03.2024). Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 21 от 7 июля 2025 года подтвердило научную обоснованность и клиническую значимость внедрения. *Социальная значимость научной новизны:* выявление и доказательство связи между иммуногенетическими факторами (полиморфизмами генов IL-17, IL1 β , TNF- α , TLR-9, TLR-2) и риском развития ишемического инсульта у пациентов с ожирением позволило сформировать основу для персонализированного подхода к диагностике и профилактике инсульта. Дифференцированные алгоритмы ведения пациентов обеспечивают раннюю идентификацию лиц с высоким генетическим риском, что способствует своевременной коррекции факторов риска, предотвращению инвалидизации и снижению смертности. Индивидуализация профилактики и терапии повышает качество медицинской помощи и улучшает долгосрочный неврологический прогноз, что особенно актуально для трудоспособного населения с метаболическими нарушениями. *Экономическая значимость научной новизны:* внедрение генетического скрининга и персонализированных алгоритмов терапии при ОЦВЗ у пациентов с ожирением позволяет оптимизировать затраты на высокочатную стационарную помощь, сократить сроки пребывания в отделениях интенсивной терапии и снизить частоту тяжелых осложнений и повторных инсультов. Согласно предварительным расчетам, реализация предложенных подходов обеспечивает экономию до 1200000 сум на одного пациента, за счёт уменьшения потребности в длительной реабилитации, повторной госпитализации и вторичной фармакотерапии. Освободившиеся ресурсы могут быть направлены на развитие амбулаторной службы, профилактические мероприятия и расширение генетического консультирования. *Вывод:* внедрение данной научной новизны в клиническую практику способствует формированию эффективной и экономически обоснованной модели медицинской помощи пациентам с ОЦВЗ на фоне ожирения. Это не только усиливает возможности ранней диагностики и персонализированного лечения, но и обеспечивает устойчивое снижение экономических и социальных потерь от инсульта в популяции с высоким метаболическим риском.

вторая научная новизна: определена частота встречаемости генотипов

G/G полиморфизма G197A гена IL-17, T-31C гена IL1b, G308A гена TNF-a, T1237C гена TLR-9 и G2258A гена TLR-2 у лиц узбекской национальности с ишемическим инсультом на фоне и без ожирением. Полученные данные подтверждают, что иммуногенетические факторы не только повышают риск развития инсульта, но и участвуют в формировании клинической тяжести заболевания за счёт усиления системного воспаления, атерогенных процессов и нарушений церебральной гемодинамики. Это открывает новые перспективы в патогенетическом понимании инсульта, ассоциированного с метаболическим синдромом. Научные выводы включены в аналитическую часть методических рекомендаций «Ожирение и острые cerebrovasкулярные нарушения» (№ 11-23/210-т от 23.11.2023) и «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых cerebrovasкулярных нарушений при ожирении» (№ 04-24/120-х от 09.04.2024), утверждённых Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Результаты исследования внедрены в клиническую практику на базе Ташкентской медицинской академии, Республиканского специализированного центра ангионеврологии, Бухарского областного многопрофильного медицинского центра и Наманганского филиала РНЦЭМП, что подтверждено соответствующими приказами (№ 186 от 25.12.2023, № 21 от 18.03.2024 и др.). *Социальная значимость научной новизны:* установление связи между полиморфизмами воспалительных и врожденно-иммунных генов и тяжестью инсульта у пациентов с ожирением позволило перейти от общего подхода к клинико-генетической стратификации пациентов. Это даёт возможность раннего выявления лиц с потенциально тяжёлым течением заболевания и применения агрессивной профилактики и терапии, тем самым снижая уровень инвалидизации и летальности. Повышается доступность персонализированной медицины и обоснованного распределения медицинских ресурсов для наиболее уязвимых категорий пациентов. *Экономическая значимость научной новизны:* идентификация пациентов с неблагоприятным генетическим профилем на раннем этапе позволяет предотвратить развитие тяжёлых форм инсульта, сократить продолжительность и стоимость интенсивной терапии и стационарного пребывания. Прогнозируемая экономия на одного пациента с тяжёлым инсультом может составлять до 1500000 сум, включая расходы на последующую реабилитацию, социальную поддержку и утрату трудоспособности. Данные ресурсы могут быть направлены на расширение скрининговых программ и профилактическую работу в группах риска. *Вывод:* внедрение данной научной новизны обеспечивает качественно новый уровень стратификации и управления рисками у пациентов с инсультом на фоне ожирения. Это способствует усилению адресности медицинской помощи, снижению числа тяжёлых осложнений, повышению эффективности лечения и оптимизации затрат здравоохранения за счёт переноса акцента с лечения последствий на профилактику и раннее вмешательство.

третья научная новизна: доказано, что ассоциация полиморфных вариантов G197A гена IL17A у пациентов с гомозиготным генотипом варианта A/A (OR=6,31) и гетерозиготным генотипом G/A (OR=2,61) повышает риск

развития ишемического инсульта, тогда как генотип G/G выполняет роль протективного маркера. Полученные данные демонстрируют, что указанные генетические варианты могут рассматриваться как молекулярно-генетические маркеры сосудистой уязвимости, способствующие ускоренному развитию атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Это научное открытие углубляет понимание патогенеза ОЦВЗ на фоне ожирения и обосновывает включение иммуногенетических показателей в модель стратификации сосудистого риска. Данные результаты отражены в дополнениях к методическим рекомендациям «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» (приказ Минздрава № 11-23/210-т от 23.11.2023 г.) и включены в протокол «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» (№ 04-24/120-х от 09.04.2024 г.). Практическое применение результатов реализовано на базе Республиканского специализированного центра ангионеврологии, ТМА, Бухарского ОММЦ и Наманганского филиала РНЦЭМП, что подтверждено соответствующими административными приказами и заключением НТС Минздрава (№ 21 от 07.07.2025 г.). *Социальная значимость научной новизны:* определение генетической предрасположенности к тяжёлым стенозирующим поражениям магистральных артерий у пациентов с ожирением позволяет выявлять высокорисковые группы ещё до манифестации клинической симптоматики инсульта. Это обеспечивает возможность проведения раннего ангиографического контроля и профилактического вмешательства, включая медикаментозную коррекцию, изменение образа жизни и хирургическое лечение. Тем самым достигается существенное снижение инвалидизации, продление трудоспособного возраста и повышение качества жизни. *Экономическая значимость научной новизны:* внедрение генетической стратификации риска стенозов брахиоцефальных артерий позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, избежать запоздалых дорогостоящих вмешательств (в том числе экстренной тромболизисной и реанимационной помощи) и снизить частоту тяжёлых сосудистых катастроф. По предварительным оценкам, экономия составляет до 1800000 сум на одного пациента за счёт раннего предотвращения инсульта и снижения затрат на госпитализацию, ангиопластику и длительную реабилитацию. *Вывод:* внедрение данной научной новизны способствует формированию высокоточной модели прогноза сосудистого риска у пациентов с ожирением, основанной на молекулярно-генетических механизмах. Это повышает эффективность скрининга и вторичной профилактики стенозов, снижает нагрузку на систему здравоохранения и обеспечивает целевое использование ресурсов на этапах доинсультной диагностики.

четвёртая научная новизна: установлена взаимосвязь ассоциации полиморфизма варианта G197A гена IL17A с гетерозиготным генотипом G/A с тяжёлым и критическим стенозом брахиоцефальных артерий, что повышает риск ишемического инсульта при ожирении в 1,8 раза (OR=8,94). Полученные данные демонстрируют, что указанные генетические варианты могут рассматриваться как молекулярно-генетические маркеры сосудистой

уязвимости, способствующие ускоренному развитию атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Это научное открытие углубляет понимание патогенеза ОЦВЗ на фоне ожирения и обосновывает включение иммуногенетических показателей в модель стратификации сосудистого риска. Данные результаты отражены в дополнениях к методическим рекомендациям «Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения» (приказ Минздрава № 11-23/210-т от 23.11.2023 г.) и включены в протокол «Алгоритм диагностики и комплексной терапии острых цереброваскулярных нарушений при ожирении» (№ 04-24/120-х от 09.04.2024 г.). Практическое применение результатов реализовано на базе Республиканского специализированного центра ангионеврологии, ТМА, Бухарского ОММЦ и Наманганского филиала РНЦЭМП, что подтверждено соответствующими административными приказами и заключением НТС Минздрава (№ 21 от 07.07.2025 г.). *Социальная значимость научной новизны:* определение генетической предрасположенности к тяжёлым стенозирующим поражениям магистральных артерий у пациентов с ожирением позволяет выявлять высокорисковые группы ещё до манифестации клинической симптоматики инсульта. Это обеспечивает возможность проведения раннего ангиографического контроля и профилактического вмешательства, включая медикаментозную коррекцию, изменение образа жизни и хирургическое лечение. Тем самым достигается существенное снижение инвалидизации, продление трудоспособного возраста и повышение качества жизни. *Экономическая значимость научной новизны:* внедрение генетической стратификации риска стенозов брахиоцефальных артерий позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, избежать запоздалых дорогостоящих вмешательств (в том числе экстренной тромболизисной и реанимационной помощи) и снизить частоту тяжёлых сосудистых катастроф. По предварительным оценкам, экономия составляет до 1800000 сум на одного пациента за счёт раннего предотвращения инсульта и снижения затрат на госпитализацию, ангиопластику и длительную реабилитацию. *Вывод:* внедрение данной научной новизны способствует формированию высокоточной модели прогноза сосудистого риска у пациентов с ожирением, основанной на молекулярно-генетических механизмах. Это повышает эффективность скрининга и вторичной профилактики стенозов, снижает нагрузку на систему здравоохранения и обеспечивает целевое использование ресурсов на этапах доинсультной диагностики.

пятая научная новизна: доказана высокая клиническая ценность ($AUC > 0,80$) прогностического модели, разработанного на основе клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов для оценки тяжести ишемического инсульта у пациентов с ожирением, что позволяет дифференцировать пациентов по степени риска и оптимизировать тактику лечения. Установлено, что пациенты с данной генетико-метаболической комбинацией страдают более тяжёлым инсультом, имеют замедленную положительную динамику восстановления по шкалам NIHSS, mRS и Канадской шкале оценки когнитивных функций, что позволяет рассматривать эти генетические маркеры в качестве предикторов раннего дебюта и тяжёлого

течения инсульта у лиц с ожирением. Полученные данные включены в методические рекомендации Минздрава РУз № 11-23/210-г от 23.11.2023 г. и Алгоритм комплексной терапии и диагностики острых ЦВН при ожирении № 04-24/120-х от 09.04.2024 г. Результаты внедрены в практику Бухарского ОММЦ, ТМА, Центра ангионеврологии и Наманганского филиала РНЦЭМП (приказы № 118, 186, 21, 64/1 соответственно), с подтверждением НТС Минздрава РУз № 21 от 07.07.2025 г. *Социальная значимость научной новизны:* установление связи между генетическими маркерами и ранним, тяжёлым инсультом позволяет выделять особую категорию пациентов с высоким риском неблагоприятного течения и ограниченных компенсаторных возможностей. Это даёт основание для раннего наблюдения, динамического контроля и агрессивной профилактики у лиц с ожирением и подтвержденными полиморфизмами, что снижает уровень первичной инвалидизации и повышает качество неврологической помощи. Таким образом, на практике реализуется подход к высокоточной медицине, ориентированный на предупреждение инвалидности. *Экономическая значимость научной новизны:* ранняя идентификация пациентов, склонных к тяжёлому течению инсульта, позволяет сократить затраты на длительную реабилитацию, повторные госпитализации и социальное сопровождение. Прогнозируемая экономия бюджетных и внебюджетных средств на одного пациента составляет до 2000000 сум, что обусловлено сокращением продолжительности восстановительного периода и снижением потребности в инвалидизации и пенсиях по утрате трудоспособности. Эти ресурсы могут быть направлены на расширение программ проспективного мониторинга и профилактики в группах риска. *Вывод:* внедрение данной научной новизны способствует созданию эффективной системы раннего прогнозирования и предупреждения инсульта у лиц с ожирением, основанной на молекулярно-генетической стратификации. Это позволяет значительно повысить точность первичной профилактики, оптимизировать лечебную тактику и снизить долгосрочные медицинские, социальные и экономические издержки, связанные с тяжёлыми исходами инсульта.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4-х международных и 3-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 45 научных работы, в том числе 12 статьи 7 в республиканских и 5 в зарубежных журналах и сборниках, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистана для публикации основных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем основной части диссертации 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано его соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан; освещены научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, степень их внедрения в практическое здравоохранение, даются сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на проблему острых цереброваскулярных заболеваний на фоне ожирения»** (обзор литературы) проведен анализ источников, посвященных структуре ишемических инсультов и ожирения, представлены сведения о частоте их встречаемости. Освещены факторы риска и генетические аспекты развития ОЦВЗ, методы комплексной диагностики и лечения больных с ИИ на фоне ожирения.

Во второй главе диссертации **«Характеристика материалов и методов исследования ОЦВЗ на фоне ожирения»** описаны методы клинических, лабораторных, ультразвуковых, лучевых исследований. Исследование проводилось на базе отделений интенсивной неврологии и неврологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в период с 2020-2024г. В исследование включены 256 пациентов с подтвержденной цереброваскулярной патологией, разделенные на две группы: -основная. (n=181) — пациенты с ОЦВЗ на фоне ожирения (ИМТ \geq 30кг/м²). - контрольная. (n=75) — пациенты с ОЦВЗ без ожирения (ИМТ <25кг/м²).

На рисунке 1 показано распределение полов по контрольной и основной группам. В основной группе доля женщин составила 53,59%, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе (38,67%). Напротив, доля мужчин в контрольной группе была выше - 61,33% по сравнению с 46,41% в основной группе.

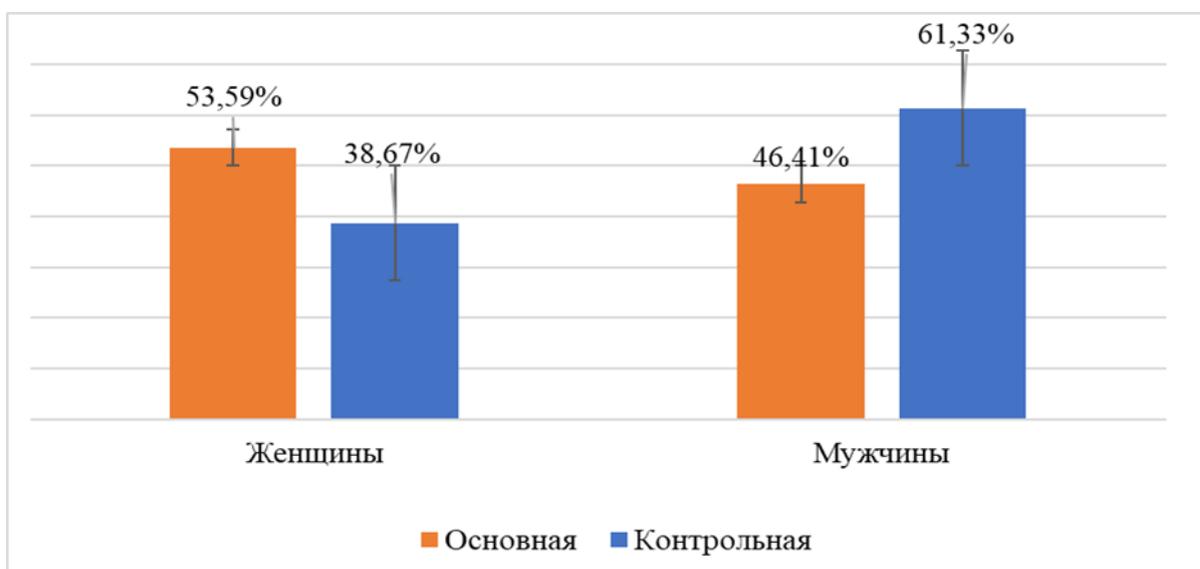


Рисунок 1. Распределение по полу среди групп

Средний возраст всех обследованных пациентов составил $62,64 \pm 9,03$ лет. В основной группе средний возраст составил $61,51 \pm 8,11$ лет, в то время как в контрольной - $65,36 \pm 10,52$ лет. При анализе возрастных различий в разрезе пола установлено, что женщины в основной группе имели средний возраст $62,93 \pm 7,24$ лет, в контрольной - $64,07 \pm 12,62$ лет. У мужчин соответственно - $60 \pm 8,76$ лет и $66,17 \pm 9,00$ лет. Несмотря на видимые различия, статистический анализ не выявил достоверных отличий по возрасту между группами ($p > 0,05$), что позволяет считать их условно сопоставимыми по данному параметру (рисунок 2).

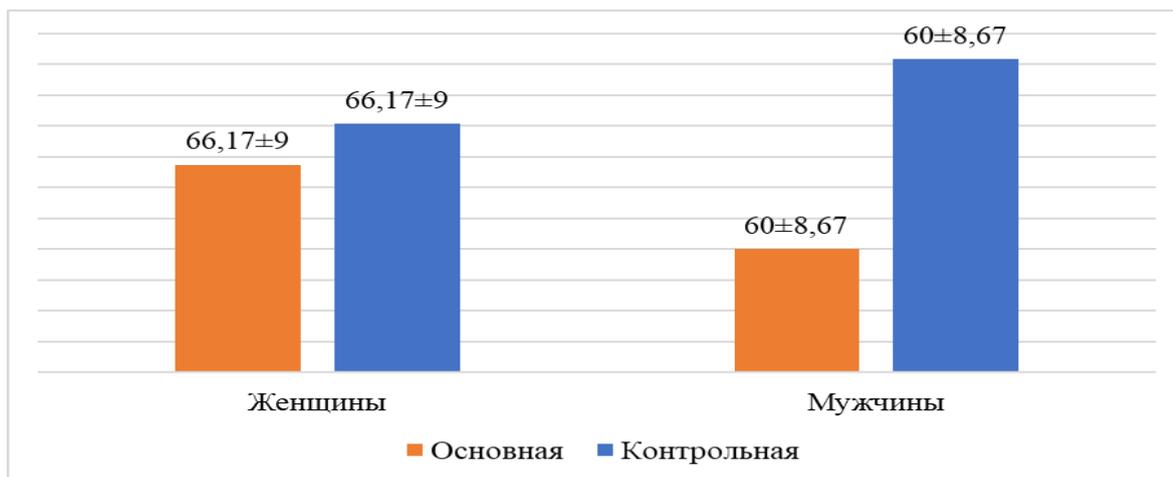


Рисунок 2. Средний возраст пациентов в группах

Важно отметить, что группы могут различаться по возрасту и полу, поскольку гендерные и возрастные особенности развития ожирения входят в число исследуемых факторов. Эти параметры были проанализированы отдельно в рамках специального подэтапа исследования с целью выявления их вклада в клиничко-метаболический и иммуногенетический профиль пациентов. Диагноз ИИ был подтверждён компьютерно-томографическим исследованием у всех 256 больных. Тяжесть состояния и выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкал NIHSS, Бартеля и Скандинавской в 1-е, 10-е, 35-е сутки и 3, 6 мес. лечения. Дополнительно для проведения молекулярно-генетического анализа была сформирована подвыборка из 187 человек: Подгруппа А - 64 пациента с ЦВЗ и ожирением; Подгруппа Б - 32 пациента с ЦВЗ без ожирения; Контрольная группа для генетического анализа - 91 условно здоровое лицо без ЦВЗ и ожирения в анамнезе.

В третьей главе диссертации «Клиничко-антропометрические, неврологические, гемодинамические и биохимические особенности ишемических инсультов на фоне ожирения» описаны результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования.

Влияние ожирения на раннее возникновение ишемического инсульта. Также мы изучили связи между степенью избыточной массы тела (предожирение и ожирение различной степени) и возрастом дебюта ишемического инсульта. В рамках анализа учитывались все пациенты из основной и контрольной групп, а также данные по полу, возрасту, росту, весу и рассчитанному индексу массы тела (ИМТ).

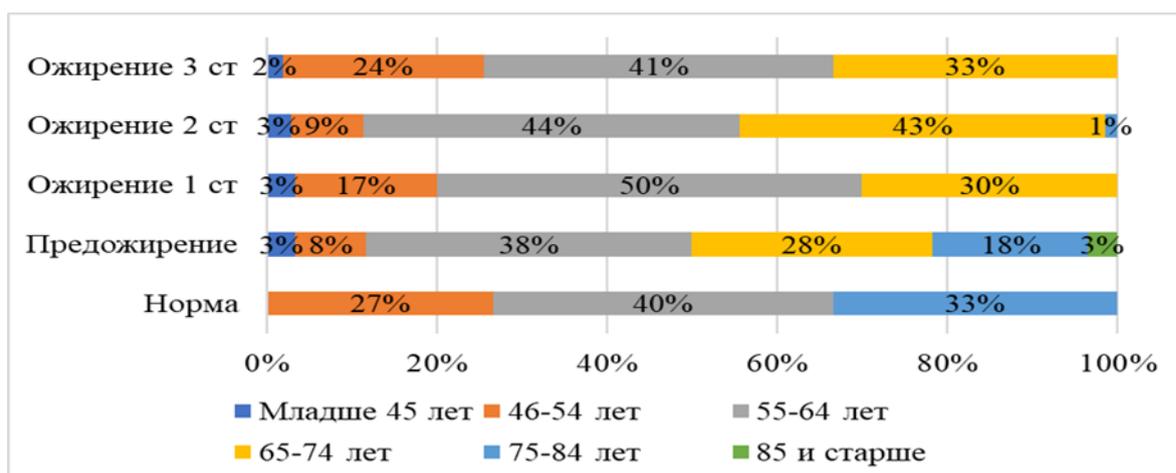


Рисунок 3. Распределение больных в возрастных группах по степени ожирения

Анализ показал, что в группе младше 45 лет не было пациентов с нормальным ИМТ. Большинство (85,7%) имели избыточную массу тела или ожирение, что может свидетельствовать о том, что ожирение в молодом возрасте является ключевым фактором, способствующим раннему развитию ишемического инсульта. У 3,33% зафиксировано предожирение и ожирение I степени соответственно, а также 2,86% и 1,96% – ожирение II и III степени. Группа 65–74 лет характеризуется постепенным снижением степени ожирения по сравнению с предыдущей группой, что может быть связано с возрастным снижением массы тела, либо с избирательным "выживанием" пациентов с меньшей метаболической нагрузкой. Ожирение II степени выявлено у 42,86%, I степени - у 30%, III степени - у 33,33%. Доля пациентов с нормальным ИМТ - нулевая, предожирение - у 28,33%, что указывает на устойчивое сохранение избыточной массы тела.

В целом, описанные различия в массе тела и гендерном составе между основной и контрольной группами демонстрируют значительное влияние ожирения на клиничко-демографический профиль пациентов с ЦВЗ, что обосновывает необходимость последующего стратифицированного анализа иммунологических, метаболических и генетических показателей в зависимости от этих факторов.

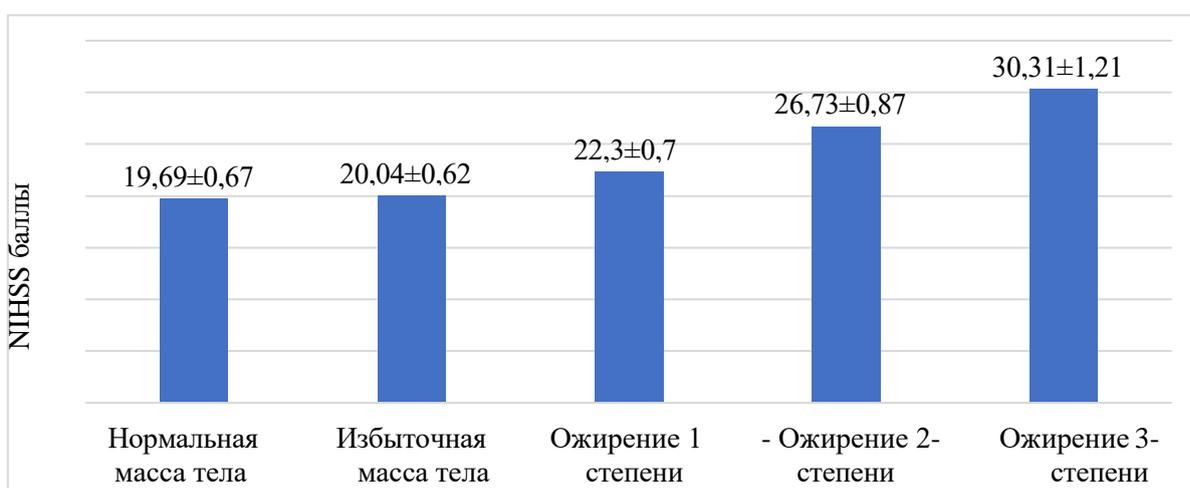


Рисунок 4. Взаимосвязь степени ожирения и степени тяжести по NIHSS

Сравнительный анализ среднего возраста пациентов показал, что в основной группе с ожирением ишемический инсульт развивался в более молодом возрасте ($61,47 \pm 8,07$ года) по сравнению с контрольной группой без ожирения ($65,36 \pm 10,52$ года), при этом различие оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$). У женщин средний возраст составил $62,74 \pm 7,33$ года в основной группе и $64,07 \pm 12,62$ года в контрольной, а у мужчин – $60,0 \pm 8,67$ и $66,17 \pm 9$ лет соответственно, что свидетельствует о более выраженном смещении возраста дебюта инсульта у мужчин с ожирением. Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных различий, выявляется устойчивая тенденция к более раннему развитию ишемического инсульта у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, особенно среди мужчин.

Средние показатели по NIHSS в подгруппах больных имели достоверные различия. Это было обусловлено тем, что более 90% больных с ожирением находились в тяжелом (60%) и крайне тяжелом состоянии (36,2%), тогда как при отсутствии ожирения состояние 34,9% больных по данной шкале было оценено как умеренно тяжелое, 60,2% – как тяжелое и только 4,8% пациентов поступили в крайне тяжелом состоянии (рисунок 4).

Для оценки выраженности дислипидемии мы использовали пограничные уровни, на основании которых больных относили к лицам с ожирением. При наличии ожирением все показатели липидного спектра крови превышали референтные границы (ЛПНП) более чем у 1/3 больных, а уровень триглицеридов был выше пограничного значения у всех больных (100%). В подгруппе без ожирения многие параметры липидного спектра превышали нормы более чем у половины пациентов. У 81,9% больных значительное отклонение зарегистрировано в уровне ЛПВП. Определение содержания холестерина крови позволило выделить 3 степени изменения этого показателя. В обеих подгруппах преобладали больные с незначительным увеличением уровня холестерина: 52,4% с ожирением и 50,6% без ожирения.

У всех больных с ожирением была обнаружена гипергликемия, у 98,10% из них уровень глюкозы в крови натощак превышал 7,1 ммоль/л, что свидетельствует о тяжелом нарушении обмена глюкозы. Выявлена прямая взаимосвязь тяжести состояния больных с уровнем глюкозы в крови ($r=0,54$; $p > 0,001$), что выражалось в достоверном различии средних показателей в следующих группах: средние показатели в группе с умеренно тяжелым течением ИИ составили 7,1 (6;8,3) ($p < 0,001$), в группе с крайне тяжелым течением – 10,35 (8,5;15,7) ($p < 0,001$). В группе с тяжёлым течением достоверных различий не обнаружено (9 (6,05;10,9), $p=0,902$).

Результаты дуплексного сканирования в подгруппах больных достоверно различались. При сравнении подгрупп между собой у больных с ожирением чаще выявлялись патологические изменения сосудов. Больше всего это различие встречалось среди больных, с полной окклюзией сосудов. Среди них 78,57% составляли больные с ИИ на фоне ожирения и 21,43% больные без ожирения. Анализ результатов дуплексного сканирования и оценка по NIHSS показали, что среди больных, которые находились в крайне тяжелом состоянии, преобладали лица с полной окклюзией (36,36%) и окклюзией просвета сосуда более 60%

(40,91%). Окклюзия менее 60% диагностирована у 18,18% пациентов этой группы. В группе с тяжелым течением заболевания преобладали больные с окклюзией просвета сосуда более 60% (30,77%) и менее 60% (42,31%). Больные с полной окклюзией сосуда составляли 7,69% от общего числа лиц этой группы. В то же время у больных с умеренно тяжелым течением в основном выявлялся нормальный просвет сосуда (55,56%) или окклюзия менее 60% (33,33%). Пациентов с полной окклюзией сосуда в этой группе не было, а окклюзия более 60% имела место у 11,11% обследованных.

В четвертой главе диссертации «Генетические маркеры в патогенезе ОЦВЗ у пациентов с ожирением» В данной главе проведён анализ полиморфизмов генов, функционально вовлечённых в регуляцию воспалительного ответа и активацию врождённого иммунитета:

Анализ генетических данных включал изучение частот генотипов и аллелей, оценку соответствия закону Харди-Вайнберга, а также проведение гаплотипного и ассоциативного анализа с оценкой связи между выявленными генетическими полиморфизмами и риском развития цереброваскулярных нарушений на фоне ожирения. Изучались частота однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) следующих генов: G197A гена IL17A (rs2275913), G308A гена TNF α (rs1800629), T-31C гена IL1 β (rs1143627), T1237C гена TLR9 (rs5743836), G2258A гена TLR2 (rs5743708). Для анализа использовался метод полимеразной цепной реакции с анализом рестрикционных фрагментов (ПЦР-РФЛП). Исследования проводились в лаборатории молекулярной диагностики Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма G197A гена IL17A показал достоверные различия между пациентами с ОЦВЗ и контрольной группой (Рисунок 5).



Рисунок 5. Частота распределения генотипов полиморфизма rs2275913 гена IL17A (G197A) в группах больных с ЦВЗ с ожирения без ожирения

Полученные результаты демонстрируют достоверную ассоциацию полиморфизма G197A гена IL17A с развитием ОЦВЗ как у пациентов с ожирением, так и без него. Наличие аллеля А и носительство генотипов G/A и A/A повышают риск развития ОЦВЗ в 2–6 раз, в то время как

гомозиготный генотип G/G ассоциирован со снижением риска инсульта. Отсутствие достоверных различий между подгруппами с и без ожирения указывает на независимую патогенетическую роль данного полиморфизма в формировании цереброваскулярной патологии.

Проведённый анализ не выявил статистически значимой ассоциации полиморфизма G-308A гена TNF α с наличием ОЦВЗ в целом, а также с ожирением как сопутствующим фактором. Полученные результаты свидетельствуют о вероятно нейтральной роли данного полиморфизма в формировании ОЦВЗ в исследуемой популяции (Рисунок 6).

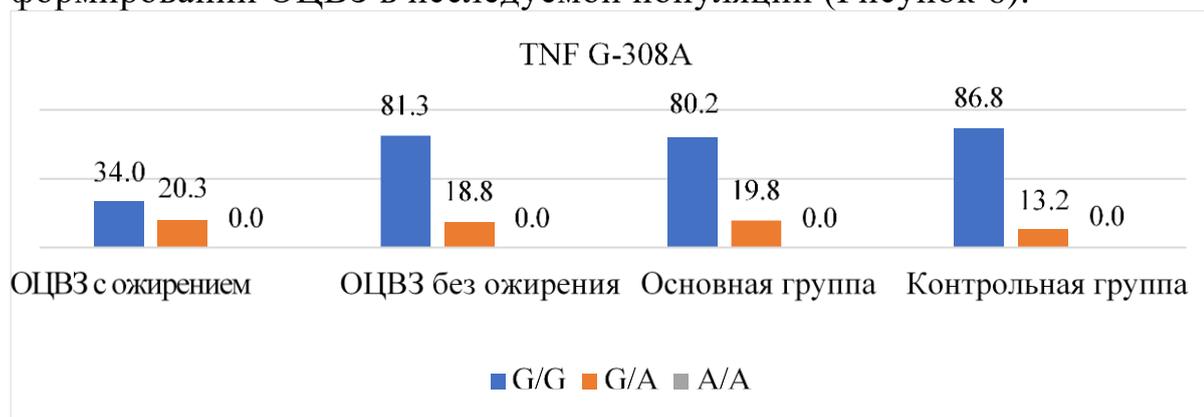


Рисунок 6. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs2275913 гена G-308A гена TNF α в группах больных с ОЦВЗ с ожирения без ожирения

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма T-31C гена IL1 β в исследуемых группах показал достаточно близкие значения между пациентами с ОЦВЗ и контрольной группой анализ свидетельствует об отсутствии статистически значимой ассоциации полиморфизма T-31C гена IL1 β с развитием цереброваскулярных заболеваний как в целом, так и в сочетании с ожирением. Полученные данные демонстрируют практически идентичную частоту аллелей и генотипов данного полиморфизма во всех изученных группах (Рисунок 7).

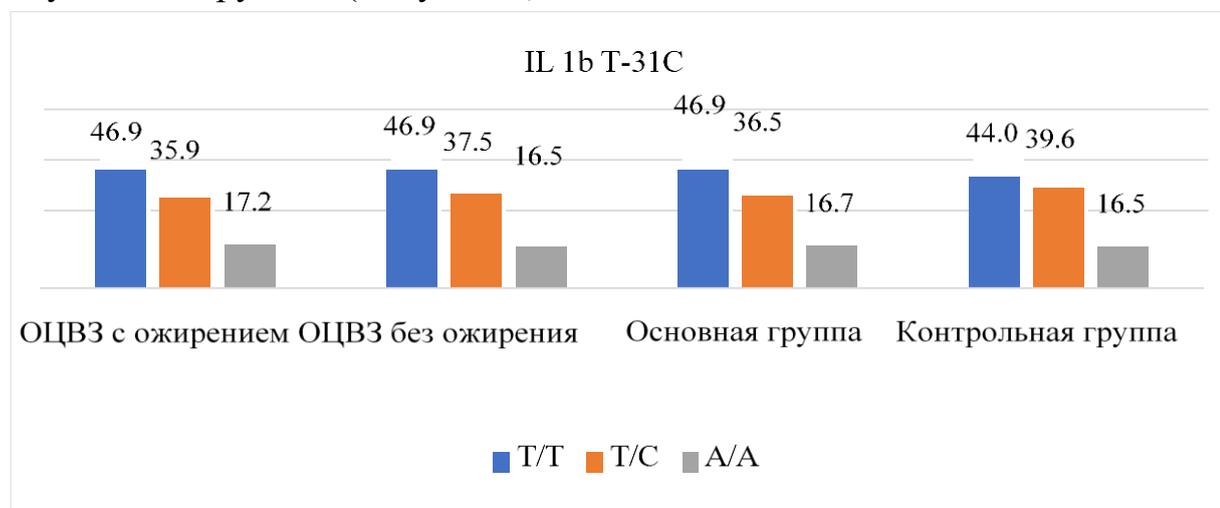


Рисунок 7. Частота распределения генотипов полиморфизма T-31C гена IL1 β в группах больных с ОЦВЗ с ожирения без ожирения

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма T-1237C гена TLR9 демонстрируют выраженную, но статистически недостоверную тенденцию к повышенной частоте носительства минорного аллеля С и гетерозиготы Т/С у пациентов с ОЦВЗ по сравнению с контрольной группой. Однако при текущем объёме выборки различия не достигли уровня статистической значимости, что может указывать как на отсутствие выраженной связи, так и на необходимость дальнейшего исследования на более широком материале (Рисунок 8).

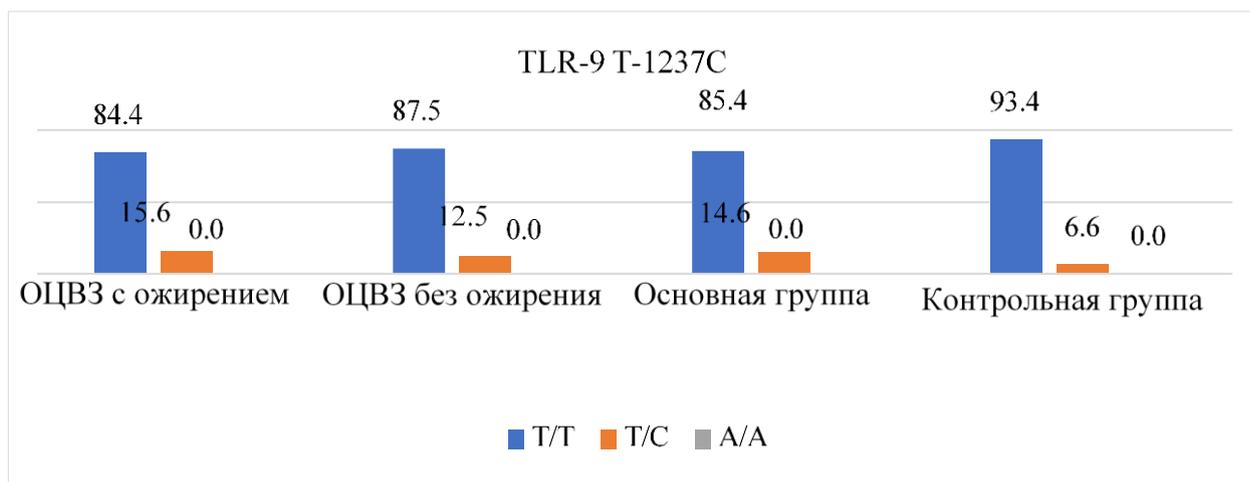


Рисунок 8. Частота распределения генотипов полиморфизма T-1237C гена TLR9 в группах больных с ЦВЗ с ожирения без ожирения

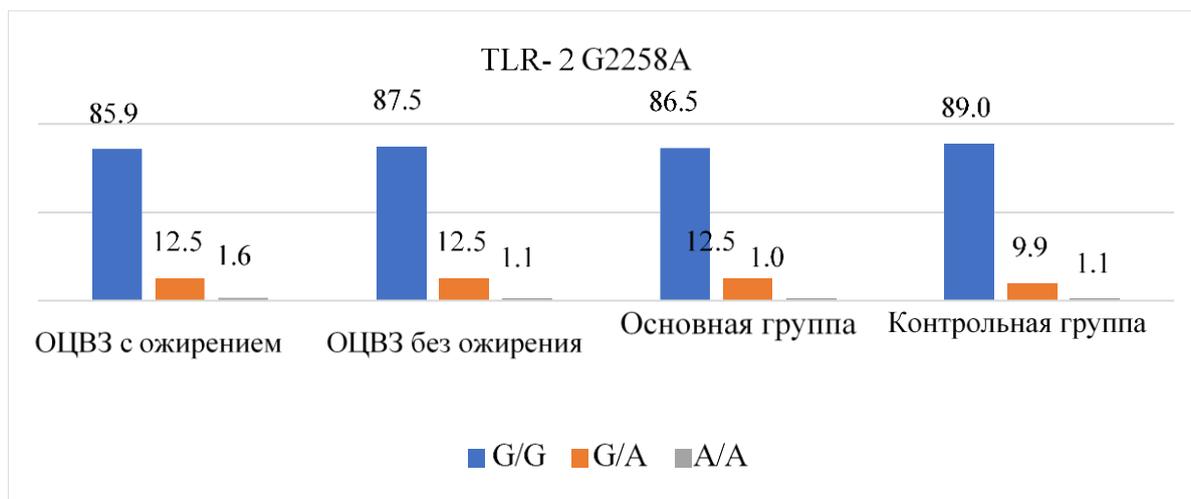


Рисунок 9. Частота распределения генотипов полиморфизма G2258A гена TLR2 (rs5743708) в группах больных с ЦВЗ с ожирения без ожирения

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма G2258A гена TLR2 (rs5743708) продемонстрировал достоверной связи с наличием ОЦВЗ и ожирения. Частота носительства минорного аллеля А оставалась низкой и практически одинаковой в изучаемых группах, что позволяет предположить отсутствие клинически значимой роли данного варианта в патогенезе ОЦВЗ в исследуемой популяции (Рисунок 9).

Пятая глава диссертации называется «**Результаты лечение больных с ЦВЗ на фоне ожирение**». В пятой главе представлены результаты лечения

пациентов комплексной терапией с включением фосфолипидов гипоталамуса и розувастатина-эзетимиба у пациентов с ОЦВЗ на фоне ожирения.

У пациентов, в схему лечения которых был включен фосфолипиды гипоталамуса, к 35-му дню заболевания суммарный клинический балл по шкале NIHSS уменьшился до $17,21 \pm 0,61$, а при применении базисных препаратов – до $19,67 \pm 0,64$, что и в том, и в другом случае свидетельствует об уменьшении неврологического дефицита и благоприятном прогнозе заболевания.

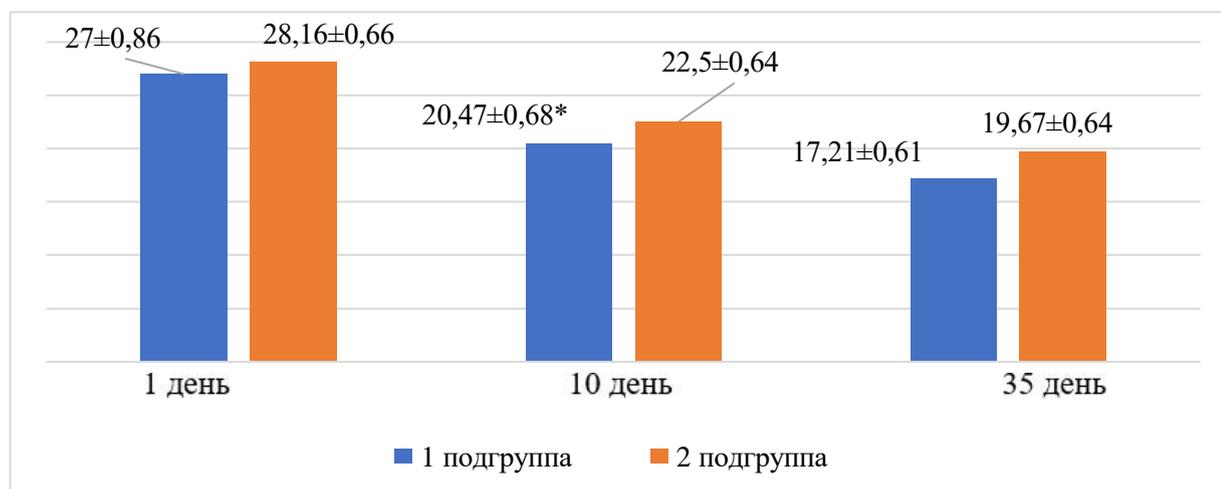


Рисунок 10. Оценка неврологического статуса в динамике заболевания у больных с острым ИИ по шкале NIHSS, баллы

Однако при оценке клинической эффективности лечения фосфолипиды гипоталамуса+розувастатин эзитимиб и базисными препаратами согласно шкале NIHSS к 10-му и 35-му дню заболевания была зарегистрирована статистически значимая ($p < 0,05$) разница в восстановлении неврологического дефицита у больных, леченных фосфолипиды гипоталамуса+розувастатин эзитимиб, по сравнению с пациентами, получавшими базисное лечение. Статистическое сравнение регресса неврологического дефицита выявило не только достоверную разницу между объемом неврологического дефицита по шкале NIHSS, но и опережение темпа восстановления нарушенных функций у больных на фоне лечения фосфолипиды гипоталамуса+розувастатин эзитимиб. Такая же тенденция отмечается и в сроках 3 и 6 мес (Рисунок 10,11)

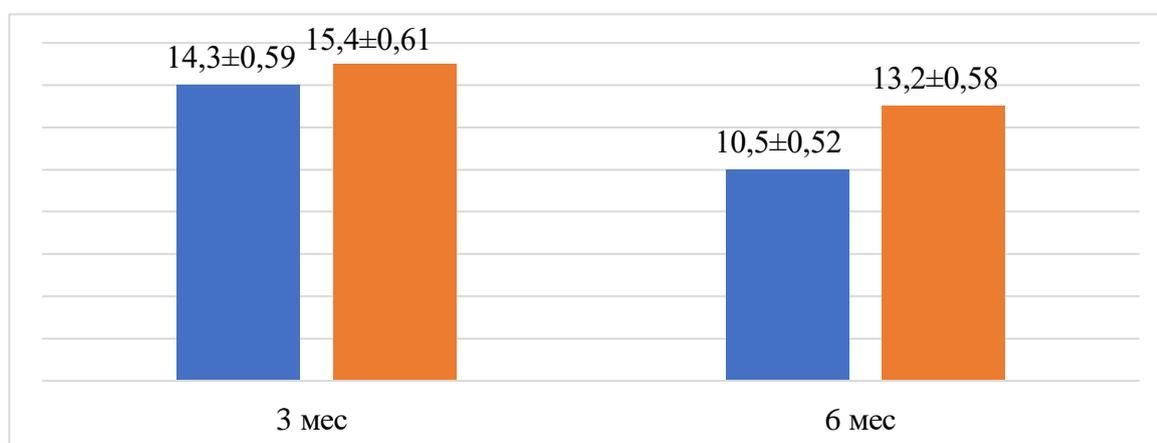


Рисунок 11. Оценка неврологического статуса в динамике заболевания у больных с острым ИИ по шкале NIHSS, баллы

ВЫВОДЫ

На основании результатов диссертационной работы на тему «Клинико-иммунологические и метаболические аспекты патогенеза цереброваскулярных заболеваний при ожирении» выполненной на соискание учёной степени доктора медицинских наук (DSc) были сформулированы следующие выводы:

1. Выявлено, достоверно чаще встречаемость у женщин ожирения и ОЦВЗ по типу ишемического инсульта (53,04% против 38,67% в контрольной группе без ожирения, $p=0,04$), при этом ИМТ в основной группе составил $33,76 \pm 5,54$ против $26,55 \pm 1,68$ у пациентов без ожирения ($p < 0,05$), которая приводила к более тяжёлому неврологическому дефициту, к повышенным уровням глюкозы, инсулина, ИР, СРБ, общего холестерина, ТГ и снижению ЛПВП ($p < 0,05$).

2. Установлено, нарушение липидного обмена у больных с ИИ на фоне ожирения, которая выражалась преимущественно увеличением уровня триглицеридов и снижении содержания ЛПВП, при этом гемодинамические исследования показали, что у подавляющего большинства больных с ИИ на фоне ожирения регистрируется атеросклеротическое поражение сонных артерий (у 95% больных с ИИ при АО и у 61% – с ИИ без АО), выраженность которого тесно связана с ИМТ и ОТ.

3. Молекулярно-генетический анализ выявил достоверную ассоциацию полиморфизма G197A гена IL17A с развитием ИИ. Так, аллель А встречался у 36,5% пациентов с ИИ против 12,6% в контрольной группе ($\chi^2=28,38$; $p < 0,01$; OR=3,97;). Генотип А/А встречался в 17,7% случаев в группе ОЦВЗ и лишь в 3,3% в контроле ($\chi^2=10,16$);). Гетерозиготный генотип G/A регистрировался у 37,5% пациентов против 18,7% в контроле ($\chi^2=8,15$);).

4. Полиморфизмы (G308A гена TNF α , T-31C гена IL1b, T1237C гена TLR9, G2258A гена TLR2) достоверной связи с развитием ИИ не продемонстрировали, так как частота аллеля А гена TNF α G308A у пациентов составила 9,9% против 6,6% в контроле ($\chi^2=1,34$);), а по гену IL1b T-31C частота аллеля С была практически одинаковой в группах: 34,9% у пациентов против 36,3% в контроле ($\chi^2=0,08$);). В то же время, по гену TLR9 T1237C выявлена тенденция к более высокой частоте аллеля С у пациентов с ИИ (7,3% против 3,3% в контроле; $\chi^2=2,95$);), однако статистической значимости различие не достигло. По гену TLR2 G2258A различий между группами не установлено (7,3% у пациентов против 6,0% в контроле; $\chi^2=0,23$);).

5. Выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа G/C полиморфизма гена IL17A G197A с тяжелым и критическим стенозом брахиоцефальных артерий, повышающих риск ИИ при метаболическом синдроме почти в 1,8 раза (OR=8,94), с наиболее неблагоприятным клинико-метаболическим профилем, при этом выявлена взаимосвязь между наличием однонуклеотидных полиморфизмов изученных генов и степенью выраженности метаболических нарушений (дислипидемия, инсулинорезистентность) и тяжестью ИИ.

6. Предложенная методика прогнозирования тяжести ишемического

инсульта у пациентов с ожирением, основанная на интеграции клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов, продемонстрировала высокую прогностическую ценность ($AUC > 0,80$), позволяя стратифицировать пациентов по степени риска и оптимизировать лечебную тактику.

7. Комплексная терапия с включением Фосфолипидов гипоталамуса и розувастатин-эзитимиб оказывает опосредованно иммуномодулирующее, неспецифическое противовоспалительное и нейротрофическое действие, с обоснованным дифференцированным подходом к лечению ИИ в зависимости от ее генеза.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.TIB.30.04
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

SHERMUKHAMEDOVA FERUZA KOBILDJONOVNA

**CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND METABOLIC ASPECTS OF THE
PATHOGENESIS OF ACUTE CEREBROVASCULAR DISEASES IN
OBESITY**

14.00. 13 - Neurology

**ABSTRACT
DOCTORAL DISSERTATION (DSc) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2025

The topic of the dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2023.2.DSc/Tib803

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant::

Muratov Fakhmiddin Khayriddinovich
Doctor of Medicine Sciences, docent

Official opponents:

Alikulova Nigora Abdukadirovna
doctor of medical Sciences, professor

Urinov Muso Boltaevich
Doctor of Medical Sciences, professor

Djurabekova Aziza Tokhirovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization:

**Kazakh National Medical University
named after S.D.Asfendiyarov**

The defense of the dissertation will take place on «_» 2025 at _hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 at the Tashkent State Medical University (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109. Tel./fax: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Medical University (registered under №.). (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99871)214-82-90).

The dissertation abstract was sent out on “_” _____ 2025.

(register of distribution protocol No. ____ from “_” _____ 2025).

R.J. Matmurodov

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

R.B. Azizova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.K. Khaydarova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study is to investigate the clinical-neurological and immunogenetic characteristics of acute cerebrovascular diseases (ACVD) in the context of obesity and to develop differentiated approaches to their treatment.

The objects of the study involved 256 patients with ACVD ischemic stroke with and without obesity, who were undergoing treatment at the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been established that pronounced metabolic and hemodynamic disorders combined with a high body mass index are key components of the pathogenetic cascade in the development of ischemic strokes in women with obesity;

for the first time in individuals of Uzbek nationality, the frequency of occurrence of genotypes G/G of the G197A polymorphism of the IL-17 gene, T-31C of the IL1b gene, G308A of the TNF- α gene, T1237C of the TLR-9 gene, and G2258A of the TLR-2 gene has been determined in patients with ischemic stroke both with and without obesity.

it has been proven that the association of the polymorphic variants of the G197A IL17A gene in patients with the homozygous A/A genotype (OR = 6.31) and the heterozygous G/A genotype (OR = 2.61) increases the risk of ischemic stroke, whereas the G/G genotype serves as a protective marker;

a relationship has been established between the association of the G197A IL17A gene polymorphism with the heterozygous G/A genotype and severe or critical stenosis of the brachiocephalic arteries, which increases the risk of ischemic stroke in obesity by 1.8 times (OR = 8.94);

the high clinical value (AUC > 0.80) of a prognostic model developed on the basis of clinical, laboratory, and molecular genetic factors for assessing the severity of ischemic stroke in patients with obesity has been demonstrated.

Implementation of research results. The obtained data can be used for determining pathogenetic approaches to the treatment of patients with ischemic strokes that have developed associated with metabolic syndrome. The results of the study can form the basis of recommendations for both diagnosis and treatment of patients with ACVD on the background of ischemic stroke by targeted correction of metabolic and genetic disorders.

the first scientific novelty: it has been established that pronounced metabolic and hemodynamic disorders combined with a high body mass index are key components of the pathogenetic cascade in the development of ischemic strokes in women with obesity. The presence of obesity significantly amplifies the association of these genetic variants with the risk of stroke, confirming the pathogenetic role of immunogenetic factors in the development of stroke against the background of metabolic disorders. The obtained scientific results were incorporated into the following official guidelines approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: Methodological recommendations titled “Obesity and Acute Cerebrovascular Disorders”, approved on November 23, 2023, by the Expert Council of the Ministry of Health (No. 11-23/210-t), The algorithm “Diagnosis and Comprehensive Therapy of Acute Cerebrovascular

Disorders in Obesity”, approved on April 9, 2024 (No. 04-24/120-x). The results were implemented into the clinical practice of the following medical institutions: Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region (Order No. 118 dated December 26, 2023), Intensive Care Unit of the Multidisciplinary Clinic of Tashkent Medical Academy (Order No. 186 dated December 25, 2023), Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 64/1 dated March 18, 2024), Republican Specialized Center of Angioneurology (Order No. 21 dated March 18, 2024). The Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan confirmed the scientific validity and clinical relevance of this innovation in its official conclusion No. 21 dated July 7, 2025.

Social efficiency: The identification and confirmation of the association between immunogenetic factors (polymorphisms of IL-17, IL1 β , TNF- α , TLR-9, TLR-2 genes) and the risk of ischemic stroke in obese patients laid the foundation for the development of a personalized approach to stroke diagnostics and prevention. Differentiated algorithms ensure early identification of individuals at high genetic risk, allowing timely correction of risk factors, prevention of disability, and reduction in mortality rates. Personalized prevention and treatment improve the quality of medical services and long-term neurological outcomes, which is especially important for the working-age population with metabolic disorders.

Economic efficiency: Implementing genetic screening and personalized therapy algorithms in cases of ACVD in obese patients allows for: Optimization of costs associated with high-expense inpatient care, Reduction in the length of stay in intensive care units, Decrease in severe complications and recurrent strokes. According to preliminary estimates, the proposed approach provides an economic benefit of up to 1200000 UZS per patient, achieved by reducing the need for prolonged rehabilitation, repeated hospitalization, and secondary drug therapy. The freed-up resources can be directed towards the development of outpatient services, implementation of preventive measures, and expansion of genetic counseling services.

Conclusion: The introduction of this scientific innovation into clinical practice contributes to the formation of an effective and economically justified model for providing medical care to patients with ACVD associated with obesity. It expands the possibilities for early diagnosis and personalized treatment and ensures a sustainable reduction in economic and social losses related to stroke in populations at high metabolic risk.

for the first time in individuals of Uzbek nationality, the frequency of occurrence of genotypes G/G of the G197A polymorphism of the IL-17 gene, T-31C of the IL1b gene, G308A of the TNF- α gene, T1237C of the TLR-9 gene, and G2258A of the TLR-2 gene has been determined in patients with ischemic stroke both with and without obesity. The findings confirm that immunogenetic factors not only increase the risk of stroke but also contribute to the formation of its severity. This relationship is linked to systemic inflammation, atherogenic processes, and impaired cerebral circulation. These results provide a deeper understanding of the pathogenetic nature of stroke associated with metabolic syndrome. The scientific conclusions were included in the analytical section of the official guidelines approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: “Obesity and Acute Cerebrovascular Disorders” (No. 11-23/210-t dated 23.11.2023), “Algorithm for Diagnosis and Comprehensive Treatment of Acute

Cerebrovascular Disorders in Obesity” (No. 04-24/120-x dated 09.04.2024). The research results have been implemented into practice at the Tashkent Medical Academy, Republican Specialized Center of Angioneurology, Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region, and the Namangan Branch, as confirmed by respective official orders (No. 186 dated 25.12.2023, No. 21 dated 18.03.2024, etc.). Social efficiency: The established link between polymorphisms of inflammation and innate immunity genes and stroke severity in obese patients allows for clinical-genetic stratification of patients. This makes it possible to identify individuals at high risk for severe disease, enabling timely implementation of aggressive preventive and therapeutic interventions. As a result, disability and mortality rates can be reduced. The promotion of personalized medicine and targeted allocation of medical resources becomes more feasible. Economic efficiency: Early identification of patients with unfavorable genetic profiles can help prevent severe strokes, reduce the duration of intensive care, and shorten hospital stays. According to preliminary estimates, costs per patient may be reduced by up to 1500000 UZS, which includes savings related to rehabilitation, social assistance, and lost productivity. These funds could be redirected to support screening programs and preventive measures for high-risk populations. Conclusion: The implementation of this scientific innovation in clinical practice provides a qualitatively new approach to stroke risk assessment and management in patients with obesity. It facilitates targeted medical care, reduces the rate of severe complications, increases treatment effectiveness, and contributes to optimization of healthcare expenditures.

the third scientific novelty: it has been proven that the association of the polymorphic variants of the G197A IL17A gene in patients with the homozygous A/A genotype (OR = 6.31) and the heterozygous G/A genotype (OR = 2.61) increases the risk of ischemic stroke, whereas the G/G genotype serves as a protective marker. The data suggest that these genetic variants may serve as molecular-genetic markers of vascular fragility, leading to accelerated atherosclerosis in major arteries supplying the brain. This scientific innovation contributes to a deeper understanding of the pathogenesis of ACVD in the context of obesity and provides a strong rationale for including immunogenetic indicators in models used to assess vascular risk. The research findings have been reflected in the additional sections of the methodological recommendations titled “Obesity and Acute Cerebrovascular Disorders” (Order No. 11-23/210-t of the Ministry of Health, dated 23.11.2023), and have been incorporated into the protocol “Algorithm for Diagnosis and Comprehensive Treatment of Acute Cerebrovascular Disorders in Obesity” (No. 04-24/120-x, dated 09.04.2024). The practical implementation of the research results has been carried out at the Republican Specialized Center of Angioneurology, Tashkent Medical Academy, the Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region, and its Namangan Branch. This implementation has been officially confirmed by the corresponding administrative orders of the Ministry of Health and the conclusion of the Scientific and Technical Council (STC) (No. 21, dated 07.07.2025). Social efficiency: Identifying a genetic predisposition to severe stenotic lesions of major arteries in obese patients allows for the early detection of high-risk groups even before clinical manifestations of stroke appear. This enables early angiographic monitoring and timely preventive

interventions, such as pharmacological correction, lifestyle modifications, or surgical treatments. As a result, there is a potential to reduce disability rates, extend working age, and improve quality of life. Economic efficiency: Genetic stratification of the risk of brachiocephalic artery stenosis helps to optimize patient referral, avoid delayed and costly interventions (including emergency thrombolysis and intensive care), and reduce the incidence of severe cerebrovascular accidents. According to preliminary estimates, the economic benefit per patient could reach up to 1,800,000 UZS, due to reduced costs associated with stroke prevention, hospitalization, angioplasty procedures, and long-term rehabilitation. Conclusion: The implementation of this scientific innovation supports the development of a high-precision, genetically informed model for assessing vascular risk in obese patients. It enhances the effectiveness of stenosis screening and secondary prevention, reduces the burden on the healthcare system, and ensures targeted resource utilization at the pre-stroke stages.

the fourth scientific novelty: a relationship has been established between the association of the G197A IL17A gene polymorphism with the heterozygous G/A genotype and severe or critical stenosis of the brachiocephalic arteries, which increases the risk of ischemic stroke in obesity by 1.8 times (OR = 8.94). The data suggest that these genetic variants may serve as molecular-genetic markers of vascular fragility, leading to accelerated atherosclerosis in major arteries supplying the brain. This scientific innovation contributes to a deeper understanding of the pathogenesis of ACVD in the context of obesity and provides a strong rationale for including immunogenetic indicators in models used to assess vascular risk. The research findings have been reflected in the additional sections of the methodological recommendations titled “Obesity and Acute Cerebrovascular Disorders” (Order No. 11-23/210-t of the Ministry of Health, dated 23.11.2023), and have been incorporated into the protocol “Algorithm for Diagnosis and Comprehensive Treatment of Acute Cerebrovascular Disorders in Obesity” (No. 04- 24/120-x, dated 09.04.2024). The practical implementation of the research results has been carried out at the Republican Specialized Center of Angioneurology, Tashkent Medical Academy, the Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region, and its Namangan Branch. This implementation has been officially confirmed by the corresponding administrative orders of the Ministry of Health and the conclusion of the Scientific and Technical Council (STC) (No. 21, dated 07.07.2025). Social efficiency: Identifying a genetic predisposition to severe stenotic lesions of major arteries in obese patients allows for the early detection of high-risk groups even before clinical manifestations of stroke appear. This enables early angiographic monitoring and timely preventive interventions, such as pharmacological correction, lifestyle modifications, or surgical treatments. As a result, there is a potential to reduce disability rates, extend working age, and improve quality of life. Economic efficiency: Genetic stratification of the risk of brachiocephalic artery stenosis helps to optimize patient referral, avoid delayed and costly interventions (including emergency thrombolysis and intensive care), and reduce the incidence of severe cerebrovascular accidents. According to preliminary estimates, the economic benefit per patient could reach up to 1800000 UZS, due to reduced costs associated with stroke prevention, hospitalization, angioplasty procedures, and long-term rehabilitation. Conclusion: The implementation of this scientific innovation

supports the development of a high-precision, genetically informed model for assessing vascular risk in obese patients. It enhances the effectiveness of stenosis screening and secondary prevention, reduces the burden on the healthcare system, and ensures targeted resource utilization at the pre-stroke stages.

the fifth scientific novelty: the high clinical value (AUC > 0.80) of a prognostic model developed on the basis of clinical, laboratory, and molecular genetic factors for assessing the severity of ischemic stroke in patients with obesity has been demonstrated. This model allows differentiation of patients by risk level and optimization of treatment strategies. Patients with this genetic-metabolic combination experience more severe forms of stroke and show slower recovery dynamics based on NIHSS, mRS, and Canadian Cognitive Function Assessment Scales. These findings suggest that such genetic markers can serve as predictors of early and severe stroke onset in individuals with obesity. The obtained data were included in: the methodological recommendations of the Ministry of Health (Order No. 11-23/210-t dated November 23, 2023), and the protocol titled “Algorithm for Diagnosis and Comprehensive Treatment of Acute Cerebrovascular Disorders in Obesity” (Order No. 04-24/120-x dated April 9, 2024). The results were implemented in the clinical practice of the following institutions: Multidisciplinary Medical Center of Bukhara Region (Order No. 118), Clinic of Tashkent Medical Academy (Order No. 186), Republican Center of Angioneurology (Order No. 21), and Namangan Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (Order No. 64/1). The Scientific and Technical Council under the Ministry of Health (Conclusion No. 21, July 7, 2025) officially validated these implementations. Social efficiency: Identifying the connection between genetic markers and early, severe forms of stroke make it possible to categorize patients who are at high risk of poor outcomes and limited compensation potential. This serves as the basis for implementing early observation, dynamic monitoring, and aggressive preventive measures for individuals with obesity and confirmed polymorphisms. In turn, this reduces primary disability rates and improves the quality of neurological care. Thus, a high-precision medical approach aimed at preventing disability is introduced into clinical practice. Economic efficiency: early identification of patients prone to severe stroke progression helps reduce costs related to long-term rehabilitation, repeated hospitalizations, and social services. The estimated savings per patient from both budgetary and non-budgetary sources is approximately 2200000 UZS. These savings are linked to shorter recovery periods and reduced need for disability and loss-of-work pensions. The freed resources can be directed toward expanding prospective monitoring and prevention programs for high-risk groups. Conclusion: the implementation of this scientific innovation facilitates the formation of an effective system for early prediction and prevention of stroke in obese individuals. It significantly increases the precision of primary prevention, optimizes treatment strategies, and reduces the medical, social, and economic costs associated with severe consequences of stroke.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 190 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Рахимов Ф.Д., Мусаева Ю.А., Шермухамедова Ф.К., Мирдадаев С.С. Роль соматотипа в развитии ишемического инсульта и влияния его на тяжесть течения у мужчин среднего и пожилого возраста // Ташкент тиббиёт академияси ахборотномаси Ташкент, 2019, № 3, С. 72-74 (14.00.13) (Scopus).

2. Шермухамедова Ф.К. Патогенетическая роль ожирения в развитии острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу // Toshkent Tibbiyot akademiyasi- Yosh olimlar tibbiyot jurnali, №4 (11) 2021, 78-82 (ОАК раёсатининг 2017 йил 15-сентябрдаги 728-сон қарори).

3. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Оценка значимости полиморфных аллельных вариантов генов системы гемостаза VEGF α в развитии цереброваскулярных нарушений// Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 124-127. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори) (Impact Factor: 5.682)

4. Шермухамедова Ф.К., Ганиева М.Ж. Особенности церебральной гемодинамики по данным ультразвукового сканирования брахиоцефальных артерий у пациентов с хронической ишемией мозга // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 116-119. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори) (Impact Factor: 5.682)

5. Шермухамедова Ф.К. Цереброваскуляр касалликларда бульбар ва псевдобульбар синдромларининг клиник ўзига хос хусусиятлари // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 120-123. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори) (Impact Factor: 5.682)

6. Shermuhamedova F.K., Ataniyazov M.K, Askarov R.I, Islomov D.I, Shaxrombayev S.A Characteristics of Cognitive Disorders in diabet Central Asian journal of medical and natural sciences Volume 04 issue 3/ May-Jun 2023 ISSN: 2660-4159. 1010-1014 3 bet. (14.00.00) (Impact Factor: 8.7)

7. Shermuhamedova F.K., Usmonova S.B. Метаболик синдроми ва ишемик инсультда кон томир паркинсанизмини клиник кечиши // Кон айланиш касалликлари. – Ташкент, 2025. – №2 – С. 80-86 (ОАК раёсатининг 2025 йил 25-июлдаги 611-сон қарори).

8. Курбанов С.О., Шермухамедова Ф.К., Оценка динамики течения синдрома мышечной слабости в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Наука и просвещения. - Пенза, 2021. – №3 (51). – С. 81-83. (14.00.00.)

9. Шермухамедова Ф.К. Муратов Ф.Х. Семизлик жараёнида ривожланган ишемик инсулт клиникаси ва кечув хусусиятлари // Toshkent Tibbiyot akademiyasi- Yosh olimlar tibbiyot jurnali, №7 (09) 2023, 209-213(ОАК раёсатининг 2017 йил 15-сентябрдаги 728-сон қарори)

10. Shermukhamedova F.K., Muratov F.Kh., Asadullaev A.U., Islamov D.I. Assessment of the Significance of Polymorphic Allelic Variants of the Genes of the Hemostasis System in the Development of Cerebrovascular Disorders in Metabolic Syndrome JCLMM 2/12 (2023) |145–149 2023, Revised: 16 March 2023, Accepted: 18 April 2023. (14.00.00) (Impact Factor: 5.949)

11. Rakhimbaeva G.S., Shermuhamedova F.K., Vaxabova N.M. Ўткир ишемик инсултда коннинг гемореологик хусиятлари // Кон айланиш касалликлари. – Ташкент, 2025. – №2 – С. 208-213 (ОАК раёсатининг 2025 йил 25-июлдаги 611-сон қарори).

12. Shermukhamedova F.K., Muratov F. Kh. The role of pleiotropic cytokine in the development of acute cerebrovascular disorders in the presence of the metabolic syndrome // Web of scientist: international scientific research journal 2023. 3 (9), 93-100

II бўлим (II часть; II part)

13. Муратов Ф.Х., Бобоев К.Т., Шермухамедова Ф.К. Оценка Значимости полиморфных аллельных вариантов генов VEGFA и TGFb в развитии цереброваскулярных нарушений // Неврология. – Ташкент, 2018. – №4 (76). – С. 83 (14.00.00; №4)

14. Шермухамедова Ф.К., Хакимова С.А. Клинико-биохимические особенности при ишемическом инсульте на фоне метаболического синдрома // Неврология. – Ташкент, 2018. – №4 (71). – С. 79 (14.00.00; №4)

15. Норбобоев А.А., Расулова Д.К., Шермухамедова Ф.К. Полиморфизм диагностика синдрома мышечной слабости // Неврология. – Ташкент, 2019. №2. – С. 66-69. (14.00.00; №4).

16. Shermukhamedova F.K., Muratov F. Kh., Khakimova S.A., Investigation of the distribution frequency of alleles and genotypes of the RS2010963 polymorphysm of the VEGFA gene in patients with stroke in metabolic syndrome // Неврология. – Ташкент, 2019. – №4 (80). – С. 178 (14.00.00; №4)

17. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Ўткир цереброваскуляр бузилишида TGFb гени полиморф аллел вариантлари аҳамиятини баҳолаш // Неврология. – Ташкент, 2020. – №4 (84). – С. 138 (14.00.00; №4)

18. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Ожирение как предиктор острых цереброваскулярных нарушений // Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования. Сборник научных трудов международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2021. – С. 363-372.

19. Qarshibayeva N.I. Daminova X.M., Shermuhamedova F.K., Ismatov A.N., Rustamova CH.R. Keksalardagi simptomatik epilepsiyani kechishi va davolash tamoyillariga jinsga bog'liq holda yondashuv// Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – Ташкент, 2021. – №1. – С. 173-178. (ОАК раёсатининг 2024 йил 27-сентябрдаги 361/6-сон қарори) (Impact Factor: 5.682)

20. Шермухамедова Ф.К., Ганиева М.Ж. Ультразвуковое сканирования брахиоцефальных артерий при хронической ишемии мозга // Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования. Сборник научных

трудов международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2021. – С. 277-278.

21. Шермухамедова Ф.К. Бош мия кон-томир касалликлариди бульбар ва псевдобульбар синдромларнинг клиник хусусиятлари // Toshkent Tibbiyot akademiyasi- Yosh olimlar tibbiyot jurnali, №4 (11) 2021, 62-65 (ОАК раёсатининг 2017 йил 15-сентябрдаги 728-сон қарори).

22. Шермухамедова Ф.К., Ганиева М.Ж. Хроническая ишемия мозга: когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика // Toshkent Tibbiyot akademiyasi- Yosh olimlar tibbiyot jurnali, №3 (10) 2022, 28-36 (ОАК раёсатининг 2017 йил 15-сентябрдаги 728-сон қарори).

23. Adham Yusupov, F.K. Shermuhamedova Effects of outcomes (disability and aphasia) of stroke on the community integration of the patients // WSN21 EP1559/#2829

24. Alimardon Ismatov, Fakhmiddin Muratov., Feruza Shermuhamedova Evaluation of the significance of polymorphic allelic genes of the vascular system VEGFA in the development of cerebrovascular disorders // WSN21 EP1031/#2791

25. Shermuhamedova F.K. Seizure consequences and predictors of recurrence post-stroke seizure. // WCN21-EP0395/2825

26. Shermuhamedova F.K. Clinical-biochemical features of acute cerebrovascular disorders in metabolic syndrome // Узбекистан нейрохирурлар III анжумани тезислар туплами Самарканд, -2022. С. 457-458.

27. Шермухамедова Ф.К., Цереброваскуляр касалликларда бульбар ва псевдобульбар синдромлардаги неврологик ўзгаришлар // Актуальные вопросы терапии, Ташкент 2022

28. Шермухамедова Ф.К. Семизликда ўткир ишемик инсультда цереброваскуляр бузилишда клиник-гемодинамик ва биохимик хусусиятлар // Неврология. – Ташкент, 2022. – №4 (64). – С. 29-31 (14.00.00; №4)

29. F. Shermukhamedova, F. Muratov, A. Ismatov The role of TGFbeta- 1 and VEGFA gene in the development of cerebrovascular disorders in obesity // European Academy of Neurology 2023 EPV- 7312024/581-119ISSN: 1468-1331

30. Шермухамедова Ф.К. Ўткир цереброваскуляр касалликларда бульбар ва псевдобульбар синдромларнинг клиник ўзига хос хусусияти // Узбекистан нейрохирурлар III анжумани тезислар туплами Самарканд, -2022. С. 455.

31. Shermukhamedova F. K. Lakunar insultning klinik neurologik xusssiyatlarni o'rganish// VII Российско- узбекский неврологический форум// Неврология. – Ташкент, 2023. – №1 (93). – С. 46. (14.00.00; №4)

32. Alimardon Ismatov, Fakhmitdin Muratov, Feruza Shermuxamedova Evaluation of the significance of polymorphic allelic genes of the vascular system vegfa in the development of cerebrovascular disorders 2024 EP1031 / #2791 (Q2)

33. Gulnora Rakhimbaeva F.Q. Shermuhamedova, Mallaev F.S The role of atherocalcinosis in the development of atherothrombotic subtype of ischemic as a cause of poststroke cognitive disorders and dementia // World Bulletin of Public Health Volume -34 may 2024 ISSN 2749-3644 (Impact Factor: 10.335)

34. Rakhimbaeva G.S., Shermuhamedova F.K. Vokiyeva F.A Роль метаболического синдрома в развитии хронической ишемии мозга:

систематический обзор // Международный журнал когнитивной нейронауки и психологии 2024 ISSN: 2995-536X13-182024/10том2/10

35. S.B. Usmonova, F.K. Shermuhamedova, R.M. Turdiyeva, D.K. Rasulova Parkinsonism and related disorders 134 (2025) 107713 clinical progression of vascular parkinsonism in ischemic stroke patients with metabolic syndrome // Parkinsonism and Related Disorders 0184 (2025) 107661 (Q1)

36. M.S. Tokhirova, F.K. Shermuhamedova, G.N. Sapayeva Parkinsonism and related disorders 134 (2025) 107370 the impact of parkinsonism syndrome on activities of daily living cerebrovascular disease patients with metabolic syndrome // Parkinsonism and Related Disorders 0268 (2025) 107356 (Q1)

37. D.K. Rasulova, F.Q. Shermuhamedova, M.B. Rasulova, Y.U. Nishonova, M.B. Abzalova Dynamics of restoring motor functions in post-stroke JCLMM 2/11 (2023) 145–149 2023, Revised: 16 March 2023, Accepted: 18 April 2023. (14.00.00)

38. Yakubova M.M., Shermuhamedova F.Q., Abzalova M.B., Nishonova Yu.U., Shokirov Sh.Sh. Sleep & Stroke - features of occurrence and course // Journal of Education & Scientific Medicine 2023 ISSN 2181-3175. (14.00.00)

39. Shermuhamedova F.K., Sohibnazarov N.G. Семизликда ишемик инсультнинг долзарб муоммолари // Кон айланиш касалликлари. – Ташкент, 2025. – №2 – С. 91-102 (ОАК раёсатининг 2025 йил 25-июлдаги 611-сон қарори)

40. Shermuhamedova F.K., Muratov F.H. Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturlar va ma'lumotlar bazalarining huquqiy himoyasi to'g'risidagi Qonunga asosan elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. 31.05.2023. № DGU 26155.

41. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Проблемы цереброваскулярных нарушений при метаболическом синдроме // монография Toshkent, 2020, Tibbiyot nashriyoti matba uyi"152 bet 3,5 taboq

42. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Miyaning oliy funksiyalari va neyropsixologik tekshiruv usullari o'quv-uslubiy qo'llanma "Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi"22 bet Toshkent-2024

43. Шермухамедова Ф.К. Острые цереброваскулярные нарушения при метаболическом синдроме// муаллифлик ҳуқуқи № 004655 11.04.2022

44. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Ожирение и острые цереброваскулярные нарушения //методических рекомендаций Toshkent, 2023, Tibbiyot nashriyoti matba uyi"32 bet.

45. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Алгоритм диагностики и комплексной терапии и острых цереброваскулярных нарушений при ожирении //методических рекомендаций Toshkent, 2024, Tibbiyot nashriyoti matba uyi"36 bet.

Автореферат «Тошкент давлат тиббиёт университети ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз
тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилган.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати _____ 2025 года
Объем – 3,25 уч. изд. л. Тираж – Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
уџи»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru