

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**  
**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ХОДЖАЕВА САИДА ХУСНИТДИНОВНА**

**БОШ МИЯ ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИГИНИ ТАШХИСЛАШДА  
ЭРТА БИОМАРКЁРЛАР**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

<b>Ходжаева Саида Хуснитдиновна</b> Бош мия инсулинрезистентлигини ташхислашда эрта биомаркёрлар.....	3
<b>Ходжаева Саида Хуснитдиновна</b> Ранние биомаркёры в диагностике инсулинорезистентности головного мозга.....	21
<b>Khodjaeva Saida Khusnitdinovna</b> Early biomarkers for the diagnosis of brain insulin resistance.....	39
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works.....	44

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ХОДЖАЕВА САИДА ХУСНИТДИНОВНА**

**БОШ МИЯ ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИГИНИ ТАШХИСЛАШДА  
ЭРТА БИОМАРКЁРЛАР**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2022.2.PhD/Tib2656 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шагазатова Барно Хабибуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Алиева Анна Валерьевна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини  
ривожлантириш маркази**

Диссертация химояси Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025-йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz))

Диссертация билан Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02.

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2025 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Г.А. Алимухамедова**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори

**У.А. Мирсаидова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори  
(PhD)

**Х.К. Насирова**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Миянинг инсулинга резистентлиги метаболик бузилишлар, нейродегенерация ва когнитив пасайиш ўртасидаги асосий боғловчи бўғин бўлиб, бу тизимли шарҳлар ва когортали тадқиқотлар маълумотлари билан тасдиқланган. Марказий инсулин резистентлиги глюкозани нейронлар билан ўзлаштиришининг бузилиши, АТФ ишлаб чиқарилишининг камайиши, синаптик пластикликнинг ўзгариши ва ҳатто диабет бўлмаган шахсларда ҳам когнитив пасайишнинг тезлашишига олиб келиши мумкин.<sup>1</sup>

Молекуляр тадқиқотлар натижаларига кўра, IRS-1 нинг серин бўйича фосфорланишининг ортиши, IR/IRS-1/PI3K/Akt йўлининг дисфункцияси ва ҳамроҳ яллиғланиш хотира учун муҳим тузилмаларнинг атрофияси ва Альцгеймер касаллигининг оғирлиги билан боғлиқ. Инсулин резистентлиги индексларига (масалан, eGDR, METS-IR) асосланган популяцион маълумотлар уларнинг когнитив бузилишлар хавфи учун прогностик аҳамиятини тасдиқлайди, бу эрта стратификация ва мақсадли профилактика имкониятларини очади.<sup>2</sup>

Бир неча юз минглаб ўрта ва кекса ёшдаги катталар иштирок этган йирик проспектив тадқиқотда, бир неча йил давомидаги кузатув натижаларига кўра, пастроқ инсулин сезувчанлик кўрсаткичлари деменция хавфи ва когнитив пасайиш суръатининг ошиши билан боғлиқ экани аниқланган, ҳатто манифест шаклдаги қандли диабет йўқ бўлган ҳолларда ҳам. Нейровизуализация ўтказилган тахминан 200–300 нафар қатнашчида эса номақбул метаболик профил билан миянинг тузилиши ва функциясидаги ўзгаришларни боғлиқлиги, жумладан, миянинг тезлашган “қариши” белгилари ва нейропсихологик тестлар натижалари пасайиши кузатилган.

Ҳозирги тадқиқотларнинг муҳим йўналишларидан бири — марказий инсулин резистентлигининг молекуляр асосларини баҳолаш учун нейронал экзосомалардан фойдаланишдир. Talbot ва ҳаммуаллифлар ишида Алцгеймер касаллиги бўлган беморларнинг гиппокампида IRS-1 нинг серин-312 бўйича фосфорланиши ошгани ва бу кўрсаткич амилоид қопланишидан мустақил равишда когнитив пасайиш билан корреляция қилгани аниқланган<sup>3</sup>. Плазмадаги нейронал экзосомалар IRS-1 фосфорланиш мувозанатсизлигини патологиянинг илк босқичларидаёқ аниқлаш имконини беради.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда.

<sup>1</sup> Beddows CA, Dodd GT. Insulin on the brain: The role of central insulin signalling in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol.* 2021;33(4):e12947. doi:10.1111/jne.12947

<sup>2</sup> Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp Mol Med.* 2015;47(3):e149-e149. doi:10.1038/emm.2015.3

<sup>3</sup> Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1316-1338. doi:10.1172/JCI59903

Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...диагностика ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»<sup>4</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли касалликлари тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усулларини ишлаб чиқариш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларга мўлжалланган ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармонида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ПҚ-5590-сон қарори, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Эндокринология хизмати кўламини такомиллаштириш ва кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида” 2022 йил 1 январдаги ПҚ-102-сон қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республикада фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Миянинг инсулинга резистентлик (МИР) ҳолатини ўрганишдаги асосий чеклов – нейронлардаги инсулин сигналланишини тўғридан-тўғри баҳолаш учун стандартлаштирилган усулларнинг мавжуд эмаслигидир. Анъанавий ёндашувлар (18F-ФДГ билан ПЭТ, ликвор таҳлили (Arnold, 2018)) нейронал резистентликни системали бузилишлардан фарқлаб бера олмайди.

Фосфотибли IRS1 бўлган нейронал экзосомаларни таҳлил қилиш истиқболли йўналиш ҳисобланади, аммо етарлича спецификликга эга эмас: L1CAM га қарши антитаначалар нейронал бўлмаган экзосомаларни ҳам ушлаб олади (Dierssen, 2021), шунингдек p-Ser312/p-panTyr IRS1 баҳолаши учун стандартлаштирилган усуллар мавжуд эмас (Kullmann, 2016). Шунинг учун ADNI каби халқаро консорциумлар яратилиши, ягона маълумотлар базаси ва биомаркерларнинг валидациясини таъминлаш муҳим вазифалардан бири деб ҳисобланади.

Критик бўшлиқ — эрта субклиник босқичлардаги МИР динамикасини узоқ муддатли равишда ўрганишлар йўқлиги. Мавжуд тадқиқотлар (Deery, 2024; Karogiannis, 2015; Martín-Saladich, 2025) кўпинча кесишма (cross-sectional) дизайнида бўлиб, анчадан бери ривожланган деменция ёки 2-тур қандли диабет билан боғлиқ беморларга қаратилган, субклиник дисфункциядан қайтмас нейродегенерацияга ўтиш босқичини эса эътиборсиз

---

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

қолдиради. Кемирувчилардаги экспериментал маълумотлар (Komleva, 2021; Scherer, 2021) эрта ўзгаришларнинг қайтарилиши мумкинлигини (6 ойлик парҳез натижасида), кечги ўзгаришлар (12 ойлик кузатувдан сўнг) эса қайтмаслигини кўрсатади, аммо бу натижаларни тўғридантўғри инсонга қўллаш ўзига хос мураккабликларга эгадир.

Инсулин сенситайзерларининг клиник синовлари турли натижаларни намоён этади: метформин гематоэнцефалик тўсиқни (ГЭБ) енгиб ўтишда чекланган (Adem, 2024), GLP-1 агонистлари эса анча кучли нейропротектив таъсир кўрсатди (De Giorgi, 2025; Yarchoan, 2014). Инсулин нейромодулятор сифатида фаолият кўрсатиб, синаптик пластикликни тартибга солади (Ahlawat, 2022; Al Haj Ahmad, 2022; Duarte, 2023), унинг дисфункцияси эса β-амилоид ва тау-оқсилни тўпланишига олиб келади (Kim, 2015; Kim, 2012).

МИРни баҳолаш усуллари орасида (ПЭТ (Mullins, 2017), фМРТ (Kiya, 2023; McIntyre, 2023; Williams, 2019), ликвор таҳлили (Sagües-Sesé, 2022)) IRS1 экзосомал фосфотиплар энг қулай ноинвазив ёндашув ҳисобланади, у нейронларнинг молекуляр ҳолатини ақс эттириш имконини беради. Мазкур тадқиқот МИР орқали метаболик ва когнитив бузилишлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни чуқурроқ англашга ҳисса қўшади ҳамда янги терапевтик стратегияларга йўл очади.

Ўзбекистонда метаболик касалликлар патогенезида когнитив бузилишларнинг замонавий жиҳатлари (Максудова Д.Ю., 2023; Давронова Х.З., 2025) бўйича қатор олимлар томонидан илмий тадқиқотлар олиб борилган. Бироқ, миядаги инсулинорезистентлик бўйича деярли ҳеч қандай тадқиқотлар мавжуд эмас.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** нейронал экзосомал нейронал биомаркёрларнинг метаболик синдром, инсулинга резистентлик ва уларнинг когнитив соғломлик ва депрессив ҳолатлар билан боғлиқлиги контекстида интегратив ролини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

метаболик параметрларнинг нейронал инсулинрезистентлиги индекси билан алоқасини баҳолаш;

когнитив ва психоэмоционал соғлиқнинг нейронал инсулинрезистентлиги индекси билан алоқасини баҳолаш;

систем метаболик параметрларнинг нейронал инсулин резистентлиги индекси даражасига қўшган ҳиссасини баҳолаш;

нейронал инсулин резистентлиги индексининг когнитив соғлиққа қўшган ҳиссасининг ролини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2023–2024 йиллар мобайнида академик Ё.Х.Турақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатор ва стационар

даволанишда бўлган 150 нафар: 50 нафар 2-тур қандли диабет диагнози тасдиқланган бемор, 50 нафар 2-тур қандли диабетсиз метаболик синдромли бемор ва 50 нафар соғлом иштирокчилар (назорат гуруҳи) олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни иштирокчиларнинг когнитив функцияларини баҳолайдиган сўровнома натижалари, вена қони ва плазмани биохимик таҳлилни ўтказиш учун беморлардан олинган материаллар, шунингдек, иштирокчиларнинг инструментал текширувлари натижалари ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал қилиш учун клиник, анамнестик, биохимик, гормонал, инструментал, когнитив психовизуал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

мия инсулинрезистентлиги индексини миқдорий аниқлаш ва нейронларда инсулин сигнал йуллари бузилиш даражасини баҳолаш учун нейронал маркерларнинг экзосомал панели IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) нинг самарадорлиги исботланган;

турли даражадаги метаболик касалликларга чалинган шахсларда метаболик, когнитив ва психоэмоционал параметрлар ўртасидаги муносабатларни комплекс баҳолаш асосида нейронал инсулинрезистентлиги даражаси, когнитив ва эмоционал дисфункциянинг оғирлиги ўртасида аҳамиятли корреляциялар аниқланиб, метаболик синдром бузилишларининг тизимли табиатини ва уларнинг нейронал инсулин фаоллигининг бузилиши билан патогенетик боғлиқлиги асосланган;

мия инсулинрезистентлиги билан боғлиқ когнитив бузилишларни башорат қилиш учун регрессия ва машинали ўрганиш моделларидан фойдаланган ҳолда биокимёвий, когнитив ва эмоционал кўрсаткичларни ўз ичига олган кўп факторли моделларга асосланган когнитив хавфни стратификация қилишнинг мақсадга мувофиқлиги экспериментал равишда исботланган;

мия инсулинрезистентлиги билан боғлиқ нейродегенератив жараёнларни ривожланиш хавфи юқори бўлган шахсларни эрта аниқлаш имконини берадиган экзосомал таҳлил, когнитив тест ва психоэмоционал баҳолаш маълумотларини бирлаштиришга асосланган прогностик модели ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

қондаги экзосомал нейронал IRS1 фосфотиплари (p-Ser312, p-Tyr) ни аниқлаш методикаси жорий этилган;

бирламчи бўғин учун асосий алгоритм ишлаб чиқилди (аниқлик 67%, AUC=0,71);

ихтисослаштирилган бўғин учун кенгайтирилган алгоритм яратилган (аниқлик 75%, AUC=0,81);

клиник қарорлар қабул қилиш учун чегара қийматлари аниқланган (нейронал инсулин резистентлиги индекси  $P > 4,39$  ва  $> 5,26$ ).

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** изланишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий

жихатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биохимик, гормонал, инструментал, когнитив психовизуал ва статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлигини, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти минтақада биринчи марта IRS-1 (p-Ser312, p-panTyr) экзосомал нейронал фосфотипларини баҳолаш усули ишлаб чиқилганлиги, IRS-1 фосфорланиши дисбаланси ва когнитив бузилишлар ўртасидаги ўзаро алоқа аниқланганлиги, тизимли метаболик параметрларнинг нейронал инсулинрезистентлик билан алоқасининг интегратив модели яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти икки босқичли скрининг алгоритми яратилганлиги (асосий: аниқлик 67%, AUC=0,71; кенгайтирилган: аниқлик 75%, AUC=0,81), нейронал ИР индексининг чегаравий қийматлари белгиланганлиги (>4,39 ва >5,26), клиник амалиёт учун амалий тавсиялар ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бош мия инсулинрезистентлигини ташҳислашда эрта биомаркёрлар бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* илк бор минтақа ва мамлакатда мия инсулинрезистентлиги индексини миқдорий аниқлаш ва нейронларда инсулин сигнализатори бузилиш даражасини баҳолаш учун нейронал маркерларнинг экзосомал панели IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) нинг самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИЭИАТМнинг эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 декабрда 45-сон билан тасдиқланган «Метаболик саломатлик континуумида мия инсулинрезистентлигини баҳолаш усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкен вилояти эндокринология диспансери бўйича 24.10.2024 йилдаги 67/1-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 27.11.2024 йилдаги 33-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июндаги 19/76-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эрта босқичда когнитив ва метаболик асоратларни ривожланишини олдини олиш ва бу беморларни ишга лаёқатини тезроқ тиклаш, даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 1250000 сўм маблағлар таклиф этилган алгоритм ёрдамида метаболик синдроми континуумида диагностика тактикасини оптималлаштириш ва терапевтик чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш натижасида иқтисод қилинади;

*иккинчи илмий янгилик:* турли даражадаги метаболик касалликларга чалинган шахсларда метаболик, когнитив ва психоэмоционал параметрлар

ўртасидаги муносабатларни комплекс баҳолаш асосида нейронал инсулинрезистентлиги даражаси, когнитив ва эмоционал дисфункциянинг оғирлиги ўртасида аҳамиятли корреляциялар аниқланиб, метаболик синдром бузилишларининг тизимли табиатини ва уларнинг нейронал инсулин фаоллигининг бузилиши билан патогенетик боғлиқлиги асосланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИЭИАТМнинг эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 декабрда 45-сон билан тасдиқланган «Метаболик саломатлик кантируумида мия инсулинрезистентлигини баҳолаш усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкен вилояти эндокринология диспансери бўйича 24.10.2024 йилдаги 67/1-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 27.11.2024 йилдаги 33-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июндаги 19/76-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эрта босқичда когнитив ва метаболик асоратларни ривожланишини олдини олиш ва бу беморларни ишга лаёқатини тезроқ тиклаш, даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 1250000 сўм маблағлар таклиф этилган алгоритм ёрдамида метаболик синдроми континуумида диагностика тактикасини оптималлаштириш ва терапевтик чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш натижасида иқтисод қилинади;

*учинчи илмий янгилик:* мия инсулинрезистентлиги билан боғлиқ когнитив бузилишларни башорат қилиш учун регрессия ва машинали ўрганиш моделларидан фойдаланган ҳолда биокимёвий, когнитив ва эмоционал кўрсаткичларни ўз ичига олган кўп факторли моделларга асосланган когнитив хавфни стратификация қилишнинг мақсадга мувофиқлиги экспериментал равишда исботланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИЭИАТМнинг эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 декабрда 45-сон билан тасдиқланган «Метаболик саломатлик кантируумида мия инсулинрезистентлигини баҳолаш усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкен вилояти эндокринология диспансери бўйича 24.10.2024 йилдаги 67/1-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 27.11.2024 йилдаги 33-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июндаги 19/76-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эрта босқичда когнитив ва метаболик асоратларни ривожланишини олдини олиш ва бу беморларни ишга лаёқатини тезроқ тиклаш, даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 1250000 сўм маблағлар таклиф этилган алгоритм ёрдамида метаболик синдроми континуумида

диагностика тактикасини оптималлаштириш ва терапевтик чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш натижасида иқтисод қилинади;

*тўртинчи илмий янгилик:* мия инсулинрезистентлиги билан боғлиқ нейродегенератив жараёнларни ривожланиш хавфи юқори бўлган шахсларни эрта аниқлаш имконини берадиган экзосомал таҳлил, когнитив тест ва психоэмоционал баҳолаш маълумотларини бирлаштиришга асосланган прогностик модели ишлаб чиқилганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Туракулов номидаги РИЭИАТМнинг эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 25 декабрда 45-сон билан тасдиқланган «Метаболик саломатлик континуумида мия инсулинрезистентлигини баҳолаш усуллари» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент вилояти эндокринология диспансери бўйича 24.10.2024 йилдаги 67/1-сон ҳамда академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд вилояти филиали бўйича 27.11.2024 йилдаги 33-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 10 июндаги 19/76-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* эрта босқичда когнитив ва метаболик асоратларни ривожланишини олдини олиш ва бу беморларни ишга лаёқатини тезроқ тиклаш, даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 1250000 сўм маблағлар таклиф этилган алгоритм ёрдамида метаболик синдроми континуумида диагностика тактикасини оптималлаштириш ва терапевтик чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш натижасида иқтисод қилинади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 7 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 1 таси ҳорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 99 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация кириш қисмида миядаги инсулинрезистентлик эрта когнитив пасайиш ва деменциянинг асосий патогенетик боғламларидан бири сифатида илмий ва клиник аҳамияти ёритилади, молекуляр механизмлар ва биомаркерларнинг етарли ўрганилмагани кўрсатилади ҳамда доклиник босқичда индивидуал скрининг ва хавфни стратификация қилиш учун панелларни ишлаб чиқиш вазифаси қўйилади.

Диссертациянинг биринчи боби бош мия инсулинрезистентлигига бағишланган адабиётлар шарҳидан иборат. Инсулин сигналининг бузилишига олиб келувчи молекуляр механизмлар, IRS1 фосфорланишининг аҳамияти, инсулинрезистентликнинг когнитив бузилишлар ва метаболик жараёнлар билан ўзаро боғлиқлиги кўриб чиқилади. Замонавий диагностика усуллари ва халқаро тадқиқотларнинг асосий натижалари таҳлил қилинади, бу эса нейронал инсулинрезистентликни эрта аниқлаш ва даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш учун замин яратади.

Иккинчи боб «Тадқиқот материаллари ва усуллари» бўлиб, бу ерда иштирокчиларнинг умумий таърифланиши берилган. Тадқиқотга 2023-2024 йилларда академик Я.Х. Туракулов номидаги РСНПМЦЭда амбулатор ва стационар даволашга мурожаат қилган 150 нафар респондент жалб этилган бўлиб, улар учта гуруҳга бўлинган: СД2 билан 50 нафар бемор, СД2сиз метаболик синдромли 50 нафар бемор ва 50 нафар соғлом респондент. Барча иштирокчиларнинг ёш, антропометрик, анамнестик маълумотлари қайд этилган, шунингдек гликемик ва липид профиллари, инсулинорезистентлик индекслари аниқланган, когнитив тестлар ўтказилган ва экзосомал нейрон ал фосфотиплар IRS1 ни аниқлаш учун қон намуналари олинган. 1-жадвалда ушбу тадқиқотга беморларни жалб этиш ва чеклаш мезонлари келтирилган.

### 1-жадвал

#### Тадқиқотга киритиш ва чиқариш мезонлари

	Тадқиқотга киритиш мезонлари	Тадқиқотдан чиқариш мезонлари
1.	Ёши: 25-65 ёш	Ёш талабларидан ташқари чиқиш, 1-гуруҳ учун 2-тур диабет давомийлигининг талабга жавоб бермаслиги, 2-гуруҳ учун анамнезда гипергликемия ҳолатларининг мавжудлиги
2.	Аёл ва эркаклар	Сурункали буйрак касаллиги
3.	Қандли диабет давомийлиги 10 йилдан ошмаслиги	ЭКГ ва ЭхоКГ маълумотларига кўра чап қоринча гипертрофияси
4.	Метаболик синдром билан анамнезда гипергликемия ҳолатлари қайд этилмаган бўлиши (2-гуруҳ учун)	Сўнгги пайтда ёки анамнезда бош мия жароҳатлари, туғма ва орттирилган бош мия касалликлари, онкологик, аутоиммун ва умумий соғлиққа, хусусан, бош миянинг функционал ҳолатига таъсир кўрсатувчи бошқа касалликлар ҳолатлари.
5.		гипотиреоз ва бошқа мия фолыятига таъсир кўрсатувчи эндокрин касалликлар
6.		Жигар циррози, сурункали буйрак етишмовчилиги, сурункали юрак етишмовчилиги

Диссертацион ишнинг қўйилган мақсадидан келиб чиққан ҳолда вазифаларни ҳал этиш учун комплекс диагностик усуллар қўлланилди. Барча

бемор қатнашчилар клиник кўриқдан, анамнез тўплашдан (ёши, 2-тур қандли диабет давомийлиги, 2-тур қандли диабет ва деменциянинг ҳар қандай шаклларига ирсий мойиллик, таълими, никоҳ ҳолати, бўйи, вазни, ТВИ, наҳорга глюкоза, гликирланган гемоглобин, инсулин, инсулинга резистентлик индекслари НОМА-IR, НОМА-B, ЗПЛП, ЗЮЛП, ТГ, 7-Minutes Screen Test, Beck Depression Inventory II сўровномалари, p-Ser312-IRS1, p-panTyr-IRS1) ўтказилди.

Биохимик тадқиқотлар академик Ё.Х.Туракулов номидаги РСНПМЦЭ лабораториясида лаборатория мудири С.Х.Саидова раҳбарлигида ўтказилди. p-Ser312-IRS1 ва p-panTyr-IRS1 тадқиқотлари "Наноген" МЧЖ лабораториясида шифокор-лаборант PhD С.Курганов раҳбарлигида иммунофермент усул билан амалга оширилди.

Когнитив сўровномалар ва BDI-II шкаласи бўйича сўров диссертант С.Х. Ходжаева томонидан нейроэндокринолог, профессор, тиббиёт фанлари доктори З.Ю. Ҳалимова раҳбарлигида ўтказилди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш учун 150 респондентнинг кўрсаткичлари Excel электрон жадваллари асосида яратилган маълумотлар базасига киритилди. Натижалар IBM SPSS Statistics 27.0 ва R Studio дастурлари ёрдамида таҳлил қилинди. Диссертацияда маълумотларни статистик таҳлил қилиш учун дисперсион, корреляция ва регрессион таҳлиллар қўлланилди: корреляция таҳлили метаболик параметрлари ва нейронал инсулинга резистентлик индекси ўртасидаги боғлиқликни аниқлади; регрессион таҳлил инсулинга резистентлик даражаси ва когнитив функцияларга турли омилларнинг таъсирини баҳолаш имконини берди.

Статистик ишлар когнитив бузилишлар хавфини баҳолаш учун аҳамиятли боғлиқликлар ва прогностик моделларни аниқлашга қаратилган.

Тадқиқотни натижаларини биринчи қисми **"Бош мия инсулинрезистентлигини баҳолашда клиник, метаболик, когнитив ва молекуляр параметрлар ва уларни прогностик аҳамияти"** 3-бобида келтирилган. Диссертациянинг бу қисмида барча респондентларнинг клиник-антропометрик ва биохимик тадқиқот натижалари таҳлил қилинди. Тадқиқот гуруҳларига 2-тур қандли диабетли 50 бемор (СД2), метаболик синдромли 50 бемор (МС ҚД2сиз) ва метаболик бузилишсиз 50 соғлом иштирокчи кирган.

#### **Демографик маълумотлар:**

- Ёш: ҚД2 гуруҳида энг юқори ўртача ёш ( $53.5 \pm 9.1$  йил), МС гуруҳида  $43.4 \pm 10.2$  йил, соғломларда  $36.3 \pm 7.3$  йил.
- Жинсий тақсимот: МС (85%) ва соғломлар (83.3%) гуруҳларида аёллар кўп, ҚД2 гуруҳида эркеклар 43.3%, аёллар 56.7%.
- Маълумот: ҚД2 гуруҳида 43.3% олий маълумотли, МС гуруҳида 25%, соғломларда 70%.

#### **Антропометрик кўрсаткичлар:**

- ТВИ: МС гуруҳида  $32.3 \text{ кг/м}^2$ , ҚД2 гуруҳида  $30.1 \text{ кг/м}^2$ , соғломларда  $21.3 \text{ кг/м}^2$ .
- Бел айланаси: ҚД2 – 106 см, МС – 108 см, соғломлар – 83.5 см.
- Ёғ массаси: ҚД2 – 39.0%, МС – 46.2%, соғломлар – 29.3%.

- Висцерал ёғ: ҚД2 – 11.0%, МС – 9.5%, соғломлар – 4.0%.

**Хулоса:** ҚД2 ва МС гуруҳлари ТВИ фарқига қарамай, висцерал ёғ ва мушак массасининг ўхшаш кўрсаткичлари туфайли яқин метаболик хавфларга эга.

**Лаборатория кўрсаткичлари:**

- Глюкоза наҳорги: ҚД2 – 7.8 ммоль/л, МС – 5.1 ммоль/л.
- НbA1c: ҚД2 – 8.2%, МС – 5.6%.
- ПЗЛП/ЮЗЛП: МС гуруҳида 3.8, ҚД2 – 3.2.
- Триглицеридлар: ҚД2 – 2.4 ммоль/л, МС – 1.9 ммоль/л.

**1 - жадвал**

**Тадқиқот гуруҳларидаги метаболик параметрларнинг асосий фарқлари**

Параметр	ҚД2 (n=50)	ҚД2сиз МС (n=50)	Соғлом (n=50)	p
НbA1c (%)	7.8±1.5	5.4±0.3	5.1±0.2	<0.001
Наҳорги глюкоза (ммоль/л)	8.9±2.1	5.6±0.4	4.8±0.3	<0.001
Инсулин (мкЕд/мл)	18.2±6.7	15.4±4.9	8.3±2.1	<0.001
НОМА-IR	5.7±2.3	3.8±1.5	1.3±0.4	<0.001
Триглицеридлар (ммоль/л)	2.4±0.8	1.9±0.5	1.1±0.3	<0.001

• НОМА-В (бета-хужайралар функцияси): МС гуруҳида энг юқори кўрсаткич (158.1), бу компенсатор гиперинсулинемияни холатини кўрсатади. ҚД2 гуруҳида эса функция пасайган (43.6).

• Липид профили: ПЗЛП Қ2 ва МС гуруҳларида баланд (3.4±0.9 ва 3.1±0.7 ммоль/л), соғломларда эса 2.2±0.5 ммоль/л (p<0.001).

**2-жадвал**

**Ўрганилган гуруҳларда когнитив маълумотлар ва де>рессия мавжудлиги**

Кўрсаткич	ҚД2 (n=50)	ҚДсиз МС (n=50)	Соғлом (n=50)	P
	М/Ме	М/Ме	М/Ме	
Бентон вақтда ориентация тести	0	0	0	p<0,001*
Вербал чаққонлик	19,5	23,8	27,	p<0,001*
Кенгайтирилган сигналли жавоб	15	16	16	p=0,297
Соат чизиш	6	7	7	p=0,001*
Бек депрессия шкаласи – II	8	11	6,5	p=0,005*

Бентон тести (вақтда ориентация): энг кўп хатолар ҚД2 гуруҳида кузатилди (25.6±8.7 балл, МС гуруҳида 18.3±6.2 ва соғломларда 12.1±4.5; p<0.001). Вербал чакқонлик: ҚД2 гуруҳида пасайган (14.3±3.1 сўз/дақ), МС гуруҳида 17.8±2.9 ва соғломларда 21.4±3.5; p<0.001. Соат чизиш: энг ёмон натижалар ҚД2 гуруҳида (4.2±1.1 балл, МС гуруҳида 5.8±0.9 ва соғломларда 6.5±0.7; p=0.001). Депрессив бузилишлар (BDI-II): СД2 — 43.7% энгил/ўртача депрессия. МС — 65.7% депрессия аломатлари (20% — ўртача). Соғломлар — 25% минимал аломатлар.

### 3-жадвал

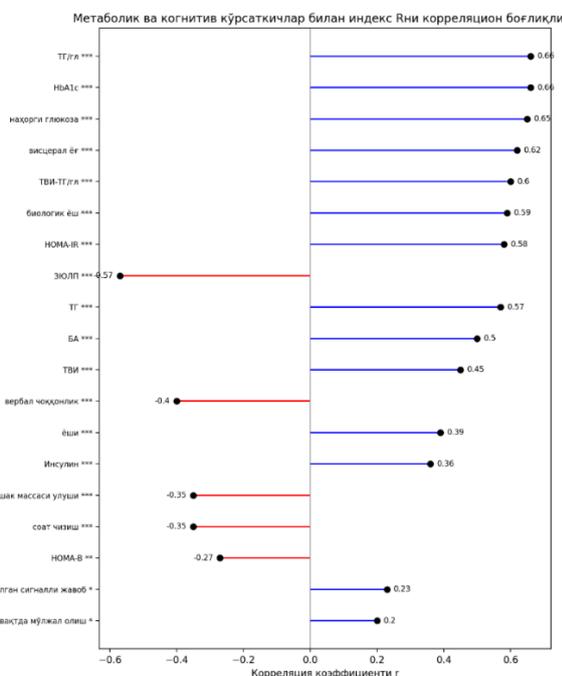
#### IRS-1 нейронал экзосомал фосфотиплари

Параметр	ҚД2	ҚД2сиз МС	Соғлом	P
p-Ser312-IRS1 (Б/мл)	8.55±1.2	6.71±0.9	5.03±0.7	<0.001
p-panTyр-IRS1 (пг/мл)	3.43±0.5	4.29±0.6	5.77±0.8	<0.001
R-индекси (Ser312/panTyр)	2.7±0.4	1.62±0.3	0.88±0.2	<0.001

R индекси нейронал инсулинга резистентлик даражасини ифодалайди:

- ҚД2: 2.7 (юқори дисбаланс);
- МС: 1.62 (ўртача кўрсаткичлар);
- Соғломлар: 0.88 (норма).

Кейинчалик, R индекси билан метаболик, когнитив параметрлар ва депрессия мавжудлиги шкаласи балллари ўртасидаги корреляция таҳлили ўтказилди.



Изоҳ: ТГ/гл – триглицерид/глюкоза индекси; ТВИ – тана вазни индекси; ЗЮЛП – зичлиги юқори липопротеидлар; БА – бел айланаси. Статистик аҳамияти \*\*\* - <0,001; \*\* - <0,01; \* - <0,05.

#### 1-расм. R-индексининг метаболик, когнитив ва психоэмоционал параметрлар билан корреляцион боғлиқлиги

Тадқиқот гуруҳларининг орасида ёш кўрсаткичи фарқи аҳамиятли бўлгани сабабли, регрессион таҳлил жараёнида ёшга тўғрилаш киритилди. Бирок бу таҳрирлашга қарамай, қуйидаги параметрларнинг таъсирининг аҳамияти юқори бўлиб қолди:

#### 4 - жадвал

### Ёшга тўғрилаш билан метаболик параметрларга боғлиқ нейронал инсулинга резистентлик R индексининг даражасини баҳолаш

	Crued				Adjusted			
	B	R	R <sup>2</sup>	p	B	R	R <sup>2</sup>	p
Ёш	-0,33	0,55	29,8	<0,001				
Бел айланаси (БА)	-0,12	0,28	7,6	0,007	-0,05	0,56	31,1	<0,001
НбА1с	-1,30	0,49	23,7	<0,001	-0,73	0,60	35,8	<0,001
Наҳорги глюкоза	-0,83	0,47	21,8	<0,001	-0,47	0,60	35,7	<0,001
ЗЮЛП	6,62	0,39	15,0	<0,001	3,82	0,59	34,8	<0,001
Мушак массаси улуши, %	0,42	0,26	6,9	0,01	0,18	0,56	31,0	<0,001
Висцерал ёғ	-0,42	0,28	7,8	0,006	0,01	0,55	29,8	<0,001
Биологик ёш	-0,15	39,4	15,5	<0,001	-0,04	0,55	30,7	<0,001
НОМА-IR	-0,26	0,21	4,5	0,04	-0,15	0,56	31,4	<0,001
БА/буйи	-19,1	0,28	7,7	0,007				

Моделни стабиллаштириш ва мультиколлинеарликни йўқотиш учун моделда қуйидаги параметрларни қолдирдик: ёш, ТВИ-ТГ/гл, НОМА\_IR, висцерал ёғ улуши, мушак массаси, ЗЮЛП, ТГ, НбА1с. Натижада қуйидаги карамликни олдик, у (1) тенглама билан ифодаланган:

$$Y_{R_{ни}} = -15,18 + 10,373 * X_{ТГ} + 3,23 * X_{НбА1с} (1);$$

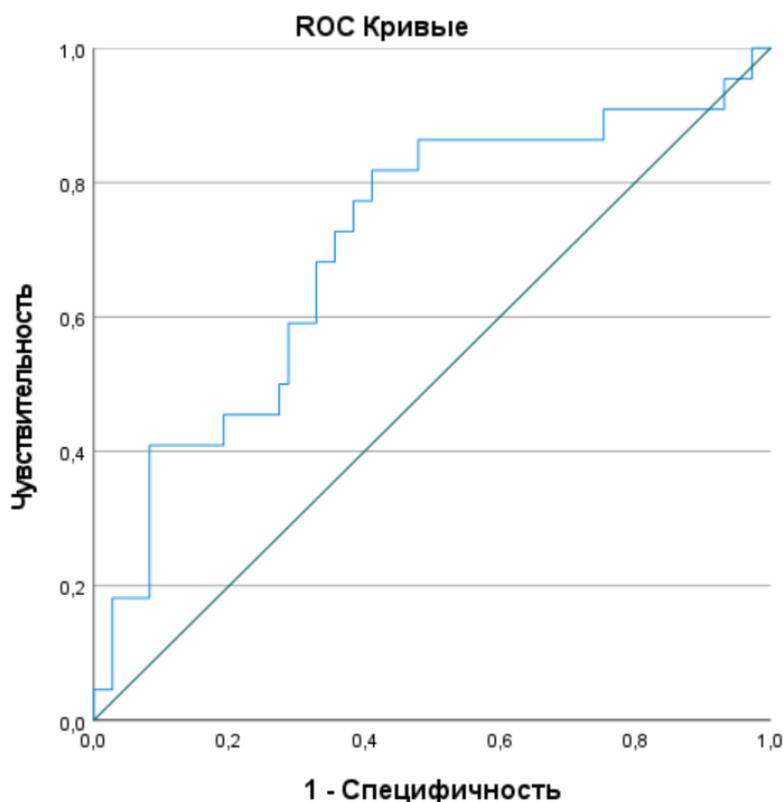
$Y_{R_{ни}}$  – R нейронал индекси,  $X_{ТГ}$  – триглицеридлар миқдори, ммоль/л,  $X_{НбА1с}$  – гликирланган гемоглобин, %.

Олинган модель асосида биз қуйидагиларни башорат қилишимиз мумкин:

- Триглицеридлар даражасининг 1 ммоль/л га ошиши нейронал R индексини 10,373 га оширади;
- НбА1с даражасининг 1% га ошиши нейронал R индексини 3,23 га оширади.

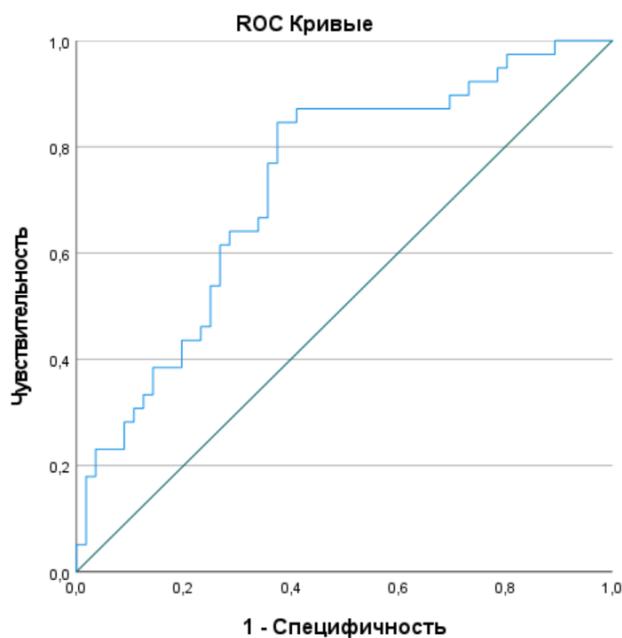
Ҳар бир баён бошқа омилларнинг қийматлари ўзгармаган ҳолатда қўлланилади.

Олинган регрессия модели корреляция коэффиценти  $r_{xy} = 0,67$  бўлиб, бу ўртача кучли алоқани ифодалайди. Аҳамият даражаси  $p < 0,001$  ни ташкил этади. Детерминация коэффиценти қийматига кўра, моделга киритилган омиллар нейронал индекси R даражасининг 44,6% дисперсиясини аниқлайди. Кейинчалик, когнитив функция даражаларини башорат қилишда нейронал инсулинрезистентлик индекси ва метаболик параметрлар билан биргаликда бу моделларнинг сезгирлиги ва спецификлигини баҳолаш мақсадида ROC-эгри чизиқларини туздик:



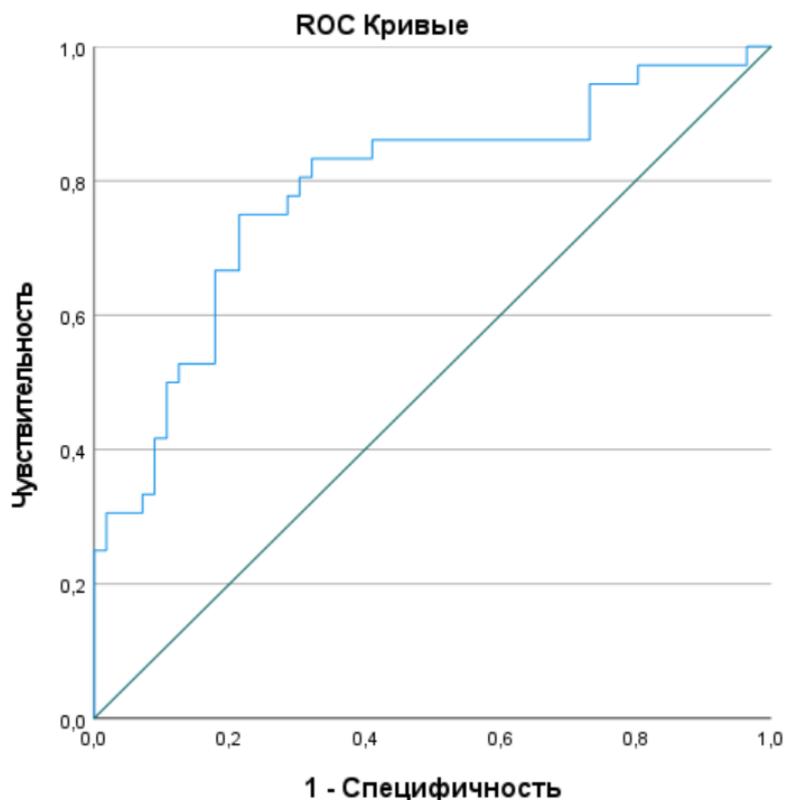
**2 - расм. ROC-эгри чизиғи остидаги майдони нейронал инсулинрезистентлик индекси асосида когнитив прогнозлаш учун (соат чизиш).**

Усулнинг сезгирлиги ва спецификлиги 72,76% ва 63,0%га мос келади.



**3-расм. ROC-эгри чизиғи остидаги майдон нейронал инсулин резистентлик индекси асосида когнитив прогноз учун (вербал чакқонлик).**

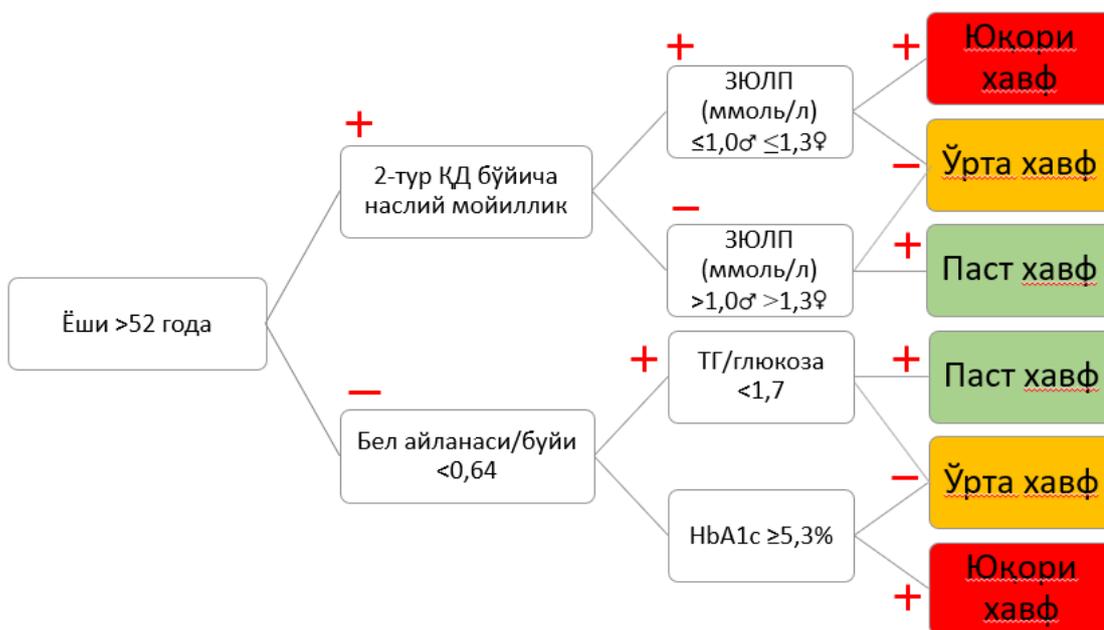
Усулнинг сезгирлиги ва спецификлиги мос равишда 71,8% ва 64,3% ни ташкил этди.



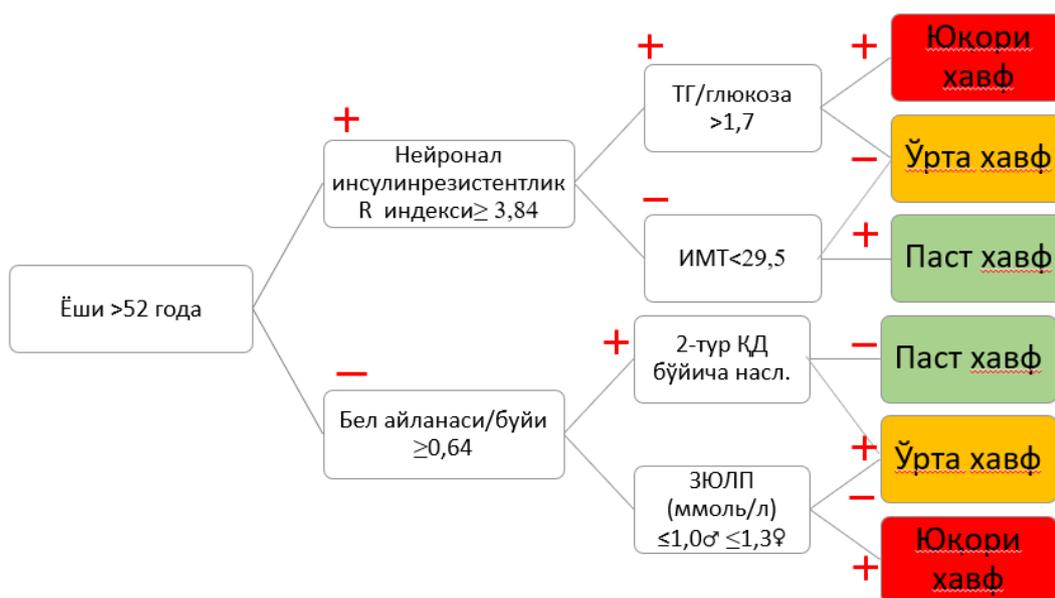
**4-расм. Нейронал инсулинрезистентлик ва умумий метаболик параметрлар асосида ROC-эгри чизиғи остидаги майдони когнитив прогноз учун (вербал чакқонлик).**

Метаболик параметрлар билан биргаликда моделнинг сезгирлиги ва спецификлиги ошди — мос равишда 83,3% ва 68,9%. Тадкикот натижалари IRS1 нейрон экзосомал фосфотипларининг тизимли метаболик дисфункция билан зич боғлиқлигини кўрсатади. R индекси когнитив бузилишларни эрта аниқлашда муҳим биомаркердир. Экзосомал фосфотипларни баҳолашни клиник амалиётга жорий этиш, хавф гуруҳларини вақтида аниқлаш ва шахсийлаштирилган ҳолда олдини олиш ва даволаш стратегияларини ишлаб чиқиш имконини беради.

**Тўртинчи бобда** «Когнитив пасайиш хавфини стратификация қилиш алгоритмларини ишлаб чиқиш: бирламчи ва учламчи босқич тиббий муассасалари учун» диссертациянинг тўлиқ қисмида миянинг инсулинга резистентлигини ташхислаш учун метаболик, когнитив кўрсаткичлар, нейронал инсулин резистентлигининг индекси ва машинали ўқитиш технологияси қўлланган прогностик алгоритмларни қуриш ва валидация қилиш жараёни батафсил ёритилган. Информатив биомаркерларни танлаб олиш босқичлари, Naive Bayes моделларини синовдан ўтказиш, ROC таҳлили ва шахсийлаштирилган хавфни баҳолаш учун коп босқичли скрининг панелларни ишлаб чиқиш тавсифланган. Иш жараёнида икки хил алгоритм (бирламчи ва учламчи тиббий муассасалари учун) яратилган.



**5-расм. Бирламчи муассасалар учун метаболик синдром билан беморларнинг когнитив пасайиш хавфини стратификациялаш алгоритми**



**6-расм. Учламчи муассасалар учун метаболик синдром билан беморларнинг когнитив пасайиш хавфини стратификациялаш алгоритми**

Ҳар икки алгоритм ҳам замонавий стандартлар бўйича чегаравий даражадан ўтган, лекин кенгайтирилган модель кўпчилик кўрсаткичлар бўйича базавий моделдан анча устун. Бироқ, экзосомал нейронал IRS1 фосфотипларини аниқлаш анча мураккаб бўлгани сабабли, бирламчи муассасалар даражасида когнитив фаолиятни пасайишини башоратлаш учун айнан биринчи алгоритмни қўллашни тавсия этилади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Тизимли метаболик параметрлар нейронал инсулин резистентлик индекси билан яққол корреляция кўрсатди: энг кучли боғланишлар гликирланган гемоглобин ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), ТГ/глюкоза индекси ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ); наҳорги глюкоза ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), висцерал ёғ улуши ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ), ТВИ-ТГ/глюкоза композит индекси ( $r=0,60$ ,  $p<0,001$ ), биологик ёш ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ), НОМА-IR индекси ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ) ва триглицеридлар ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ) билан қайд этилган. Манфий корреляция ЛПВП ( $r=-0,57$ ,  $p<0,001$ ) ва мушак массаси улуши ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ) билан аниқланган.

2. Нейронал инсулин резистентлик индекси (p-Ser312/p-panTyr IRS1) билан когнитив саломатлик кўрсаткичлари ўртасида ишончли боғланиш аниқланди: вербал тезлик тести ( $r=-0,397$ ,  $p<0,001$ ), кенгайтирилган сигнал жавоби ( $r=-0,233$ ,  $p=0,023$ ) ва соат чизиш тести ( $r=-0,348$ ,  $p<0,001$ ) билан манфий корреляция қайд этилди. Шу билан бирга, психоэмоционал ҳолат (Бек депрессия шкаласи) билан боғланиш статистик аҳамият даражасига етмаган ( $p=0,115$ ). Метаболик параметрларга боғлиқ нейрон инсулин резистентлик индексининг регрессия модели 44,6% ўзгарувчанликни тушантириб, энг кучли таъсирни ЗЮЛП, гликирланган гемоглобин ва триглицеридлар кўрсатди. Бу метаболик синдромнинг R индексига таъсири ва комплекс чораларнинг зарурлигини таъкидлайди.

3. Нейронал инсулин резистентлиги индексига асосланган когнитив пасайиш прогностик модели яхши дискриминатив қобилиятга эга экани аниқланди: вербал тезлик учун  $AUC=0,730\pm 0,052$  (сезгирлик 71,8%, махсуслик 64,3%, чегаравий қиймат 4,39), соат чизиш тести учун  $AUC=0,705\pm 0,066$  (сезгирлик 72,8%, махсуслик 63,0%, чегаравий қиймат 5,26). Метаболик параметрлар қўшилган кўп омилли модел прогностик аниқлигини  $AUC=0,788\pm 0,051$  (сезгирлик 83,3%, махсуслик 68,9%) гача оширди.

4. Машинали ўқитиш (Naive Bayes усули) асосида икки диагностик алгоритм ишлаб чиқилди: бирламчи бўғин учун базавий алгоритм аниқлик 67%, сезгирлик 65%, махсуслик 69% ва  $AUC=0,71$  кўрсатди; ихтисослаштирилган бўғин учун кенгайтирилган алгоритм эса анча яхши натижалар — аниқлик 75%, сезгирлик 76%, махсуслик 74% ва  $AUC=0,81$ , бу эса клиник қўллаш учун «яхши» прогностик қобилият мезонларига жавоб беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х.ТУРАКУЛОВА**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ё.Х. ТУРАКУЛОВА**

**ХОДЖАЕВА САИДА ХУСНИТДИНОВНА**

**РАННИЕ БИОМАРКЁРЫ В ДИАГНОСТИКЕ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2656.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинский центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Шагазатова Барно Хабибуллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Алиева Анна Валерьевна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Центр развития профессиональной  
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинский центре эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, 56. Тел./Факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, 56. Тел./Факс: (+99871) 262-27-02).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года)

**Г.А. Алимухамедова**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

**У.А. Мирсаидова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук (PhD)

**Х.К. Насирова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

Инсулинорезистентность головного мозга рассматривается как ключевое звено между метаболическими нарушениями, нейродегенерацией и когнитивным снижением, что подтверждается данными систематических обзоров и когортных исследований. Показано, что центральная инсулинорезистентность ассоциируется с нарушением нейронального захвата глюкозы, снижением продукции АТФ, изменением синаптической пластичности и ускоренным когнитивным спадом даже у лиц без манифестного диабета.<sup>1</sup>

Молекулярные исследования демонстрируют, что повышение сериновой фосфорилировки IRS-1, дисфункция пути IR/IRS-1/PI3K/Akt и сопутствующее воспаление тесно связаны с атрофией структур, критичных для памяти, и тяжестью болезни Альцгеймера. Популяционные данные, основанные на индексах инсулинорезистентности (например, eGDR, METS-IR), подтверждают их прогностическую значимость для риска когнитивных нарушений, открывая перспективы ранней стратификации и таргетной профилактики.<sup>2</sup>

В крупном проспективном исследовании с участием нескольких сотен тысяч взрослых среднего и пожилого возраста, наблюдаемых на протяжении ряда лет, было показано, что более низкие значения показателей инсулиночувствительности ассоциируются с повышенным риском деменции и ускоренным когнитивным снижением, даже при отсутствии манифестного сахарного диабета. В подвыборке порядка 200–300 участников с нейровизуализацией выявлена связь неблагоприятного метаболического профиля с изменением структуры и функции головного мозга, включая усиление признаков ускоренного «старения» мозга и снижение результатов нейропсихологических тестов.

Важное направление текущих исследований — использование экзосом нейронального происхождения для оценки молекулярных основ центральной инсулинорезистентности. Работа Talbot и соавторов показала, что в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается повышение фосфорилирования IRS-1 по серину-312, коррелирующее с когнитивным снижением независимо от амилоидных бляшек.<sup>3</sup> Нейрональные экзосомы плазмы позволяют определять дисбаланс фосфорилирования IRS-1 уже на ранних стадиях патологии.

В нашей стране проводится комплексная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации

---

<sup>1</sup> Beddows CA, Dodd GT. Insulin on the brain: The role of central insulin signalling in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol.* 2021;33(4):e12947. doi:10.1111/jne.12947

<sup>2</sup> Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Exp Mol Med.* 2015;47(3):e149-e149. doi:10.1038/emm.2015.3

<sup>3</sup> Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1316-1338. doi:10.1172/JCI59903

медицинской системы к требованиям мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний. В повышении уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «...внедрение современных методов диагностики и лечения, предоставление высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины...<sup>4</sup>» определены в качестве важных задач. При реализации этих задач целесообразно предотвращать распространение различных видов рака среди населения, поднимать уровень современных медицинских услуг на новый уровень, применять современные технологии, разрабатывать эффективные методы лечения и профилактики.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистан на 2022–2026 годы», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и №ПП-102 от 1 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением науки и технологии Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы** Ключевым ограничением в изучении инсулинорезистентности головного мозга (ИРГМ) остается отсутствие стандартизированных методов прямой оценки инсулиновой сигнализации в нейронах. Традиционные подходы (ПЭТ с 18F-FDG, анализ ликвора (Arnold, 2018) не дифференцируют нейрональную резистентность от системных нарушений.

Анализ нейрональных экзосом с фосфотидами IRS1 перспективен, но недостаточно специфичен: антитела к L1CAM захватывают экзосомы не нейронального происхождения (Dierssen, 2021), отсутствует стандартизация оценки p-Ser312/p-panTyр IRS1 (Kullmann, 2016). Необходимы международные консорциумы по типу ADNI для создания единой базы данных и валидации биомаркеров.

Критический пробел — отсутствие долгосрочных исследований динамики ИРГМ на доклинических стадиях. Существующие работы (Deery, 2024; Karogiannis, 2015; Martín-Saladich, 2025) ограничены перекрёстным дизайном и фокусируются на пациентах с развившейся деменцией или СД2, игнорируя переход от субклинической дисфункции к необратимой

---

<sup>4</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года № ПП-5124 "о дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения"

нейродегенерации. Экспериментальные данные на грызунах (Komleva, 2021; Scherer, 2021) показывают обратимость ранних изменений (6 месяцев диеты) и необратимость поздних (12 месяцев), но трансляция на человека затруднена.

Клинические испытания сенситайзеров инсулина демонстрируют противоречивые результаты: метформин ограничен в преодолении ГЭБ (Adem, 2024), агонисты GLP-1 показывают более выраженную нейропротекцию (De Giorgi, 2025; Yarchoan, 2014). Инсулин действует как нейромодулятор, регулируя синаптическую пластичность (Ahlawat, 2022; Al Haj Ahmad, 2022; Duarte, 2023)], а его дисфункция ведет к накоплению бета-амилоида и тау-белков (Kim, 2012; Kim, 2015).

Среди методов оценки ИРГМ (ПЭТ (Mullins, 2017), фМРТ (Kiya, 2023; McIntyre, 2023; Williams, 2019), анализ ликвора Sagües-Sesé, 2022)) экзосомальные фосфотипы IRS1 являются наиболее приемлемым неинвазивным подходом, позволяющим отразить молекулярное состояние нейронов. Настоящее исследование вносит вклад в понимание взаимосвязи метаболических и когнитивных расстройств через призму ИРГМ, прокладывая путь к новым терапевтическим стратегиям.

В Узбекистане рядом учёных проведены научные исследования по современным аспектам когнитивных нарушений в патогенезе метаболических заболеваний (Максудова Д.Ю., 2023; Давронова Х.З., 2025), однако исследований по инсулинорезистентности в головном мозге практически не существует.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУЗ имени академика Ё.Х. Туракулова.

**Цель исследования:**

Оценить интегративную роль нейрональных экзосомальных биомаркеров в контексте метаболического синдрома, инсулинорезистентности и их взаимосвязи с когнитивным здоровьем и депрессивными состояниями.

**Задачи исследования:**

1. Оценить взаимосвязь метаболических параметров с индексом нейрональной инсулинорезистентности.
2. Оценить взаимосвязь когнитивного и психоэмоционального здоровья с индексом нейрональной инсулинорезистентности.
3. Оценить вклад системных метаболических параметров в уровень индекса нейрональной инсулинорезистентности.
4. Оценить роль вклада индекса нейрональной инсулинорезистентности в когнитивное здоровье.

**Объект исследования.** Объектом исследования явились 150 участников: 50 пациентов с подтвержденным диагнозом сахарного диабета 2 типа, 50 пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета 2 типа,

которые обратились в РСНПМЦЭ имени акад. Ё.Х. Туракулова за период с 2023 по 2024 гг., а также 50 здоровых участников в качестве группы контроля.

**Предмет и методы исследования:** Результаты опросника когнитивных функций участников, материалы исследований венозной крови и сыворотки больных для проведения биохимического анализа крови, а также результаты инструментальных исследований этих участников.

**Методы исследований.** Для решения исследовательских задач использовались клинические, анамнестические, биохимические, гормональные, инструментальные, когнитивные психовизуализационные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

- впервые для региона и страны апробирована и внедрена экзосомальная панель нейрональных маркёров IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) для определения индекса мозговой инсулинорезистентности;

- проведена интеграционная оценка связи метаболических, когнитивных и психоэмоциональных параметров с состоянием нейрональной инсулинорезистентности;

-экспериментально подтверждена возможность стратификации когнитивного риска с помощью сложных регрессионных и машинных моделей;

- разработана прогностическая модель, основанная на интеграции данных экзосомного анализа, когнитивных тестов и психоэмоциональной оценки, которая позволяет раннее выявление лиц с повышенным риском развития нейродегенеративных процессов, связанных с инсулинорезистентностью мозга.

**Практические результаты исследования:**

1. внедрена методика определения экзосомальных нейрональных фосфотипов IRS1 (p-Ser312 и p-панТйр) в крови;

2. разработан базовый алгоритм для первичного звена (точность 67%, AUC=0,71)

3. создан расширенный алгоритм для специализированного звена (точность 75%, AUC=0,81)

4. определены пороговые значения для принятия клинических решений (индекс нейрональной инсулинорезистентности  $R > 4,39$  и  $> 5,26$ )

**Достоверность результатов исследования** подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования; достаточным количеством больных, точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость исследования**

Научная значимость заключается в разработке методики оценки экзосомальных нейрональных фосфотипов IRS1 (p-Ser312, p-панТйр), также в

установлении связи дисбаланса фосфорилирования IRS1 с когнитивными нарушениями и создании интегративной модели, описывающей связь системных метаболических параметров с нейрональной инсулинорезистентностью. Практическая значимость состоит в разработке двухуровневого скринингового алгоритма (базовый уровень с точностью 67% и AUC 0,71, расширенный уровень с точностью 75% и AUC 0,81), определении пороговых значений индекса нейрональной инсулинорезистентности ( $>4,39$  и  $>5,26$ ), а также формулировке практических рекомендаций для внедрения полученных результатов в клиническую практику

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по ранним биомаркерам в диагностике инсулинорезистентности головного мозга:

*первая научная новизна:* впервые в регионе и стране предложения о доказанной эффективности экзосомальной панели нейрональных маркеров IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) для количественного определения индекса инсулинорезистентности мозга и оценки степени нарушения инсулиновой сигнализации в нейронах были интегрированы в содержание методических рекомендаций «Методы оценки инсулинорезистентности мозга в континууме метаболического здоровья», утверждённых экспертным советом РИЭИАТМ имени академика Ё.Х.Туракулова 25 декабря 2024 года под номером 45. Данное предложение внедрено в практику Ташкентского областного эндокринологического диспансера приказом от 24.10.2024 года №67/1, а также Самаркандского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова приказом от 27.11.2024 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года №19/76). Социальная эффективность: позволило предотвратить развитие когнитивных и метаболических осложнений на ранней стадии и обеспечить более быстрое восстановление трудоспособности этих пациентов, повысить эффективность лечения. Экономическая эффективность: за счёт оптимизации тактики диагностики в континууме метаболического синдрома и повышения эффективности терапевтических мероприятий экономятся средства в размере 1 250 000 сумов, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*вторая научная новизна:* на основе комплексной оценки взаимосвязей между метаболическими, когнитивными и психоэмоциональными параметрами у лиц с различной степенью метаболических заболеваний были выявлены значимые корреляции между уровнем нейрональной инсулинорезистентности и тяжестью когнитивной и эмоциональной дисфункции и обоснована системная природа нарушений при метаболическом синдроме и их патогенетическая связь с нарушением инсулиновой активности в нейронах, при этом соответствующие предложения были интегрированы в содержание методических рекомендаций «Методы оценки инсулинорезистентности мозга в континууме метаболического здоровья», утверждённых экспертным советом РИЭИАТМ имени академика

Ё.Х.Туракулова 25 декабря 2024 года под номером 45. Данное предложение внедрено в практику Ташкентского областного эндокринологического диспансера приказом от 24.10.2024 года №67/1, а также Самаркандского филиала Республиканского специализированного эндокринологического научно-практического медицинского центра имени академика Ё.Х.Туракулова приказом от 27.11.2024 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года №19/76). Социальная эффективность: позволило предотвратить развитие когнитивных и метаболических осложнений на ранней стадии и обеспечить более быстрое восстановление трудоспособности этих пациентов, повысить эффективность лечения. Экономическая эффективность: за счёт оптимизации тактики диагностики в континууме метаболического синдрома и повышения эффективности терапевтических мероприятий экономятся средства в размере 1 250 000 сумов, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*третья научная новизна:* предложения о том, что экспериментально доказана целесообразность стратификации когнитивного риска на основе многофакторных моделей, включающих биохимические, когнитивные и эмоциональные показатели и использующих регрессионные модели и модели машинного обучения для прогнозирования когнитивных нарушений, связанных с инсулинорезистентностью мозга, были интегрированы в содержание методических рекомендаций «Методы оценки инсулинорезистентности мозга в континууме метаболического здоровья», утверждённых экспертным советом РИЭИАТМ имени академика Ё.Х.Туракулова 25 декабря 2024 года под номером 45. Данное предложение внедрено в практику Ташкентского областного эндокринологического диспансера приказом от 24.10.2024 года №67/1, а также Самаркандского филиала Республиканского специализированного эндокринологического научно-практического медицинского центра имени академика Ё.Х.Туракулова приказом от 27.11.2024 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года №19/76). Социальная эффективность: позволило предотвратить развитие когнитивных и метаболических осложнений на ранней стадии и обеспечить более быстрое восстановление трудоспособности этих пациентов, повысить эффективность лечения. Экономическая эффективность: за счёт оптимизации тактики диагностики в континууме метаболического синдрома и повышения эффективности терапевтических мероприятий экономятся средства в размере 1 250 000 сумов, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях;

*четвёртая научная новизна:* предложения о том, что разработана прогностическая модель, основанная на объединении данных экзосомального анализа, когнитивных тестов и психоэмоциональной оценки, которая позволяет раннее выявление лиц с высоким риском развития нейродегенеративных процессов, связанных с инсулинорезистентностью мозга, были интегрированы в содержание методических рекомендаций

«Методы оценки инсулинорезистентности мозга в континууме метаболического здоровья», утверждённых экспертным советом РИЭИАТМ имени академика Ё.Х.Туракулова 25 декабря 2024 года под номером 45. Данное предложение внедрено в практику Ташкентского областного эндокринологического диспансера приказом от 24.10.2024 года №67/1, а также Самаркандского филиала Республиканского специализированного эндокринологического научно-практического медицинского центра имени академика Ё.Х.Туракулова приказом от 27.11.2024 года №33 (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года №19/76). Социальная эффективность: позволило предотвратить развитие когнитивных и метаболических осложнений на ранней стадии и обеспечить более быстрое восстановление трудоспособности этих пациентов, повысить эффективность лечения. Экономическая эффективность: за счёт оптимизации тактики диагностики в континууме метаболического синдрома и повышения эффективности терапевтических мероприятий экономятся средства в размере 1 250 000 сумов, затрачиваемые на лечение данного заболевания в стационарных условиях.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждены на 3 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международной и 2 республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По материалам опубликовано 7 научных работ, из них: 3 журнальных статьи, из которых 2 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и изложена на 99 страницах компьютерного текста.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** Во введении диссертации раскрывается актуальность мозговой инсулинорезистентности как ключевого патогенетического звена раннего когнитивного снижения и деменции, указывается недостаточная изученность молекулярных механизмов и биомаркеров, а также формулируется задача разработки панелей для индивидуализированного скрининга и стратификации риска на доклинической стадии.

В первой главе «**Инсулинорезистентность головного мозга**» представлен подробный обзор литературы, посвящённый инсулинорезистентности головного мозга. Рассмотрены молекулярные механизмы нарушения инсулинового сигналинга, роль фосфорилирования IRS1, а также взаимосвязь инсулинорезистентности с когнитивными нарушениями и метаболическими процессами. Анализируются современные диагностические методы и ключевые результаты международных

исследований, что создаёт основу для разработки новых подходов к раннему выявлению и терапии нейрональной инсулинорезистентности.

Во второй главе «Характеристика клинического материала и примененные методы исследования» диссертации дана общая характеристика обследованных участников. В исследование было включено 150 респондентов, разделенных на три группы: 50 пациентов с СД2, 50 пациентов с метаболическим синдромом без СД2, а также 50 здоровых респондентов, находившиеся на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦЭ имени академика Я.Х. Туракулова с 2023 по 2024гг. У всех участников были зафиксированы возрастные, антропометрические, анамнестические данные, а также определены гликемический и липидный, профили, индексы инсулинорезистентности, проведены когнитивные тесты и было проведено взятие образцов крови для определения экзосомальных нейронных фосфотипов IRS1. В таблице 1 даны критерии включения и исключения больных в данное исследование.

**Таблица 1**

**Критерии включения и исключения**

	<b>Критерии включения</b>	<b>Критерии исключения</b>
1.	возраст: 25-65 лет	выход за пределы возрастных требований, длительности СД2 типа, наличие эпизодов гипергликемии из анамнеза (для 2-ой группы)
2.	пол: мужской и женский;	наличие хронической болезни почек;
3.	наличие СД 2 типа длительностью не более 10 лет (для 1-ой группы);	наличие признаков гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ или ЭхоКГ
4.	наличие метаболического синдрома без зафиксированных эпизодов гипергликемии из анамнеза (для 2-ой группы)	случаи черепно-мозговых травм, врожденных и приобретенных заболеваний головного мозга, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний, оказывающим влияние на общее здоровье, в частности на функциональное состояние головного мозга из анамнеза и на момент осмотра
		гипотиреоз и другие эндокринные заболевания
		цирроз печени, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность

Для решения задач, определенных поставленной целью диссертационной работы использованы комплексные методы диагностики. Все пациенты были подвергнуты клиническим обследованиям, сбора анамнеза (возраст,

длительность СД2, наследственность по СД2 и каких-либо форм деменции, образование, состояние брака, рост, вес, ИМТ, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин, инсулин, индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, НОМА-B, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, опросники 7-Minutes Screen test, Beck Depression Inventory II, p-Ser312-IRS1.

Все биохимические исследования проводились на базе лаборатории РСНПМЦЭ им. академика Ё.Х. Туракулова под руководством заведующей лабораторией Саидовой С.Х.

Исследование p-Ser312-IRS1 и p-panTyr-IRS1 у респондентов проводили иммуноферментным методом на базе лаборатории ООО «Наноген» под руководством врача-лаборанта PhD, Курганова С.

Когнитивные опросники и анкетирование по шкале BDI-II проводились самим диссертантом Ходжаевой С.Х. под руководством нейроэндокринолога, профессора, д.м.н. Халимовой З.Ю.

Для статистической обработки результатов проведенного исследования показатели всех 150 респондентов внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Полученные результаты обработаны стандартными пакетами IBM SPSS Statistics 27.0 и программы R Studio. В диссертации для статистической обработки данных использовались дисперсионный, корреляционный, регрессионный анализ и машинное обучение. Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи между метаболическими параметрами и индексом нейрональной инсулинорезистентности, а регрессионный анализ — оценить вклад различных факторов в уровень инсулинорезистентности и когнитивные функции. Машинное обучение позволило создать алгоритмы для стратификации риска когнитивного снижения. Статистическая обработка данных была направлена на выявление значимых взаимосвязей и прогностических моделей для оценки риска когнитивных нарушений.

В третьей главе **«Результаты исследования клинических, когнитивных и метаболических параметров»** диссертации проанализированы результаты клинко-антропометрических, биохимических исследований всех обследованных респондентов.

Исследуемая выборка включала 150 участников, разделённых на три группы: СД2 — 50 пациентов с сахарным диабетом 2 типа; МС без СД2 — 50 пациентов с метаболическим синдромом; здоровые — 50 участников без метаболических нарушений. Демографические показатели: возраст: наибольший средний возраст зафиксирован в группе СД2 —  $53.5 \pm 9.1$  лет, в группе МС —  $43.4 \pm 10.2$  лет, в здоровой группе —  $36.3 \pm 7.3$  лет.

Гендерное распределение: в группах МС и здоровых преобладали женщины (85% и 83.3%), тогда как в группе СД2 соотношение было относительно сбалансированным (43.3% мужчин vs 56.7% женщин).

Образование: В группе СД2 43.3% имели высшее образование, в группе МС — 25%, среди здоровых — 70%.

Антропометрические данные: Наибольшие значения ИМТ зафиксированы в группе МС ( $32.3 \text{ кг/м}^2$ ), далее СД2 ( $30.1 \text{ кг/м}^2$ ) и здоровые ( $21.3 \text{ кг/м}^2$ ).

Обхват талии (ОТ): 106 см (СД2), 108 см (МС), 83.5 см (здоровые).

Состав тела:

Доля жировой массы: 39.0% (СД2), 46.2% (МС), 29.3% (здоровые).

Висцеральный жир: 11.0% (СД2), 9.5% (МС), 4.0% (здоровые).

Вывод: Группы СД2 и МС демонстрируют схожие метаболические риски, несмотря на различия в ИМТ, что подтверждается сопоставимыми показателями висцерального жира и мышечной массы

Лабораторные метаболические показатели

**Таблица 1**

**Ключевые различия в метаболических параметрах в исследуемых группах**

Параметр	СД2 (n=50)	МС без СД2 (n=50)	Здоровые (n=50)	p-значение
НbA1c (%)	7.8±1.5	5.4±0.3	5.1±0.2	<0.001
Глюкоза натощак (ммоль/л)	8.9±2.1	5.6±0.4	4.8±0.3	<0.001
Инсулин (мкЕд/мл)	18.2±6.7	15.4±4.9	8.3±2.1	<0.001
НОМА-IR	5.7±2.3	3.8±1.5	1.3±0.4	<0.001
Триглицериды (ммоль/л)	2.4±0.8	1.9±0.5	1.1±0.3	<0.001

- **НОМА-В** (функция β-клеток): Наибольшие значения в группе МС (158.1), что указывает на компенсаторную гиперинсулинемию, тогда как в группе СД2 — снижение функции (43.6).

- **Липидный профиль:** ЛПНП выше в группах СД2 и МС (3.4±0.9 и 3.1±0.7 ммоль/л) vs здоровые (2.2±0.5 ммоль/л; p<0.001).

**Таблица 2.**

**Когнитивные данные и наличие депрессии среди исследуемых групп**

Показатель	СД2 (n=50)	МС без СД2 (n=50)	Здоровые (n=50)	p
	М/Ме	М/Ме	М/Ме	
Временная ориентация Бентона	0	0	0	p<0,001*
Вербальная беглость	19,5	23,8	27,	p<0,001*
Расширенный сигнальный ответ	15	16	16	p=0,297
Рисование часов	6	7	7	p=0,001*
Шкала депрессии Бека-II	8	11	6,5	p=0,005*

Тест Бентона (временная ориентация): Наибольшие ошибки в группе СД2 (25.6±8.7 баллов против 18.3±6.2 в МС и 12.1±4.5 у здоровых; p<0.001). Вербальная беглость: Снижение в группе СД2 (14.3±3.1 слов/мин) vs МС (17.8±2.9) и здоровые (21.4±3.5; p<0.001). Рисование часов: Худшие результаты в гру>>е СД2 (4.2±1.1 баллов vs 5.8±0.9 в МС и 6.5±0.7 у здоровых; p=0.001). Депрессивные расстройства (BDI-II): СД2: 43.7% — лёгкая/умеренная депрессия. МС: 65.7% — симптомы депрессии (20% — умеренная). Здоровые: 25% — минимальные симптомы.

Таблица 3.

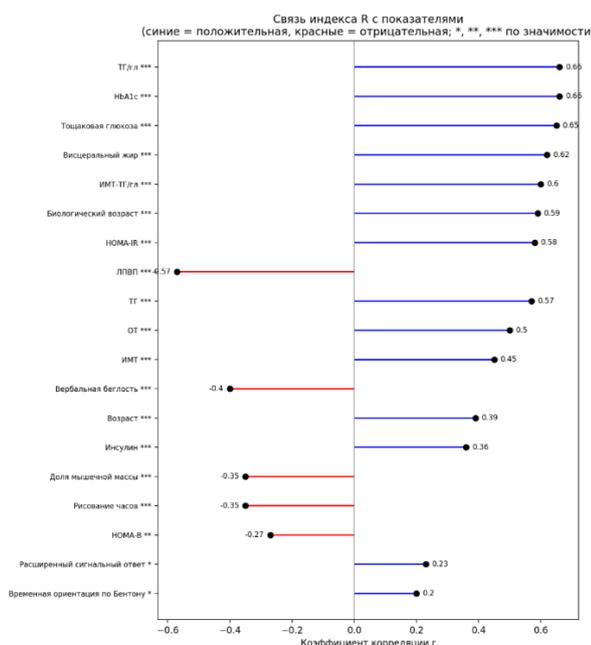
### Уровни нейрональных экзосомальных фосфотипов IRS1

Параметр	СД2	МС без СД2	Здоровые	p-значение
p-Ser312-IRS1 (ЕД/мл)	8.55±1.2	6.71±0.9	5.03±0.7	<0.001
p-panTyr-IRS1 (пг/мл)	3.43±0.5	4.29±0.6	5.77±0.8	<0.001
Индекс R (p-Ser312/p-panTyr)	2.7±0.4	1.62±0.3	0.88±0.2	<0.001

Индекс R отражает степень нейрональной инсулинорезистентности:

- СД2: 2.7 (высокий дисбаланс).
- МС: 1.62 (промежуточные значения).
- Здоровые: 0.88 (норма).

Далее был проведен корреляционный анализ метаболических, когнитивных параметров и баллов по шкале наличия депрессии с индексом нейрональной инсулинорезистентности R.



Примечание: ТГ/гЛ – триглицеридно-глюкозный индекс; ИНИ – индекс нейрональной инсулинорезистентности. \*\*\* - статистическая значимость <0,001; \*\* - <0,01; \* - <0,05.

Рис.1. Корреляционная связь индекса R с метаболическими, когнитивными и психоэмоциональными параметрами

Ввиду того, что возраст исследуемых групп значимо различался при проведении регрессионного анализа была проведена поправка на возраст – несмотря на что значимость вклада следующих параметров оставалась высокой:

**Таблица 4**

**Оценка зависимости уровня нейронального индекса инсулинорезистентности R от метаболических параметров с поправкой на возраст**

	Crude				Adjusted			
	B	R	R <sup>2</sup>	p	B	R	R <sup>2</sup>	p
<b>Возраст</b>	-0,33	0,55	29,8	<0,001				
<b>Обхват талии</b>	-0,12	0,28	7,6	0,007	-0,05	0,56	31,1	<0,001
<b>НЬА1с</b>	-1,30	0,49	23,7	<0,001	-0,73	0,60	35,8	<0,001
<b>Тощачовая глюкоза</b>	-0,83	0,47	21,8	<0,001	-0,47	0,60	35,7	<0,001
<b>ЛПВП</b>	6,62	0,39	15,0	<0,001	3,82	0,59	34,8	<0,001
<b>Доля мышечной массы</b>	0,42	0,26	6,9	0,01	0,18	0,56	31,0	<0,001
<b>Доля висцерального жира</b>	-0,42	0,28	7,8	0,006	0,01	0,55	29,8	<0,001
<b>Биологический возраст</b>	-0,15	39,4	15,5	<0,001	-0,04	0,55	30,7	<0,001
<b>НОМА-IR</b>	-0,26	0,21	4,5	0,04	-0,15	0,56	31,4	<0,001
<b>ОТ/рост</b>	-19,1	0,28	7,7	0,007				

Для стабилизации модели и исключения мультиколлинеарности мы оставили в модели следующие параметры: возраст, ИМТ-ТГ/гл; НОМА-IR, доля висцерального жира, доля мышечной массы, ЛПВП, ТГ, НЬА1с, в результате чего мы получили следующую наблюдаемая зависимость, описываемую уравнением (1):

$$Y_{\text{ниR}} = -15,18 + 10,373 * X_{\text{ТГ}} + 3,23 * X_{\text{НЬА1с}} \quad (1);$$

где  $Y_{\text{ниR}}$  – нейрональный индекс R,  $X_{\text{ТГ}}$  – уровень триглицеридов, ммоль/л,  $X_{\text{НЬА1с}}$  – гликированный гемоглобин, %.

Исходя из полученной модели мы можем прогнозировать следующие пункты:

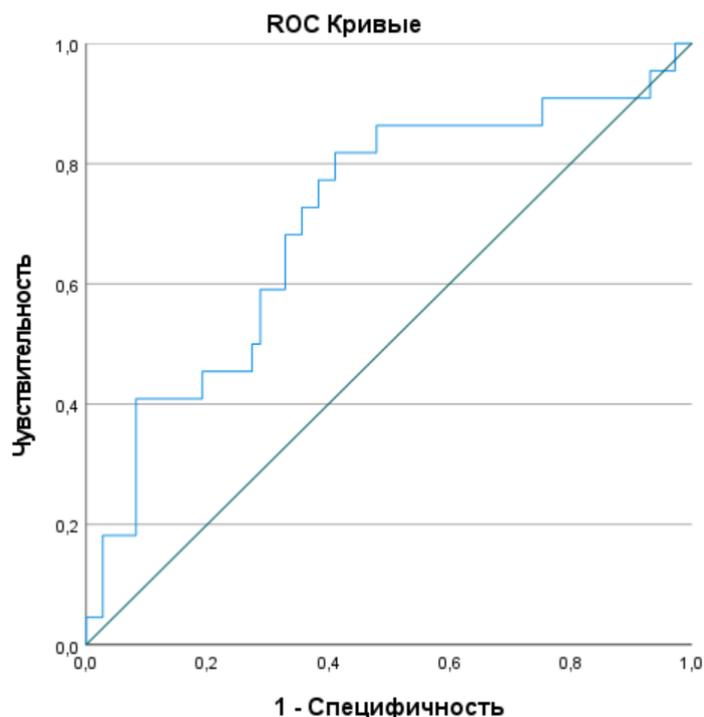
- увеличение уровня триглицеридов на 1 ммоль/л приведёт к увеличению нейронального индекса R на 10,373;

- увеличение уровня НЬА1с на 1% приведёт к увеличению нейронального индекса R на 3,23.

Каждое утверждение применимо при условии неизменных значений остальных факторов.

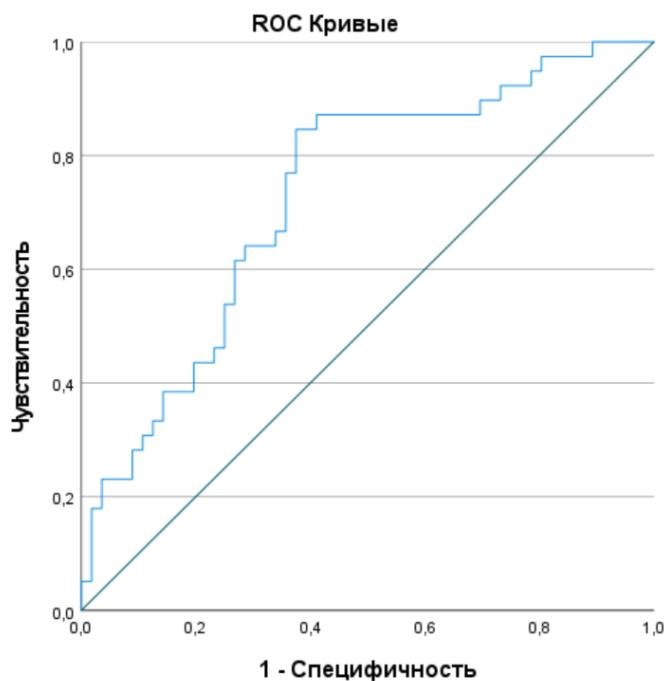
Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,67$ , что соответствует умеренной тесноте связи. Уровень значимости составил  $p < 0,001$ . Исходя из значения коэффициента детерминации, факторы, включенные в модель, определяют **44,6%** дисперсии уровня нейронального индекса R.

Далее мы создали ROC-кривые с целью оценки специфичности и чувствительности моделей, где сам индекс нейрональной инсулинорезистентности предсказывает уровни когнитивной функции, а также индекс в сочетании с метаболическими параметрами:



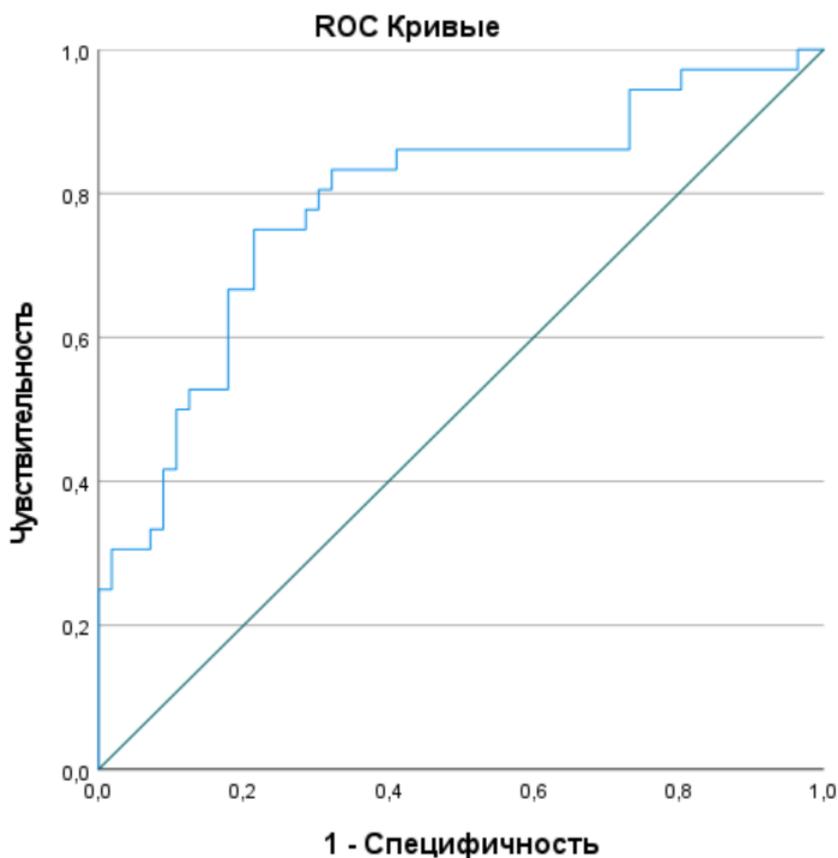
**Рис. 2. Площадь под ROC-кривой для когнитивного прогноза на основании индекса нейрональной инсулинорезистентности (рисование часов).**

Чувствительность и специфичность метода составили 72,76% и 63,0% соответственно.



**Рис. 3. Площадь под ROC-кривой для когнитивного прогноза на основании индекса нейрональной инсулинорезистентности (вербальная беглость).**

Чувствительность и специфичность метода составили 71,8% и 64,3% соответственно.

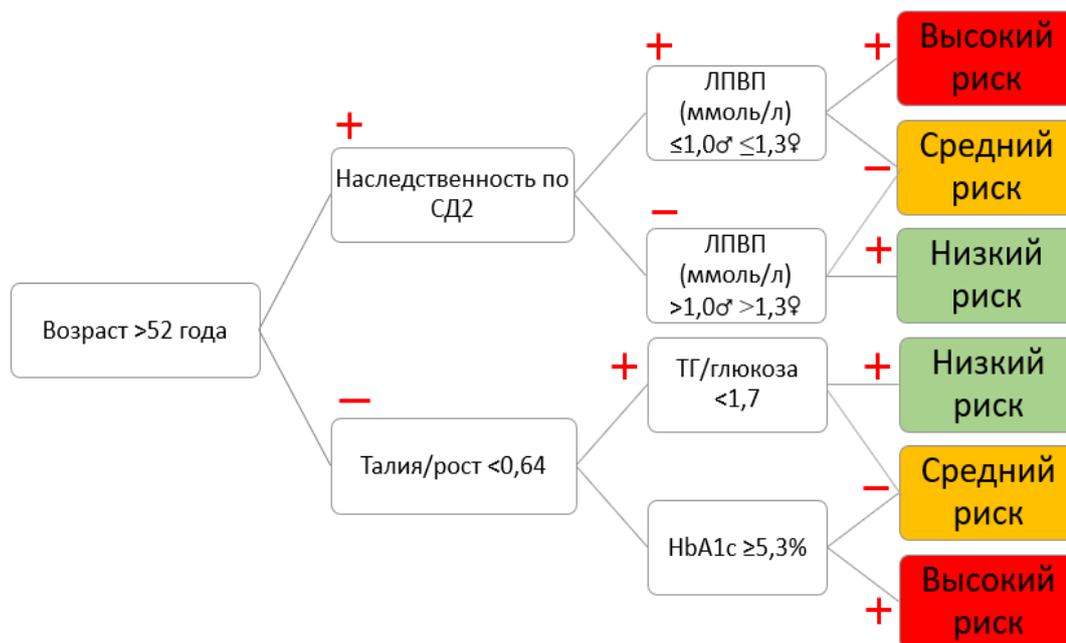


**Рис. 4. Площадь под ROC-кривой для когнитивного прогноза (вербальная беглость) на основании нейрональной и системной метаболических параметров.**

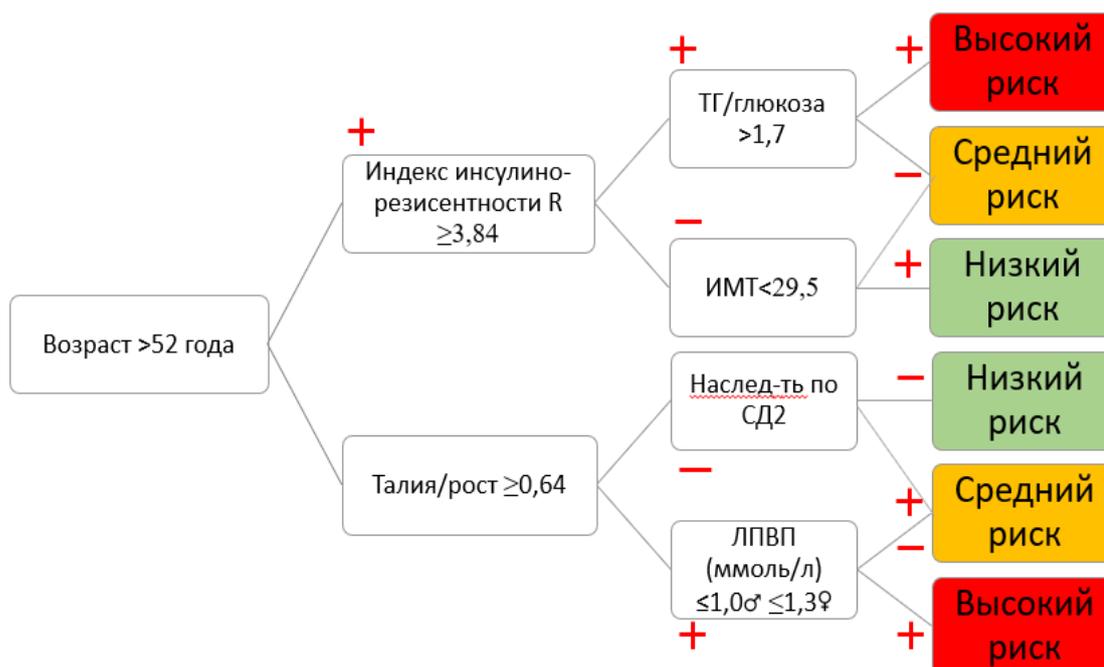
В сочетании с метаболическими параметрами чувствительность и специфичность модели возросла - 83,3% и 68,9%, соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли нейрональных экзосомальных фосфотипов IRS1 тесно связанных с системной метаболической дисфункцией. Индекс R является важным биомаркером для ранней диагностики когнитивных нарушений. Внедрение оценки экзосомальных фосфотипов IRS1 в клиническую практику позволит своевременно выявлять группы риска и разрабатывать персонализированные стратегии профилактики и терапии.

В четвёртой главе **«Разработка алгоритмов стратификации риска когнитивного снижения для первичного и третичного медицинских уровней»** В четвертой главе диссертации подробно описан процесс построения и валидации предиктивных алгоритмов для диагностики мозговой инсулинорезистентности с использованием метаболических, когнитивных, индекса нейрональной инсулинорезистентности и машинного обучения. Описаны этапы отбора информативных биомаркеров, тестирования моделей Naive Bayes, ROC-анализа и разработка многоуровневых скрининговых панелей для персонализированной оценки риска. В процессе работы были получены два алгоритма (для первичного и третичного уровней здравоохранения).



**Рис. 5. Алгоритм стратификации риска когнитивного снижения при метаболическом синдроме для первичного звена**



**Рис. 6. Алгоритм стратификации риска когнитивного снижения при метаболическом синдроме для третичного звена**

Оба алгоритма проходят пограничный по современным стандартам уровень, но расширенная модель значительно превосходит базовую по большинству показателей. Однако учитывая, что доступность анализов экзосомальных нейрональных фосфотипов IRS1 низкая рекомендуется для прогнозирования риска снижения когнитивных функций использовать первый алгоритм с доступными методами анализов метаболических параметров на уровне учреждений первичного звена.

## ВЫВОДЫ

1. Системные метаболические параметры продемонстрировали выраженную корреляцию с индексом нейрональной ИР: наиболее сильные связи выявлены с гликированным гемоглобином ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), индексом ТГ/глюкоза ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), тощачевой глюкозой ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), долей висцерального жира ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ), с композитным индексом ИМТ-ТГ/глюкоза ( $r=0,60$ ,  $p<0,001$ ), биологическим возрастом ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ), индексом НОМА-IR ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ) и триглицеридами ( $r=0,57$ ,  $p<0,001$ ). Отрицательная корреляция установлена с ЛПВП ( $r=-0,57$ ,  $p<0,001$ ) и долей мышечной массы ( $r=-0,35$ ,  $p<0,001$ ).

2. Установлена достоверная связь между индексом нейрональной инсулинорезистентности (p-Ser312/p-panTyr IRS1) и показателями когнитивного здоровья: выявлена отрицательная корреляция с тестом вербальной беглости ( $r=-0,397$ ,  $p<0,001$ ), расширенным сигнальным ответом ( $r=-0,233$ ,  $p=0,023$ ) и тестом рисования часов ( $r=-0,348$ ,  $p<0,001$ ). При этом связь с психоэмоциональным статусом (шкала депрессии Бека) не достигла уровня статистической значимости ( $p=0,115$ ).

3. Разработанная прогностическая модель когнитивного снижения на основе индекса нейрональной инсулинорезистентности показала хорошую дискриминативную способность: для вербальной беглости  $AUC=0,730\pm 0,052$  (чувствительность 71,8%, специфичность 64,3%, пороговое значение 4,39), для теста рисования часов  $AUC=0,705\pm 0,066$  (чувствительность 72,8%, специфичность 63,0%, пороговое значение 5,26). Многофакторная модель с включением метаболических параметров повысила точность прогнозирования до  $AUC=0,788\pm 0,051$  с чувствительностью 83,3% и специфичностью 68,9%.

4. Разработано два диагностических алгоритма с применением машинного обучения (метод Naive Bayes): базовый алгоритм для первичного звена показал точность 67%, чувствительность 65%, специфичность 69% и  $AUC=0,71$ ; расширенный алгоритм для специализированного звена продемонстрировал значительно лучшие характеристики — точность 75%, чувствительность 76%, специфичность 74% и  $AUC=0,81$ , что соответствует критериям «хорошей» предиктивной способности для клинического применения.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE  
SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 AT  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER  
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

**KHODJAEVA SAIDA KHUSNITDINOVNA**

**EARLY BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF  
BRAIN INSULIN RESISTANCE**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number № B2022.2.PhD/Tib2656.**

The dissertation was prepared at Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.endomarkaz.uz](http://www.endomarkaz.uz)) and on the website of “ZiyoNet” information- educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Zamira Yu. Khalimova**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Barno Kh. Shagzatova**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Anna V. Alieva**

Doctor of Medical Sciences

**Leading organization:**

**Center for the development of professional qualification of medical workers**

The defense of the dissertation will take place on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/01.04.2023.Tib.161.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No. \_\_\_\_), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 year.

(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 year).

**G.A. Alimukhamedova**

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

**U.A. Mirsaidova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Candidate of Medical Sciences (PhD)

**Kh.K. Nasirova**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The purpose of the study.** Evaluate the integrative role of neural exosomal neural biomarkers in the context of metabolic syndrome, insulin resistance and their relationship with cognitive health and depressive states.

**The object of the study** 150 people undergoing outpatient and inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov during 2023–2024 were recruited: 50 patients with a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus, 50 patients with metabolic syndrome without type 2 diabetes mellitus, and 50 healthy participants (control group).

### **The scientific innovation of the study include:**

The effectiveness of the exosomal panel of neuronal markers IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) for determining the insulin-related index of the brain and the level of insulin signaling pathways in neurons has been proven;

A comprehensive assessment of metabolic, cognitive and psychoemotional parameters in individuals with different degrees of metabolic diseases is based on the emergence of various correlations between the level of neuronal insulin resistance, the severity of cognitive and emotional dysfunction, strengthening all types of correlations of metabolic syndrome disorders, and restoring metabolic syndrome disorders.;

The additional restoration of cognitive risk stratification based on multifactorial models, including biochemical, cognitive and emotional factors, using registration and machine learning models to predict cognitive disorders associated with brain insulin resistance, has been experimentally confirmed;

A prognostic model has been developed based on combining cognitive testing and psychoemotional data, which allows for early identification of individuals with a high risk of developing neurodegenerative diseases, linked to brain insulin resistance.

### **Implementation of research results.**

Based on the scientific results obtained on early biomarkers in the diagnosis of cerebral insulin resistance:

*The first scientific innovation:* for the first time in the region and country, the proposals on the proven effectiveness of the exosomal panel of neuronal markers IRS1 (p-Ser312, p-Tyr) for quantitatively determining the brain insulin resistance index and assessing the degree of insulin signaling disruption in neurons were incorporated into the content of the methodological recommendation "Methods for assessing brain insulin resistance in the context of metabolic health", approved by the expert council of the Academician Y.Kh. Turakulov RIEIATM on December 25, 2024 No. 45. This proposal was put into practice by orders No. 67/1 dated 24.10.2024 of the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary and No. 33 dated 27.11.2024 of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated June 10, 2025 No. 19/76). Social effectiveness: allowed to

prevent the development of cognitive and metabolic complications at an early stage and restore the working capacity of these patients more quickly, increasing the effectiveness of treatment. Economic effectiveness: 1,250,000 sums of funds spent on inpatient treatment of this disease are saved as a result of optimizing diagnostic tactics and increasing the effectiveness of therapeutic measures in the metabolic syndrome continuum using the proposed algorithm;

*The second scientific novelty:* based on a comprehensive assessment of the relationship between metabolic, cognitive and psychoemotional parameters in individuals with various degrees of metabolic diseases, significant correlations were identified between the level of neuronal insulin resistance and the severity of cognitive and emotional dysfunction, and the proposals on the systemic nature of metabolic syndrome disorders and their pathogenetic connection with impaired neuronal insulin activity were incorporated into the content of the methodological recommendation "Methods for assessing brain insulin resistance in the context of metabolic health", approved by the expert council of the Academician Y.Kh. Turakulov RIEIATM on December 25, 2024 No. 45. This proposal was put into practice by orders No. 67/1 dated 24.10.2024 of the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary and No. 33 dated 27.11.2024 of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated June 10, 2025 No. 19/76). Social effectiveness: allowed to prevent the development of cognitive and metabolic complications at an early stage and restore the working capacity of these patients more quickly, increasing the effectiveness of treatment. Economic effectiveness: 1,250,000 sums of funds spent on inpatient treatment of this disease are saved as a result of optimizing diagnostic tactics and increasing the effectiveness of therapeutic measures in the metabolic syndrome continuum using the proposed algorithm;

*The third scientific novelty:* the experimentally proven feasibility of cognitive risk stratification based on multifactorial models including biochemical, cognitive, and emotional indicators using regression and machine learning models to predict cognitive disorders associated with brain insulin resistance was incorporated into the methodological recommendation "Methods for assessing brain insulin resistance in the context of metabolic health" approved by the expert council of the Academician Y.Kh. Turakulov RIEIATM on December 25, 2024 No. 45. This proposal was put into practice by orders No. 67/1 dated 24.10.2024 of the Tashkent Regional Endocrinology Dispensary and No. 33 dated 27.11.2024 of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated June 10, 2025 No. 19/76). Social effectiveness: allowed to prevent the development of cognitive and metabolic complications at an early stage and restore the working capacity of these patients more quickly, increasing the effectiveness of treatment. Economic effectiveness: 1,250,000 sums of funds spent on inpatient treatment of this disease are saved as a result of optimizing diagnostic tactics and increasing the effectiveness

of therapeutic measures in the metabolic syndrome continuum using the proposed algorithm;

*Fourth scientific innovation:* proposals for the development of a prognostic model based on the integration of exosomal analysis, cognitive testing, and psychoemotional assessment data, which allows for the early identification of individuals at high risk of developing neurodegenerative processes associated with brain insulin resistance, were approved by the expert council of the Academician Y.Kh. Turakulov RIEIATM on December 25, 2024.

**Structure and scope of the thesis:** The thesis consists of an introduction, three chapters of own observations, a conclusion, conclusions, critical recommendations, a list of used literature and is set out on 99 pages of computer text.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Khodjaeva S.Kh., Saidova Sh.A. Brain insulinresistance. Impact of metabolic status on level of neuronal IRS1 phosphotypes // Original medicine. – Bratislava, 2024 . – №3(2). – P. 92-108. (14.00.00; (14) ResearchBib 2024:8)

2. Khodjaeva S.Kh., Saidova Sh.A. Metabolic and cognitive predictors of insulinresistance of brain // Asian journal of Pharmaceutical and biological research. - 2024 . – №13(3). – P. 65-80. (14.00.00; (23) SJIF 2023:4.879)

3. Ходжаева С.Х., Саидова Ш.А. Инсулинорезистентность головного мозга. Изучение влияния когнитивного статуса на уровни нейрональных фосфотипов IRS1 // Journal of environmental health research. – 2024. - №3(1) - P.123-134 (14.00.00; (14) ResearchBib 2024:9)

**II бўлим (II часть; II part)**

4. Khalimova Z.Yu., Khodjaeva S.Kh. Phosphotype IRS1 – p-panTyr-IRS1 – reflection of brain insulin resistance in individuals with metabolic disorders // European journal of science. Archives, conference series. – Germany, 2024. – P.94-97.

5. Khalimova Z.Yu., Khodjaeva S.Kh. Assessment of metabolic and cognitive indicators as predictors of insulinresistance of brain // Cutting-edge science 2024, international scientific and practical conference – USA, 2024. – P.112-115.

6. Халимова З.Ю., Ходжаева С.Х. Оценка метаболических и когнитивных показателей в качестве предикторов инсулинорезистентности головного мозга // Янги Ўзбекистон: илмий тадқиқотлар – 2025 – 2-қисм – 141-143 б.

7. Халимова З.Ю., Ходжаева С.Х. Фосфотип IRS1 – p-panTyr-IRS1 – отражение инсулинорезистентности головного мозга у лиц с метаболическими нарушениями // Янги Ўзбекистон: илмий тадқиқотлар – 2025 – 2-қисм – 144-146 б.

8. Khodjaeva S.Kh., Khalimova Z.Yu. Neuronal exosomal IRS1 phosphorylation patterns in type 2 diabetes and metabolic syndrome. – IDF, 2025, Bangkok, 8-10 April.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 1 декабря 2025 года  
Объем – 2,06 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 5229 - 2025. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru