

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

УЗБЕКОВА НЕЛЛИ РАФИКОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ
НЕЙРОГУМОРАЛ МЕХАНИЗМИ ВА ТЕРАПЕВТИК
КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Узбекова Нелли Рафиковна

Метаболик синдром патогенезининг нейрогуморал
механизми ва терапевтик коррекциялаш йўллари 3

Узбекова Нелли Рафиковна

Нейрогуморальные механизмы патогенеза
метаболического синдрома и пути терапевтической
коррекции 29

Uzbekova Nelly

Neurohumoral mechanisms of the pathogenesis of the
metabolic syndrome and ways of their therapeutic
correction..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 56

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

УЗБЕКОВА НЕЛЛИ РАФИКОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ
НЕЙРОГУМОРАЛ МЕХАНИЗМИ ВА ТЕРАПЕВТИК
КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib3 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифанинг www.tma.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Хужамбердиев Мамазаир**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Shela Gorinstein**
doctor of medical science, professor,
The Hebrew University (Исроил)

Каюмов Улугбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамраев Абдор Асрарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Олий таълимнинг Федерал давлат бюджет таълим муассасаси «А. И. Евдокимов номидаги Москва давлат тиббий-стоматология университети» (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик (DSc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2017 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси,
т.ф.д., профессор

Б.Х. Шагазатова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби,
т.ф.д., профессор

А.Л. Аляви
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра, кейинги йилларда аҳоли ўртасида метаболик синдромнинг (МС) кенг тарқалиши ва бунинг оқибатида ўлим даражасининг ортиб бориши глобал тиббий муаммолардан бирига айланиб бормоқда. ЖССТ экспертлари башоратига кўра 2025 йилга келиб МС қайд этилган беморлар сони 500 млн. кишидан ортиши мумкин. Мазкур муаммонинг долзарблиги нафақат қимматбаҳо дори-дармонларга сарфланадиган иқтисодий зарарда, балки ушбу касалликка чалинган беморларнинг меҳнат қобилияти йўқолиши ҳамда ўлимида кўрилади. Шу сабабли БМТ барча аъзо давлатларига «сурункали ноинфекцион касалликлар профилактикаси, даволаш ҳамда олдини олиш бўйича миллий дастурларни ишлаб чиқиш ва уларни соғлиқни сақлаш тизимида давлат дастурлари таркибига киритиш» таклифини бермоқда¹.

Республикамызда мустақилликнинг дастлабки кунларидан бошлаб инсон саломатлигини асраш, сифатли тиббий хизмат кўрсатишни яхшилаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар юзасидан ижобий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирларнинг натижасига кўра «аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва касалликларнинг олдини олиш, жумладан, артериал гипертония (АГ), қандли диабет (КД), дислипидемия (ДЛП)га чалинган беморларни ўз вақтида аниқлаб, эрта ташхислаш ва уни тезкор профилактика қилиш бўйича муайян даражадаги илмий ва амалий ютуқларга эришилди»².

Дунё миқёсида метаболик синдромининг клиник компонентларини оптимал даволаш ва олдини олиш бўйича самарали чора-тадбирлар ишлаб чиқиш эътиборлидир. Шу сабабли МС бошқарувнинг нейрогуморал, вегетатив, яллиғланувчи омиллари билан намоён бўлган патогенетик ўзаро боғлиқлик аспектларининг қайд этилиши дифференциялашган терапияни янада мақбуллаштириш талаб этилмоқда. Юрак қон-томир ремоделланиш жараёнининг инсулинемиянинг прооксидант аҳамияти билан ўзаро боғлиқлигини аниқлашга йўналтирилган комплекс изланишларни олиб бориш, шунингдек, метаболик синдром оқибатида юзага келадиган бузилишларнинг босқичли эрта ташхисот мезонларини янада такомиллаштириш бугунги кунда долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2007 йил 19 сентябрдаги ПҚ – 3923-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш ва уни ривожлантириш давлат дастурини амалга оширишнинг асосий йўналишлари тўғрисидаги» Фармони ва 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ – 1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган

¹ Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром. как предвестник развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. архив. – Москва, 2007. – №10. – С.5-8.

² <http://www.minzdrav.uz/documentation/detail.php>

вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Метаболик синдром ва у билан боғлиқ касалликларни эрта ташхислаш, мазкур синдром асоратларининг ривожланишида нейрогуморал ва эндокрин тизим ҳолатини аниқлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (АҚШ), World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity (Италия), International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Буюк Британия), Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш комплекси, Федерал эндокринологик илмий марказ (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент тиббиёт академияси, Андижон тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Метаболик синдромнинг клиник хусусиятлари ва асосий патогенетик механизмларини аниқлашга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: метаболик синдром патогенезининг бирламчи бўғини абдоминал семизлик (АС), инсулинрезистентлик (ИР) кўрсаткичларининг ўзгариши ва липид алмашинувининг бузилиши ҳолатлари аниқланган (National Heart, Lung and Blood Institute, STOP-NIDDM Trial Research Group, International Atherosclerosis Society (АҚШ); метаболик синдром ривожланишининг генетик омиллари асосланган (American College of Endocrinology; метаболик синдромнинг ривожланиши ва жадалланишида эндотелий дисфункцияси маркерларининг таъсири аниқланган (American College of Cardiology; хасталикнинг прогнози ва кечиши даражасини белгиловчи ассоциацияланган жараёнлар аниқланган (American Heart Association, World Heart Federation); мазкур патологияларнинг бирламчи ва иккиламчи профилактикаси бўйича замонавий усуллар ишлаб чиқилган (STELLAR Study Group, JUPITER Investigation, NAVIGATOR Study Group (АҚШ).

Дунёда метаболик синдромни эрта ташхислашни мақбуллаштириш ва даволашни тўғри ташкил этиш бўйича қатор устувор йўналишларда қуйидаги тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: лептин- ва

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_CohortStudies/Ridker_Crestor_CRP.pdf; <https://ira.le.ac.uk/bitstream/2381/21817/1/nejmoa1001121.pdf>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670545>; <http://www.adti.uz>.

инсулинрезистентликни, адренергик дисбалансни, эндоплазматик стрессни, эндотелиал дисфункция ва юрак ремоделланишининг эрта ташхислаш усулларини оптималлаштириш; молекуляр-генетик ўзгаришлар ташхисининг замонавий усулларини ишлаб чиқиш; сартанлар, имидазолин рецепторлари блокаторлари, статинлар ёрдамида терапия тартибини мақбуллаштириш билан самарали даволаш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. X синдромининг америкалик терапевт G. Reaven томонидан таърифланганидан буён 29 йил давомида MC муаммоси олимларда катта қизиқиш уйғотган ва қатор хорижлик олимлар томонидан метаболик синдром муаммоси юзасидан илмий изланишлар амалга оширилган (A. Abe, 2010; K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, 2009; N. Santoro, 2012). Бугунги кунда MC муаммосига бағишланган кўплаб тадқиқотлар амалга оширилсада, MC патогенези, ташхиси ва даволашига оид бир қатор масалалар ечими топилмаган. Бу, бир томондан, MC асосий компонентларининг шаклланиш механизмларининг тўлиқ аниқланмаганига, бошқа томондан, эрта ташхислашнинг объектив қийинчиликлари мавжудлигига боғлиқ (E.A. Chubenko, 2009; S. Mottillo, 2010; И.Н. Бокарев, 2014; С.А. Бутрова, И.Е. Чазова, 2008).

Етакчи мутахассис-олимлар (R.K. Simmons, 2010; B. Strasser, 2013; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2014; М.Н. Мамедов, 2011) фикрларига кўра, MC ривожланиши механизмининг бирламчи бўғини тўлиқ аниқланмаган. MC ривожланишида нейрогуморал омиллар (E.D. Abel, 2012; K.P. Zak, 2010), носпецифик яллиғланиш, у билан боғлиқ метаболик ва таркибий функционал бузилишлар қандай аҳамиятга эга эканлиги, комплекс даволашнинг таъсирида мазкур жараёнларнинг қай даражада қайта тикланиши каби муаммоларни изчил кўриб чиқиш талаб этилади (L. Landsberg, 2013; M.E. Safar, 2013). MC ни эрта ташхислаш ва прогнозлашнинг асосий мезонлари такомиллаштирилмаган. Инсулинрезистентлик шароитида MCга олиб келувчи адренергик дисбаланс шаклланишига мувофиқлашувчи симпатик-адренал тизимнинг (CAT), сурункали фаоллашувига сабаб бўлувчи патогенетик аспекти етарлича ёритилмаган. Юрак ва қон томир ремоделланишининг (N.E. Straznicky, 2013), ИФР-1, нейтрофиллар аутоантитаначалари ва кардиомиоцитлар роли билан ўзаро боғлиқлиги аниқланмаган.

MC асосий компонентларига медикаментоз таъсир кўрсатиш масаласи доимий ўрганилишни талаб қилади (C.L. Chan, 2010; G. Mancía, 2012; E. Standl, 2012). И.Е. Чазова, В.Б. Мычка (2008) фикрларига кўра, MC гетероген ҳолати юрак-қон томир касалликлари ривожланишига катта хавф туғдиради. Шунга кўра, MC ташхисоти, комплекс давоси ва профилактикасини кенг кўламли тиббий амалиётда ўтказиш тавсия этилади. Профилактик дастур муваффақияти учун таълим дастурларига ва модификацияловчи хавф омилларининг замонавий таҳририни татбиқ этиш принципиал аҳамиятга эга (T. Sehestedt, 2010; E.E. Гогин, 2012; O.A. Кошельская, 2015). Республикамизда MC муаммолари бўйича У.К. Каюмов (2012), А.Л. Аляви (2008), Р.Д. Курбанов (2012), М.А. Хужамбердиев (2013) ва бошқалар илмий изланиш олиб бормокда.

Тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, патогенез масалалари, медикаментоз даволаш самарадорлигини оширишнинг клиник хусусиятлари ва даволаш-реабилитация аспекти ҳозирга қадар мукамал ўрганилмаган. Метаболик синдром қайд этилган беморларда гипотензив, адипозга қарши воситалар ҳамда статинлар ёрдамидаги даволаш ва касалликларнинг олдини олишнинг профилактика тартибини такомиллаштириш масалалари ўрганилмаган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Юрак-қон томир тизими касалликларида катехоламин ва липидлар метаболизми ҳамда аминоксидаза функцияси бузилиши» (2010-2013) ҳамда «Фарғона водийси аҳолиси ўртасида асосий юрак-қон томир ва сурункали ноинфекцион касалликларнинг профилактикаси, ташҳисоти, даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш ва эпидемиологияси тадқиқоти» (2014-2017) мавзусидаги лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдромнинг гетероген нейрогуморал механизмлари хусусиятларини, хасталикнинг клиник манифестациясини аниқлаган ҳолда эрта босқичли ташҳисот омилларини такомиллаштириш ва терапевтик даволаш йўллари мақбуллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ёғ тўқимаси роли ва тана вазни, ёғ тўқимасининг тақсимланишига боғлиқ бўлган ҳолда гормонал бузилишлар (лептин, адипонектин)нинг намоён бўлишини баҳолаш, эркин лептин ва унинг рецепторлари миқдори билан боғлиқ лептинрезистентлик механизмларини аниқлаш;

катехоламиннинг (КА) суткалик экскрецияси даражасига кўра САС ҳолатини баҳолаш: адреналин (А), норадреналин (НА), дофамин (ДА) ва уларнинг дастлабки вакили ДОФА ҳамда МС қайд этилган беморларда моноаминоксидаза (МАО) биоген аминларининг дезаминлаш ферментини ва уларнинг ИР патогенезидаги аҳамиятини баҳолаш;

метаболик синдром мавжуд беморларда липид бузилишлар хусусиятларини, оксидланиш стресси ва антиоксидланиш ҳимоя асосларини аниқлаш, МСда КА метаболизми, шунингдек, эркин радикалли оксидланиш (ЛПО) жараёнлари ўзаро боғлиқлиги издан чиқиш сабабларини аниқлаш;

углевод алмашинуви хусусиятларини, метаболик параметрлар билан гипергликемия ва базал инсулинемиянинг ўзаро боғлиқлигини шарҳлаш ва инсулин боғлиқ рецепторларига антитаначалар билан боғланган ИР механизми таъсирини аниқлаш;

метаболик синдром қайд этилган беморларда қон томир девори яллиғланиш жараёни ривож ва гуморал маркерлар билан боғланган томирлар эндотелий дисфункциясининг (ЭД) ўзига хослигини аниқлаш, ИФР-1 ва нейтрофил аутоантитаначалар ANCA усулини ишлаб чиқиш;

метаболик синдром аниқланган беморларда чап қоринча (ЧҚ) миокарди тизимли-функционал ремоделланиши хусусиятлари ва бу жараёнда

кардиомиоцит аутоантитаначаси СОМ-02 ҳамда ИФР-1 вазифасини баҳолаш;
метаболик синдромнинг клиник намоён бўлиши вариантларини ва унга боғлиқ касалликларни баҳолаш, юқори хавф гуруҳига кирувчи МС учраган беморларни аниқлаш;

олинган тадқиқот натижалари асосида МС қайд этилган беморларда эрта босқичли ташхисот дастурини ва терапевтик тахрир йўлларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 30-70 ёшли 400 нафар бемор (95 нафари АГ билан, 99 нафари АГ+семизлик (С) билан, 206 нафар бемор МС билан) олинган.

Тадқиқотнинг предмети қон зардоби, кунлик сийдик миқдори, юрак ва томирлар ультратовуш текширувлари натижалари таҳлил қилинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда сўров, клиник, параклиник, биокимёвий, иммунофермент, инструментал ва статистик таҳлил усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

метаболик синдром ривожланишининг асосий патогенетик механизмларининг ёғ тўқимаси секретор фаоллиги, нейрогуморал, адренергик, яллиғланиш механизмлари, юрак ва қон томирлар ремоделланиши билан ўзаро боғлиқлиги, ҳамда уларнинг МС авжланишида иштирок этиши даражаси аниқланган;

лептинрезистентликнинг эрта ривожланиш механизмига сабаб бўлувчи эркин лептиннинг юқори коэффиценти ва лептин рецепторларининг паст даражаси исботланган;

фермент каталитик хусусиятларини сифатли модификацияловчи ЛПО фаоллигининг кескин ортиши билан боғланган МАО даражасининг пасайиши билан уйғунлашувчи САТ фаоллигининг ортиши исботланган;

метаболик синдром қайд этилган беморларда ЭД ривожланиши эрта босқичида предикторлар сифатида юқори даражали ANCA антинеитрофил аутоантитаначаларнинг роли, шунингдек, юрак-қон томирлар эрта ремоделланишида ИФР-1 юқори даражасини таъсири аниқланган;

чап қоринча гипертрофияси эрта ривожланиши билан юракнинг ремоделланиши предиктори сана ва миокард дистрофияси жараёнларининг тезлигини оширувчи СОМ-02 кардиомиоцитлар аутоантитаначаларининг даражаси ортганлиги исботланган;

инсулин рецепторлари аутоантитаначалар томонидан содир этаётган блокадаси инсулинрезистентлик ривожланишининг механизмлари аниқланган;

артериал гипертофия, семизлик, дислипидемия билан МС аниқланган беморларни гипотензив, адипозга қарши ва гиполипидемик препаратлар билан даволаш тизими МС комплекс терапиясини такомиллаштиришга ёндашиш патогенетик жиҳатдан асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

беморларнинг анкета маълумотлари, скрининг ва комплекс текширувларига асосан МСнинг эрта ташхисоти учун босқичли алгоритм ишлаб чиқилган;

ангиотензин-II рецепторлар блокаторлари (АРБII) (валсартан), I₁-имидазолин рецепторлар агонистлари (моксонидин), адипозга қарши препаратлар (орлистат), 4 генерация статинларни (розувастатин) қўллаш билан амалга ошириладиган терапия мониторинги ва касалликнинг клиник намоён бўлиши даражаси ҳамда мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда МС терапевтик коррекциясини такомиллаштириш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув, усул ва олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, турли усуллар ёрдамида метаболик синдромда клиник метаболик кўрсаткичларни ўзига хос характерли қонуниятларини аниқлашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар заминида олинган маълумотлар МСнинг патогенези гетерогенлиги механизмлари, нейрогуморал, адренергик дисбаланслар, АС параметрлари билан бошқарилган инсулинемиянинг прооксидантли роли, эндотелиал дисрегуляция, юрак ва қон томирлари ремоделланиши ривожланиши, ЮКТТ – ИФР-1, ANCA, СОМ-02 ларнинг касаллик предикторлари фаоллашуви билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг амалий аҳамияти клиник амалиётда метаболик синдромни даволаш жараёнида АРБ II ва имидазолин рецепторлари блокаторлари, адипозга қарши препаратлар, 4 генерация статинларини татбиқ этиш билан МС компонентлари – АГ, семизлик, ДЛПни самарали комплекс даволашда патогенетик ёндашувни оптимиллаштириш бўйича маслаҳатлар олиб боришда муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. МС патогенезининг нейрогуморал механизми ва терапевтик усуллари бўйича илмий-тадқиқотлар натижалари асосида:

орлистат препарати ёрдамида семизликнинг коррекция йўллари аниқлаш бўйича ишлаб чиқилган «Метаболик синдромда ёғ тўқима фаоллигининг ортиши ва семириш коррекцияси» мавзусидаги услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил, 15 июндаги 8н/08-сон маълумотномаси). Олинган натижалар асосида орлистат препаратининг адипозга қарши ижобий самараси кўрсатилиб, семизлик даражаси ва унинг асоратлари камайиши имкони яратилган;

метаболик синдромдаги дислипидемияни мажмуавий терапияси бўйича ишлаб чиқилган «Метаболик синдромда дислипидемия коррекциясининг терапевтик имкониятлари» мавзусидаги услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил, 15 июндаги 8н/08-сон маълумотномаси). Олинган натижалар асосида статин 4-генерациясининг (розувастатин) даволаш жадвалига киритилиши ижобий самара бергани, ногиронлик ва юрак-қон томир асоратларидан ўлим ҳолатнинг камайиши аниқланган.

Метаболик синдром клиник манифестациясининг вариабиллигини аниқлаш, эрта босқичли ташхислаш омилларини такомиллаштириш ва терапевтик таҳлил қилиш усулларини мақбуллаштириш соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси, Андижон вилояти кўп тармоқли илмий маркази, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Андижон, Наманган, Фарғона филиалларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 15 июндаги 8н/08-сон маълумотномаси). Олинган натижалар асосида МСни ўз вақтида ташхислаш, комплекс даволашнинг аниқ усулларини танлаш натижасида беморларнинг меҳнатга лаёқатсизлиги муддатини 20,8 фоизга қисқартириш, дори-дармон билан даволаш нархини 21,0 фоизга камайтириш, соғломлаштириш чора-тадбирларининг самарадорлигини 2 баробарга ошириш, беморлар ҳаёт сифатига ижобий таъсир этиш имкониятлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 6 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 90 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 32 та мақола, жумладан, 29 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 194 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Метаболик синдром ҳақида замонавий тасаввурлар, патогенезда нейрогуморал механизмларнинг роли ва терапевтик тахрир имкониятлари**» деб номланган биринчи бобида метаболик синдромнинг патогенетик, клиник ва терапевтик йўналишлардаги муаммолари бўйича илмий маълумотлар берилган. МС ҳақидаги замонавий қарашлар, МС ташхисот мезонларининг шаклланиш эволюцияси, метаболик синдромда нейрогуморал ва иммун механизмлар патогенези ва ИР билан ўзаро муносабатларининг вазифаси ҳақидаги тасаввурлар, МС нинг асосий компонентлари терапевтик коррекция имкониятлари ёритилган.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг материаллари ва клиник-функционал, биокимёвий, иммунологик текшириш усуллари таҳлили» деб номланган иккинчи бобида қўлланилган материал ва тадқиқот олиб бориш услублари, фойдаланилган усуллар, шунингдек, олинган маълумотлари қайта ишларда қўлланилган статистик усуллари келтирилган.

2010-2013 йиллар давомида Андижон давлат тиббиёт институти клиникаларида стационар равишда даволаниб келган 400 нафар бемор текширув объектини ташкил этди, улардан 206 нафар МС, 99 нафар АГ+С, 95 нафар АГга чалинган беморлар, 58 нафар соғлом хоҳловчилар назорат гуруҳини ташкил этди. АГ клиник ташхиси – ESH/ESC (2013), семизлик – Халқаро Эндокринологлар Бирлашмаси (2010), МС – IDF (2005) мезонларида асосланди. Текширилган беморлар орасида 144 нафари (36,0%) эркаклар ва 256 нафари (64,0%) аёллар, МС гуруҳида 66,0% аёлларни ташкил этди. Текширилган беморлар 30-70 ёш орасида бўлиб, МС қайд этилган беморлар гуруҳларда 50-59 ёш – 45,1 % дан иборат. Барча гуруҳларда касаллик давомийлиги >10 йил (38,5%), МС беморлар гуруҳида 36,9% устунлик қилди.

МС клиник компонентларининг ўзаро боғлиқлиги қуйидагича: шундай қилиб, МС гуруҳида ИМТ 71,5% га, бел айланаси (БА) 35,0% га ортган. Семизлик даражалари бўйича ўртача кўрсаткич МС гуруҳида энг юқори бўлди (семизлик II даража – 42,4%). АБ даражаси назорат гуруҳидаги беморларда нормал кўрсаткичларга эгаллиги, МС беморлар гуруҳида эса САБ 41,6% ва ДАБ 39,2% га ортганлиги аниқланди. 140 (68,0%) МС беморларда ҚДнинг 2 тури аниқланди: ундан компенсация ҳолатида – 29,0%, субкомпенсацияда – 40,2%, декомпенсацияда – 30,8%. Стандарт перорал глюкозотолерантлик тести бўйича (ПГТТ) 40 нафар беморда (19,4%) НТГ ташхисланди. ИРИ даражаси >12,5 мкЕд/мл бўлганида, ГИ каби баҳоланди. НОМА индекси > 2,77 беморлар инсулинрезистентли деб ҳисобланди.

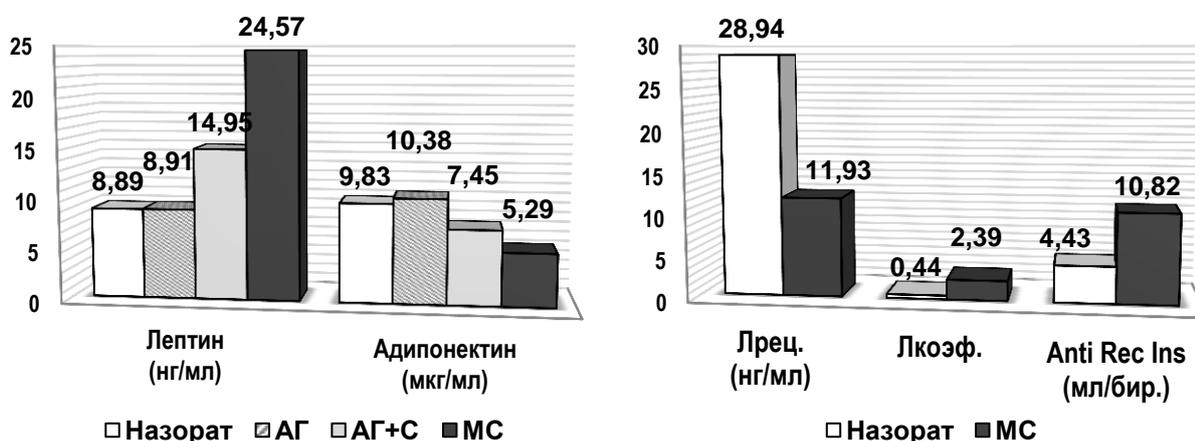
МС ўз клиник манифестациясига кўра бир неча вариантларда бўлиши мумкин. Биз МС клиник манифестациясининг 7 вариантини аниқладик. Бунда, МСнинг G.Reaven ёритган классик варианты АС+АГ+ГТБ+ГТГ+↓ЮЗЛП ХС фақат 14% беморда аниқланди. Булар қуйидаги вариантлар: 1) АС+АГ+ГТГ +↑ЭЁК+↓ЮЗЛП ХС – 45%; 2) АС+АГ+ ↑ПЗЛП ХС – 18%; 3) АС+АГ+ГТГ+↑ЭЁК+↓ЮЗЛП ХС+ГТБ – 14%; 4) АС+АГ+ ГТГ+↑ЭЁК+ГТБ – 7%; 5) АС+АГ+ ГТБ – 6%; 6) АС+АГ+ГТГ+↑ЭЁК+ЮЗЛП ХС – 5%; 7) АС+АГ+ГТГ+↑ЭЁК+↑ПЗЛП ХС+ГТБ – 5%. Бинобарин, клиник амалиётда МСнинг бошланғич клиник белгилари (манифестацияси) 7 варианты мавжудлигининг ўзи кўп ҳисобланади. Шунинг учун уларни 3 та катта гуруҳга бирлаштирдик: 1) АС+АГ+ ДЛП; 2) АС+АГ+ ГТБ; 3) АС+АГ+ДЛП +ГТБ. Ишонч билан айтиш мумкинки, МС нинг турли вариантларида ИРнинг ифодаланиш даражаси турлича: ўртачадан (АС+АГ+ДЛП бирлашмасида) то яққол ифодаланганлигигача (АС+АГ+ДЛП+ГТБ). МС хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳи аниқланди. Булар: 1) семизлик билан хасталанган беморлар; 2) ГТБ беморлар; 3) ўртача АГли беморлар > 5 ёш; 4) ЮИК, турғун зўриқиш ва тинч ҳолатдаги стенокардияси, инфарктдан сўнгги кардиосклероз ва СЮЕ қайд этилган беморлар.

Тадқиқот натижаларининг статистик текшируви Statistica-6 стандарт

дастури ёрдамида материалларнинг статистик қайта ишлови ўтказилган. Ягона омилли ва кўп омилли дисперсион, регрессион, корреляцион таҳлиллардан кўрсаткичлари ўртасидаги алоқадорлик кучларини аниқлаш учун фойдаланилди. Пирсоннинг χ^2 чизиқли корреляция коэффициенти ва Спирменнинг рангга оид корреляциясининг нопараметрик коэффициентидан фойдаланилган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилигини баҳолаш учун Манн-Уитни мезонларидан фойдаланилди. Барча тадқиқотлар Хельсинки Декларацияси Асослари ва клиник амалиёт стандартларига (Good Clinical Practice) мувофиқ ўтказилган.

Диссертациянинг «**Метаболик синдром ривожланишининг патогенетик механизмлари**» деб номланган учинчи бобида МС патогенезининг нейрогуморал механизмлари текширув натижалари келтирилган.

Ёғ тўқима гормонлари лептин ва адипонектинни ўрганиш кўрсатдики, Лнинг ўртача миқдори АГ+С гуруҳида 68,2% га, МС гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан 2,76 мартага ортиб боради (1-расм).



1-расм. АГ, АГ+С ва МС беморларда лептин, адипонектин, Л-ОВ-R рецепторлар, Л коэффициенти ва Anti Rec Ins миқдори

Бунда Л даражаси эркакларда аёлларга нисбатан 11,1% га паст. Шунингдек, менопаузал даврдаги аёлларда репродуктив даврга нисбатан 14,7% га юқори бўлган. Л даражасининг корреляцион ўзаро боғлиқлиги шуни кўрсатдики, жинс бўйича энг кучли ўзаро боғлиқлик эркак ва аёлларда ТВИ билан боғлиқлиги аниқланган ($r=0,8190$; $p=0,0001$; $r=0,6017$, $p=0,0001$), ОТ ($r=0,6331$; $p=0,0001$; $r=0,5132$; $p=0,0001$) ва САБ ($r=0,6002$; $p=0,0001$; $r=0,5732$; $p=0,0001$); ДАБ ва ЧҚИММ билан фақат аёлларда. Л даражаси қатор липид кўрсаткичлари билан: аёлларда ТГ, УХС билан; эркакларда – ТГ, ЮЗЛП ХС билан мусбат корреляцияси аниқланган; САТ кўрсаткичлари билан Л даражаси – А, НА ва МАО манфий даражаси билан белгиланади: ИРИ ($r=0,7517$; $p=0,0001$), НОМА индекси ($r=0,6491$; $p=0,0001$) мусбат боғлиқлиги ишончли тарзда аниқланди.

Демак, термогенез ва иштаха бошқарувида қатнашувчи гормон сифатида баҳоланувчи лептин МСда ИР синдроми таркибидаги метаболик ва гормонал бузилишлар оғирлигини тўлиқ акс эттиради ва МСнинг кўп

метаболик кўринишлари билан ўзаро боғланган ва организмга қатор таъсирлар кўрсатади.

Л ва унинг эрувчан рецептори-ОВ-R ўзаро муносабатини ўрганиш шуни кўрсатдики, МС билан беморларда Л-ОВ-R эрувчан рецепторлар даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,43 баробарга сезиларли равишда пасаяди (1-расм).

Лептиннинг таъсир механизмлари ўрганиши учун ва ЛР механизмларини аниқлаш мақсадида илк бор «эркин лептин коэффиценти – Л коэф.» тушунчаси киритилди. Бизнинг тадқиқотларда Л коэф. назорат гуруҳига нисбатан 5,43 баробарга ортган (1-расм). Л-ОВ-R рецепторлари ва Л коэф. корреляцион ўзаро боғлиқлиги клиник метаболик кўрсаткичлар билан аниқланди: бунда Л-ОВ-R рецепторлари ИРИ ($r=-0,7585$; $p=0,0001$), НОМА индекси ($r=-0,6957$; $p=0,0001$) билан манфий ўзаро муносабати аниқланган. Л коэф., аксинча, ИРИ ($r=0,8531$; $p=0,0001$), НОМА индекси ($r=0,7245$; $p=0,0001$) билан мусбат корреляцияда тутилган. Л коэффиценти антропометрик кўрсаткичлари билан, кейин эса Л-ОВ-R рецепторлари ва Л билан яққол боғланганлиги аниқланди. Л-ОВ-R рецепторлари билан ТВИ, ОТнинг аҳамиятли манфий муносабатлари белгиланди.

Шундай қилиб, МСда Л ва инсулин ўртасида лептинрезистентлик феномени орқали маълум бир қийматда зич боғлиқлик кузатилди. Бизнинг фикримизча, ЛР механизми сабаблари: 1) Л тўйинганлик ҳақидаги сигнал жўнатилмай ва гематоэнцефалик барьер орқали унинг ўтиши бузилганида, қонда боғланмаган Л даражаси ортганида, эркин Л коэффицентининг кескин ортиши; 2) Лнинг тана вазнига модуловчи таъсири ва унинг гормонал самарадорлигига сезирлик йўқолиши ҳолатдаги рецЛ-ОВ-R миқдорининг кескин камайиши. Л коэффиценти Л ва рецЛ-ОВ-R га нисбатан жуда нозик кўрсаткичдир. Унинг эрта ва тез ортиши, ЛР нинг латент ривожини бошланганидан далолат беради.

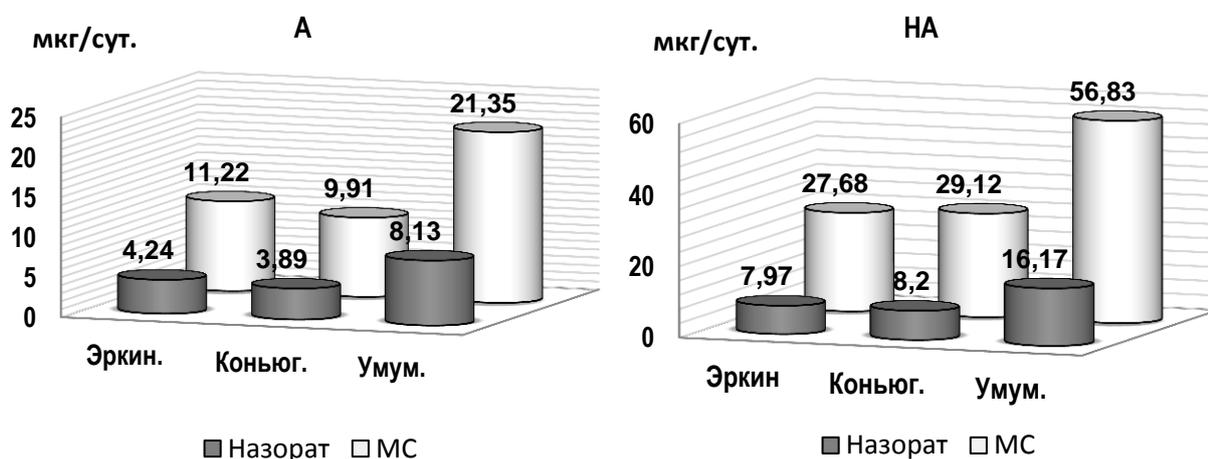
ИРнинг имкониятли механизмларидан бирини аниқлаш мақсадида, МС беморларда қон зардобида Anti Rec Ins миқдорини текширдик. 78% МС беморлардан Anti Rec Ins даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,44 баробар ортган (1-расм). Антитаначаларининг ортган даражаси ИРИ даражаси ($r=0,7625$; $p=0,0001$), лептин даражаси ($r=0,6143$; $p=0,0001$), оч коринга глюкоза (ГН) даражаси ($r=0,6947$; $p=0,0001$) ўзаро боғланишларида мусбат корреляциясига эгаллиги аниқланган. Шундай қилиб, Anti Rec Ins даражасининг ортганлиги МС беморларда ИР ривожининг механизмларидан бири ҳисобланади. Антитаначалар даражасининг ортганлиги биокимёвий эффектларнинг блокловчи эффектига жавобгар рецепторнинг маълум бир структураси билан амалга ошади.

АН миқдорининг АГ, АГ+С ва МС беморларда солиштирма миқдори шуни кўрсатдики, МСда АН даражаси сезиларли пасаяди (46,2%) (1-расм). АН паст даражали беморлар гуруҳида эркаклар кўпчилиқни ташкил этади. АН даражаси билан ёш, ТВИ, САБ, ДАБ, ЮҚЧ манфий боғлиқликка эга; глюкоза даражаси билан, базал инсулин ($r=-0,7904$; $p=0,0001$), НОМА индекси ($r=-0,6269$; $p=0,0001$); УХС, ТГ ($r=-0,7214$; $p=0,0001$), ПЗЛП ХС манфий корреляцион боғлиқлик концентрациялари аниқланди; САТ – А, НА

кўрсаткичлари ўртасида манфий ва MAO ва ЮЗЛП ХС билан мусбат боғлиқлик аниқланди. Регрессион таҳлил ўтказиш шуни кўрсатдики, фақат 3 компонент АН билан юқори корелляцион боғлиқликни беради. Бу ИРИ ($r=-0,7904$; $p=0,0001$), ТВИ ($r=-0,7723$; $p=0,0001$), ТГ ($r=-0,7214$; $p=0,0001$).

МС ривожланишида, ИР авж олишида ва у билан боғлиқ бўлган метаболик бузилишларда, САТ фаоллиги ўзгариши билан нейрогуморал бузилишлар муҳим рол ўйнайди.

АГ беморларда КА ва ДОФАнинг суткалик экскрециясини назорат гуруҳига нисбатан А экскрециясининг 2,1 баробар; АГ+С да 2,2 баробар ортиши; энг юқори МС кузатилган беморларда 2,63 баробаргача ортиши аниқланди (2-расм). НА суткалик экскрецияси ортган: НА даражаси АГ беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробар, АГ+С – беморларда назорат гуруҳига нисбатан 3,2 баробар ортиқ ва МС гуруҳидаги беморларда НА умумий кўрсаткичи бошқа биоген аминлар гуруҳига нисбатан юқори даражада ортиши билан кўринди ва назорат гуруҳига нисбатан 3,51 мартага ортиганлиги намоён бўлди (2-расм).



2-расм. Метаболик синдром беморларда КА суткалик экскрецияси кўрсаткичлари

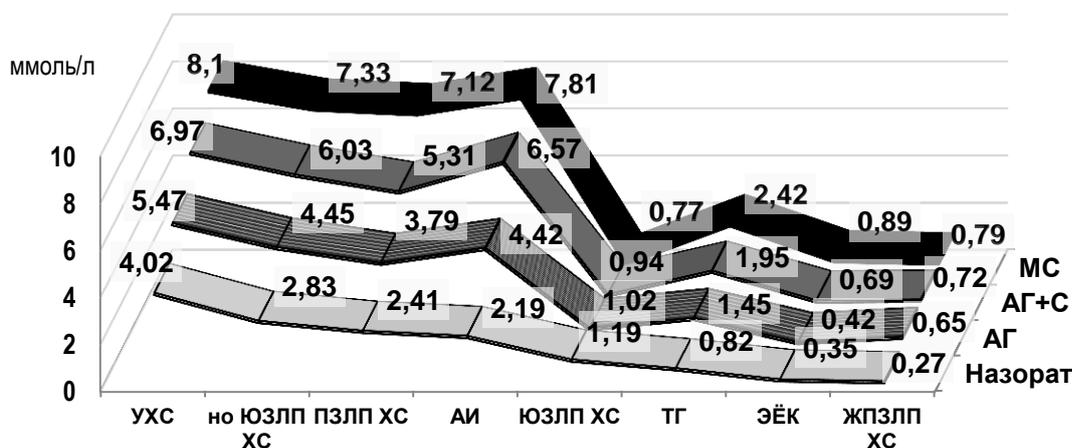
МС беморларда САТ фаоллашишида инсулинемия аҳамияти ҳақидаги маълумотлар тасдиқланди. НА суткалик экскрецияси билан ГИ ($r=0,5739$; $p=0,0001$), НА билан ТВИ ($r=0,7374$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,6523$; $p=0,0001$), бундан ташқари, НА кундалик экскрецияси билан САБ ($r=0,5327$; $p=0,0001$) ва ДАБ ($r=0,3903$; $p=0,0001$) бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланди. НА билан липид маркерлари: УХС, ТГ, ЭЁК, оксидланиш стресси – ЛПО ва АОХ ўзаро боғлиқлиги аниқланди.

MAO фаоллик даражаси аниқланиши шуни кўрсатдики, суткалик сийдикда КА концентрациясининг параллел ортиши билан, барча гуруҳ беморларда MAO кўрсаткичлари сезиларли пасайиши кузатилган: ўртача даражадан бошлаб, кескин ифодаланишигача (МС гуруҳида – 5,14 мартага). МС беморларда MAO билан НА ($r=-0,5125$; $p=0,0001$) ва А ($r=-0,4249$; $p=0,0001$) суткалик экскрецияси билан манфий корреляцияси аниқланди. MAO даражасининг кескин пасайиши шу билан тушунтириладики, МС беморларда сийдикда КА даражаси ортишига қарамасдан,

адренорецепторлар блокраниши белгиланади, бу эса, ўз навбатида, ферментининг каталитик фаоллигининг пасайиши билан MAO фаоллигининг пасайиши белгиланади.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотларда САТ функционал фаоллигининг ортиши, айниқса НА ва А МС қайд этилган беморларда аниқланди. САТ фаоллигининг ортиши MAO дезаминланиши асос ферментининг кескин пасайиши, унинг каталитик хусусиятларининг ўзгариши билан биргаликда кечади. Олинган маълумотлар гувоҳлик берадики, МС беморларда ГИ симпатик нерв системаси (СНС) фаоллигининг ва, биринчи навбатда, САТнинг сезиларли ўсишига олиб келади. ИР шароитида бу буйрак, томир ва юракларнинг симпатик стимуляцияси ҳисобига АГ пайдо бўлишига ва МС ривожланишига олиб келади.

Липид-липопротеин биомаркерларининг текширувида МС қайд этилган беморларда турли даражада ифодаланган дислипидемия аниқланди (3-расм).



3-расм. АГ, АГ+С, МС мавжуд беморларда липид-липопротеин маркерлари

Биз 90,0% беморларда гиперхолестеринемияни аниқладик. МС кузатилган беморларда УХС ўртача даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,01 мартага юқорилиги аниқланди. Бундан ташқари, ХСнинг энг агрессив фракцияси – томирлар атеросклеротик ўзгаришига детерминатив таъсир кўрсатувчи ХС ПЗЛП даражасининг ортиши назорат гуруҳига нисбатан 2,95 марта юқори бўлган. 90,2% МС беморларда ЮЗЛП ХС даражаси 0,92 ммол/л дан паст бўлди.

ТГ миқдорининг қонда кўрсаткичларга нисбатан юқори бўлиши МСнинг асосий клиник кўринишлари ифодаланишини кўрсатади. МС беморларнинг 92,5% да ГТГ аниқланди, МС мавжуд беморларда ТГнинг ўртача даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,95 марта юқори бўлган. Шундай қилиб, МС кузатилган беморларда ГТГ аниқланишини қон плазмасидаги юқори атероген потенциал индикатори сифатида қабул этиш мумкин.

Спирменнинг ранг корреляцион таҳлили айнан ТГ ягона липид кўрсаткичи бўлиб, у МС қайд этилган беморларда кўплаб клиник ва

биокимёвий параметрлар билан чуқур боғлиқлигини кўрсатади. ТГ ва МСнинг клиник характеристикалари орасида ўзаро муҳим корреляцион боғлиқлик аниқланди: ТВИ ($r=0,4933$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,4871$; $p=0,0001$), ДАБ ($r=0,3093$; $p=0,0105$), оч қоринга гликемия даражаси ($r=0,2193$; $p=0,0105$), НОМА индексида ($r=0,4966$; $p=0,0001$) ва ИРИда ($r=0,4415$; $p=0,0001$).

МС беморларда ТГ даражаси гуруҳ бўйича $>2,3$ ммоль/л ни ташкил этганлиги учун, но-ЮЗЛП ХС даражаси аниқланди. Бизнинг тадқиқотда у $7,33\pm 1,22$ ммоль/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $2,56$ мартага ортди. МС ривожланишида эркин ёғ кислоталарнинг (ЭЁК) муҳим ролига эътибор қаратилади. МС беморларда ЭЁК даражаси назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ($2,54$ марта) юқори бўлган (3-расм).

МС беморларда ЛПО жараёнлари фаоллигининг ортиши малон диальдегид (МДА) пероксидланиши якуний маҳсулотларининг қон плазмасида $2,74$ марта ортиши билан намоён бўлади, антирадикал потенциал эса асосий ферменти каталаза (КАТ) фаоллиги бўйича $2,24$ марта пасайган. Шунингдек, МС беморларда ЛПО жараёни фаоллигининг ортиши фонида, каталаза даражаси бўйича, ҳужайравий антиоксидланиш потенциали пасайиши кузатилади. САТ ва ЛПО ўртасида бевосита корреляцион алоқа аниқланди. ЛПО фаоллиги ортиши билан САТ ва, айниқса, НА ($r=0,6349$; $p=0,0001$) ва А ($r=0,4742$; $p=0,0001$) фаоллиги ортади. ЛПО маҳсулотларини МДА билан солиштиришда аниқландики, ЛПО миқдори ортиши билан параллел равишда MAO даражаси пасаяди. ЛПО ва MAO фаоллиги ($r=-0,6638$; $p=0,0001$) ўртасида тесқари корреляцион алоқа аниқланди. Бу МС беморларда патологик жараёнларнинг чуқурлашиб бориши ҳақида хулосага олиб келади. Тахминан, MAO фаоллигининг пасайишини иницирловчи омил ЛПО маҳсулотларининг ортиқча тўпланиши ҳисобланади. Бизнинг фикримизча, қўшма патология шароитида MAO фаоллигининг сифатли модифицирланиши алоҳида ўрин тутади, бунга эса ЛПО жараёни стимуляцияси сабаб ҳисобланади.

Шундай қилиб, беморларда МС қон плазмасининг липид-липопротеинли биомаркерларининг бузилиши билан биргаликда кечади: ПЗЛП ХС, ТГ, но-ЮЗЛП ХС, ЭЁК, УХС ортиши, ЮЗЛП ХС пасайиши кузатилади. Қон плазмасида ТГ миқдори кўплиги бошқа кўрсаткичларга нисбатан МС нинг асосий клиник ифодаланиши: ТМИ, АС, АГ ва углевод алмашинуви декомпенсациясини акс эттиради. МС беморларда ГТГ энг кўп даражада липид алмашинуви бузилишлари ПЗЛП ХС, но-ЮЗЛП ХС, УХС ва ЭЁК билан қўшилади. МС беморларда ПЗЛП ХС, ТГ, но-ЮЗЛП ХС ва ЭЁК миқдорининг ортиши қон плазмаси юқори атероген потенциалининг индикатори сифатида қабул этилиши мумкин. Организмда ЛПО жараёни ривожланиши ва АОХ пасайиши билан липид биомаркерлари дисфункцияси оксидланиш стресси маркерларини фаоллаштиради. МС шароитида MAO фаоллигининг сифат янги модификацияланиши ўрин топади, бунинг сабаби – ЛПО жараёнлари стимуляцияси ҳисобланади.

Атеротромбоз авж олиши жараёнида МСнинг асосий патогенетик ҳалқаси – гиперинсулинемия, муҳим ахамиятга эга. Инсулинемиянинг

имкониятли патогенетик механизмларининг ўзаро боғлиқлиларида бемор ёши, жинси, АС даражаси ва томирлар атеросклеротик ўзгаришлари жараёнининг тезлиги катта аҳамиятга эга.

МС эркакларда БИ аниқланишида, унинг даражаси назорат ўлчовларидан 4 баробар ортган, бу – гиперинсулинемия бошланиши тасдиғи; МС аёлларда эса БИ кўрсаткичлари камроқ, яъни 3,03 баробарга ортди. БИнинг МС компонентлари билан ўзаро алоқаси таҳлил қилинганда маълум бўлдики, эркакларда аёлларга нисбатан САБ аналогик даражаси фонида, АГ узок давомийлигида ($9,46 \pm 0,81$ ва $2,94 \pm 0,27$ йил) ишончли даражада ДАБ ортиши ($102,17 \pm 1,40$ ва $96,78 \pm 2,09$ мм с.у. мувофик) кузатилган. Эркак ва аёллар метаболик параметрларининг (ТВИ, ГН, ГХС) солиштирувида АС, ТГ, ПЗЛП ХС тўпланиш даражаси ишончли фарқланган. МИ мавжуд эркаклар БИ даражаси корреляцион таҳлилда антропометрик параметрларнинг β -хужайралар функционал ҳолатига таъсири $\text{TВИ} \geq 27$ кг/м² ($r=0,3244$; $p=0,0103$) қийматига тенглигида таъсирини ўтказиши кузатилади. Бир вақтнинг ўзида, инсулинемия БИ 14 мкЕд/мл ($r=0,3026$; $p=0,0105$) ва ундан юқори миқдорда ТВИга ишончли таъсир ўтказганлигини кўрсатди. Бу ГИнинг ТВИ билан ўзаро муносабатидаги катта аҳамияти ҳақида гувоҳлик беради.

МС эркакларда МДА концентрацияси назорат кўрсаткичидан 2,82 мартага ортган. МС аёлларда ва соғлом мидозларда МДА даражаси юқори бўлмаган. Аммо МДА билан ИРИ корреляция даражалари ҳам эркакларда ($r=0,3522$; $p=0,0021$), ҳам аёлларда ($r=0,5031$; $p=0,0001$), ГИ (≥ 16 мкЕд/мл) ишончли, мазкур алоқа ГИ, шароитида муҳим аҳамиятга эга бўлган. МДА даражаси эркакларда ОТ ($r=0,4342$; $p=0,0005$) билан корреляция қилинган, аёлларда бу алоқа йўқлиги аниқланди. МСда каталаза даражаси кескин пасайган, эркакларда эса, аёлларга нисбатан ($p < 0,05$), бу янада аниқроқ ифодаланган. КАТ даражаси билан инсулин қайта корреляцион алоқаси эркакларда ҳам ($r=-0,3422$, $p=0,0001$), аёлларда ҳам ($r=-0,3047$; $p=0,0105$) белгиланди. Бу шароитда ГИ ($>14,0$ мкЕд/мл) қайтар алоқаси энг аҳамиятли бўлган. КАТ концентрацияси ОТ билан эркакларда ҳам ($r=-0,3450$; $p=0,0001$), аёлларда ҳам ($r=-0,3264$; $p=0,0015$) тесқари корреляцияда бўлганлиги аниқланди. Эркакларда регрессион таҳлилда БИнинг антропометрик параметрлари билан ўзаро муносабатида етакчи роли аниқланди. Эркакларда БИ билан ОТнинг ($r=0,6634$; $p=0,0001$) энг зич ишончли корреляцияси ТВИ ($r=0,3417$; $p=0,0001$)га нисбатан ва аёлларда БИ билан ОТ ($r=0,4038$; $p=0,0203$) АС параметрлари аҳамиятини акс эттирувчи МС клиник маркери ҳисобланади. Айнан АС билан боғлиқ МС учун характерли ДЛП кўрсаткичлари: ГТГ, ЮЗЛП ХС даражалари пасайиши характерли. Шунинг учун эркакларда БИ билан ДЛП параметрлари корреляцион боғлар айнан шу тартибда кўринади: инсулинемиянинг 12 мкЕд/мл ва ундан юқори даражасида ($p < 0,05$) ва у билан боғлиқ ТГда ($r=0,2917$, $p=0,0415$) ишончли сақланади БИ 17 мкЕд/мл ва ундан юқори бўлганда – ЮЗЛП ХС ($r=-0,3004$, $p=0,0132$) билан тесқари алоқада бўлади.

Олинган маълумотлар жинсга боғлиқ бўлган ҳолда АС параметрлари билан модуланувчи, МСдаги инсулинемиянинг прооксидант ролининг

эхтимолли механизмларини акс эттиради. Жинсий тафовутлар мавжудлиги, қон томирларга инсулин таъсири остида, эркакларда ГИ ва ЮТК ўртасида энг зич алоқа бўлганлигини тушунтиради.

Маълумки, ёғ тўқима ауто-, пара- ва эндокрин функциясини бажаради ва кўп миқдорда, жумладан, иммун реакция ривожланишига кўмак берувчи цитокинлар секрециясини амалга оширади. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, МС беморларда про- ва яллиғланишга қарши цитокинлар дисбаланси аниқланган: ИЛ-6 – кескин (3,94 мартагача) ортди, ортиши ФНО-а да кузатилган МС беморларда 4,62 мартага, ИЛ-10 МС беморлар каби (1,92 мартага), назорат гуруҳига нисбатан ўртача ортди. ИЛ-10 дисбаланси организмнинг сурункали яллиғланиш жараёнига турли иммунологик жавоб билан боғланган бўлиши мумкин. Клиник кўрсаткичларда ИЛ-6 ва ТВИ ($r=0,6719$; $p=0,0001$), ОТ, ортган даражада САБ ($r=0,4746$; $p=0,0001$); ўртасидаги бевосита боғлиқлик аниқланди. Бундан ташқари, ИЛ-6 билан ортган суткалик экскрецияда НА ва А, фибриноген ($r=0,5507$; $p=0,0001$); ўзаро мусбат корреляцион боғлиқлиги аниқланди. Шуни таъкидлаш лозимки, ИЛ-6 ва юсСРО ($r=0,7504$; $p=0,0001$) ўртасидаги юқори корреляцион даражани белгилаш зарур.

Текширувлар натижалари кўрсатдики, юқори сезувчанлик С-реактив оксил (юсСРО)нинг томир девори сурункали яллиғланиши медиатори сифатидаги юсСРО МС гуруҳида – юқори кўрсаткичга эгаллиги, яъни 6,15 мартага ортганлиги аниқланди. Корреляцион таҳлил белгиладики, юсСРО ва қатор классик хавф омилларининг корреляцион ўзаро алоқаси, ТВИ ($r=0,8367$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,7306$; $p=0,0001$); САБ ($r=0,6465$; $p=0,0001$) кабидир. ЮсСРО билан липид (УХС, ТГ, ПЗЛП ХС, ЮЗЛП ХС), углевод кўрсаткичлар (ГН, ИРИ, НОМА индекси), оксидланиш стресси (МДА, КАТ) ва ИЛ-6 ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланган. Аниқланган юсСРО билан фибриноген даражаси ($r=0,6716$; $p=0,0001$) ўртасидаги ишончли тўғри боғлиқлик, МС беморларда юсСРО ЮҚТ мустақил хавф мезони эканлиги ҳақида далолат беради.

Шундай қилиб, бугунги кунда МС авж олиши ва ривожланишида турли яллиғланиш маркерлари (ИЛ-6, ФНО-а, юсСРО) роли ҳақида ишончли маълумотлар мавжуд. ИЛ-6 таркиби, юсСРО ва САБ; ИЛ-6 таркиби, юсСРО ва фибриноген даражаси ўртасидаги ўзаро белгиланган корреляцион алоқадорликлари уларнинг МСда кардиоваскуляр хавфнинг маркери сифатидаги ролини тасдиқлайди.

МС артериянинг дистал ҳавзаси зарарланиши асосида эндотелий сурункали жароҳати ётади. МС қайд этилган беморларда ЭД гуморал маркерлари ўрганиши куйидагиларни кўрсатди: эндотелин (ЭТ-1) миқдори МС беморларда назорат гуруҳига қараганда 2,78 марта юқори. МС беморларда циркуляциядаги десквамациялашган эндотелий (ЦДЭ) миқдори назорат гуруҳига нисбатан 4 баробар ортган. МС беморларда SVCAM-I даражаси назорат гуруҳига нисбатан 4.0 баробар юқори кўрсаткичларга эга. ЭТ-1 даражаси билан ТВИ, ОТ, САБнинг ишончли корреляцион боғлиқлиги белгиланган.

ИФР-1 – инсулинга ўхшаш ва митоген таъсирига эга бўлиб, у

организмининг ўсиш ва пролифератив жараёнларига таъсир этади ва тўқима метаболизмини тезлаштиради. ИФР-1 даражаси назорат гуруҳига нисбатан МС беморларда 2,0 мартага ортган. ИФР-1нинг энг юқори кўрсаткичлари аёлларда, асосан, репродуктив даврида аниқланган. Бундан ташқари, ИФР-1 билан ИРИ ($r=0,7132$; $p=0,0001$), ГН ($r=0,4973$; $p=0,0001$), ИФР-1 ва ЧҚММИ ($r=0,5325$; $p=0,0001$) аро мусбат корреляцион боғланиш, ИФР-1 ва ЭБВД ($r=-0,5992$; $p=0,0001$) орасида эса манфий боғланиш аниқланди. Аниқландики, ИФР-1 даражаси ҚД пролифератив асоратлари – диабетик ретинопатия (ДР) ($r=0,7526$; $p=0,0001$); нефропатия (ДН) ($r=0,8137$; $p=0,0001$) билан юқори корреляцион боғлиқ.

Реактив гиперемия синамаси (ЭБВД) ёрдамида эндотелий функциясини баҳолаш МС гуруҳида 2,44 марта пасайганлигини кўрсатди, МС беморларда эндотелий қаватларининг томир ҳаракати ўзгаришлари тасдиқланди. Шу билан бир қаторда, ЭБВД текшируви ГТБ тести билан МС гуруҳида 2,12 мартага кўрсаткичлар камайиши аниқланди. ЭБВД кўрсаткичлари ТВИ, САБ, ДАБ, ТГ, НА, юсСРО, ИЛ-6 билан корреляцион боғлиқлигига эга. Яллиғланишнинг носпецифик маркерлари ва ЭД гуморал маркерлари ўртасида аниқ боғлиқлик қайд этилди. Гуморал маркерлар ва ЧҚММИ ўртасида корреляцион ўзаро алоқалар таҳлилида фақатгина ИФР-1 ҳамда ЧҚММИ ($r=0,5325$, $p=0,0001$) орасида ишончли тобелик аниқланди.

Шундай қилиб, МС беморларда ЭТ-1, ЦДЭ, SVCAM-1, ИФР-1 юқори даражаси ва ЭБВД даражаси пасайиши белгиланди. Яллиғланиш цитокинлари ва ЭД маркерлари миқдори ўртасидаги корреляцион боғлар тасдиқладики, эндотелий функционал ҳолатига ва сурункали яллиғланиш фаолланишига таъсири мавжуд. ИФР-1 ортиши ва ЭД ($r=-0,5992$; $p=0,0001$) ривожланиши, ИФР-1 ва ЧҚММИ ($r=0,5325$; $p=0,0001$) ортишида аниқ ўзаро боғлиқлик борлиги, томирнинг пролифератив асоратлари (ДР, ДН) ривожланиши билан ИФР-1 боғлиқлиги аниқланди.

МС беморларда қон зардобидида цитоплазматик антиген аутоантитаначаларнинг (АНСА) аниқланиши олиб борилди. Натижалар шуни кўрсатдики, МС беморларда антитаначалар титри 1:17 титр.бир. тенглиги, яъни ортиб бориши кузатилган. Аммо МС гуруҳ ичида аутоантитаначалар титри ЭД клиник белгиларисиз 1:20 титр.бир. гача ортиши аниқланди, ЭД латент босқичи белгиси сифатида баҳоланди. МС ЭД ифодаланган белгилари билан аутоантитаначалар титри максимал юқори 1:10 титр.бир. ташкил этган, бу ЭД декомпенсация босқичи сифатида баҳоланган. Аутоантитаначалар ортган титри ИФР-1 ($r=0,5722$; $p=0,0001$), базал инсулин даражаси ($r=0,4237$; $p=0,0001$), ГН даражаси ($r=0,4082$; $p=0,0001$) билан аниқ мусбат корреляцияда бўлди. ЭД аниқланган муносабатлар натижаларининг таҳлили кўрсатдики, АНСА кўрсаткичлари эндотелий функционал ҳолати ($r=0,5237$; $p=0,0001$) ўзгаришларига жавоб бериши, эндотелийнинг вазорегулятор жавоби ($r=0,2936$; $p=0,0105$); ва потенциал гуморал маркерларга ($r=0,3241$; $p=0,0001$); нисбатан, тезкор вужудга келади. Жараённинг клиникагача бўлган босқичида эндотелиал дисфункциясининг аниқ ташҳисотига АНСА аниқланиши ёрдам беради.

МС ва АГ беморларда ЧҚ структурали геометрик клиник

патофизиологик хусусиятлари ўрганилган ва юрак структура ўзгаришлари, авж олиши ва ривожланишига катта улушига эга мезонлар аниқланган: МС беморларда АГ беморларга нисбатан кўпроқ белгиланди: 69,7% ва 54,5% тегишлича, концентрик ЧҚГ юқори миқдорни ташкил этди. МС аниқланган аёллар гуруҳида АГ аёллар гуруҳига нисбатан концентрик гипертрофиянинг учраш сони 67,2% ва 50,9% га юқори тенденциядалиги аниқланди. ЧҚГ типларини солиштиришда ГИ бошланиши ва йўқлигига боғлиқ ҳолат қиёсланганида ЧҚ нормал геометрияли беморларда ГИсиз беморлар сони устунлигини кўрсатди. ГИ билан МС беморларда аёллар сони юқорирок, нормал инсулинли беморларда ЧҚ нормал геометриясининг учраши камроқ, концентрик ЧҚГ эса юқорирок эканлиги аниқланган.

САБ ($r=0,4487$; $p=0,0001$) ва базал инсулинемия ($r=0,4701$; $p=0,0001$) МС беморлар гуруҳида чап қоринча миокарди массаси индекси (ЧҚММИ) ортишига катта ҳиссасини қўшадилар. МС беморларни у ёки бу ЧҚ структурали геометрик моделлари ривожланишида аҳамиятли детерминантлари бўлиб жинс, МС давомийлиги, САБ ва ДАБ даражаси ҳисобланадилар.

МС қайд этилган беморларда ЧҚ структурали геометрик ўзгаришлар ривожланишида муддатнинг жинсий фарққа алоқадорлиги касаллик давомийлиги билан боғлиқлик эканлиги эътироф этилди. Шунда МС давомийлиги 5 йилдан кам бўлган эркакларда концентрик ва эксцентрик гипертрофия 62,5% ва 37,5% га тегишли, касаллик узок муддатларида эксцентрик гипертрофия юқори ҳолатларда (72,3% га 27,7%)га тегишли бўлди. Концентрик ЧҚГ ва МС муддати 5 йилдан кам беморларда эркак ва аёл нисбати тегишлича 68,5% ва 31,5% бўлди, муносиб равишда 70,5% га тегишли бўлди, унда МС давомийлиги 5 йилдан кўп бўлганда ўзаро муносабат тескари нисбатда: 29,5% га 70,5% ни ташкил этди. ЧҚГ билан аёлларнинг МС давомийлиги 5 йилдан кам бўлганда, концентрик ва эксцентрик ЧҚГ учраши 68,9% ва 31,1% бўлди. МС давомийлиги 10 йилдан кўп бўлган ҳолатда эса фарқ йўқолиб борди (59,3% га мувофиқ 40,7%). Концентрик ЧҚГнинг МС беморларда учраши АГ беморларга нисбатан эрта ривожли билан изоҳланди. ЧҚММ, САБ ва инсулиннинг базал даражаси уловлари орасидаги бевосита боғлиқлиги регрессион таҳлилда аниқланди ва бу жараён МС гиперинсулинемияда жараённинг тарқалганлиги тасдиғи гуморал-метаболик ва гемодинамик ЧҚГ ривожланиш патогенези қатнашувида намоён бўлди.

Шундай қилиб, МС беморлар гуруҳида юрак структур геометрик эрта муддатида ўзгаришлар ривожланиши билан характерланади. Концентрик ЧҚГ энг характерли типларидан бири бўлиб қолади. Базал инсулинемия ва САБ ЧҚММнинг детерминантлари бўлиб ҳисобланади. ЧҚ ремоделланиши ёш, касаллик давомийлиги, САБ ва ДАБ даражаси билан қўшилиб, эксцентрик ва концентрик ЧҚГ шаклланиш муддатлари ва кетма-кетлиги жинсий фарқи билан боғланганлиги ҳисобланади.

МС беморларда миокардга СОМ-02 антигенларга аутоантитаначаларни аниқладик. Текширув натижалари кўрсатдики, МС беморларда СОМ-02 даражаси ўртача 1:131 титр.бир. ортади. МС гуруҳида касалликлар ЧҚ ремоделланиши типига боғлиқ ҳолда қуйидагича тақсимланади: МС беморларда ЧҚ нормал ўлчамлари 1:150 ўртача титр.бир. ЧҚ ремоделлаш

белгилари билан СОМ-02 титри 1:125 титр.бир. гача ортади ва концентрик ЧҚГ белгили беморларда энг юқорига 1:54 титр.бир. га етади. Аутоантитаначалар ортган титри ТВИ ($r= 0,4347$; $p=0,0001$), ОТ ($r= 0,3818$; $p=0,0001$), ГН даражаси ($r= 0,3826$; $p=0,0001$) ва базал инсулин даражаси ($r=0,4126$; $p=0,0001$) билан аниқ мусбат корреляция бўлади. Демак, МС беморларда СОМ-02 аутоантитаначаси акс этишича, касаллик эрта босқичларида миокардда дистрофик жараёнлар ривожланиши, ЧҚ ремоделланишининг чуқурлашиб бориши ва унинг диастолик дисфункцияси ҳамда концентрик ЧҚГ энг юқори даражага етади.

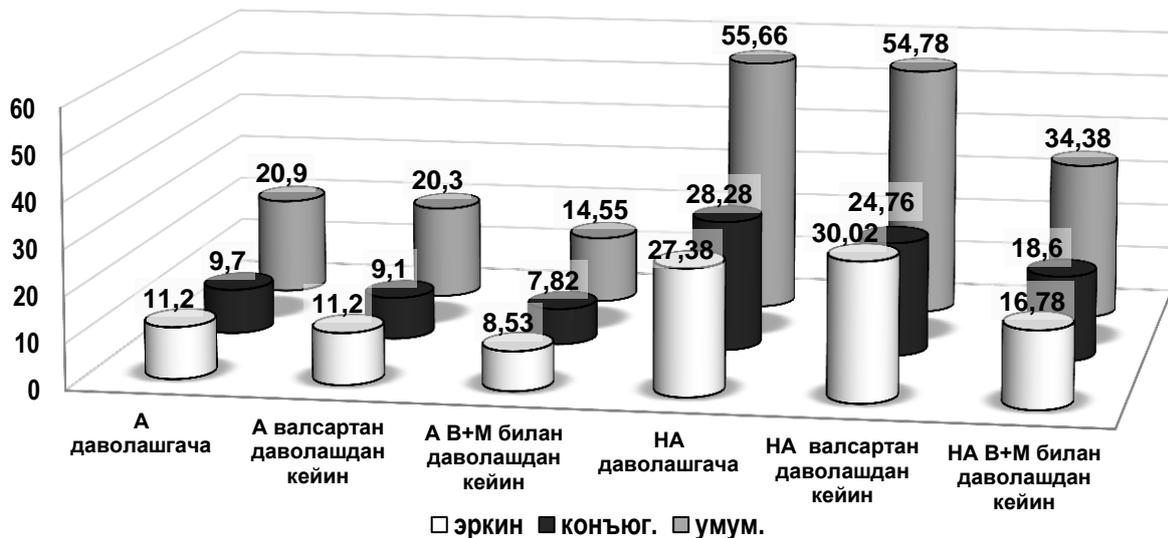
Диссертациянинг «**Метаболик синдромнинг терапевтик коррекция йўллари**» деб номланган тўртинчи бобида МСни асосий компонентлари – АГ, С, ДЛП бўйича медикаментоз коррекция йўллари тақдим этилган.

40 нафар МС беморларда антигипертензив терапия сифатида 2-гурух препаратлари киритган бўлиб, турли таъсир механизмига эга бўлган, комбинацияланган терапиядан фойдаланилди: ангиотензин II рецепторлари блокаторлари (АРБII) гуруҳидан – валсартан 80 мг/кунига дозада ва I₁-имидазолин рецепторлари агонистлари – моксонидин ёрдамида 0,4 мг/суткасига 16 ҳафта давомида ўтказилган. 2-гурухда 20 нафар бемор валсартан 80 мг/кунига дозада қабул қилган. Беморларни тадқиқотга жалб этишнинг муҳим шарти: бу АС, ГТБ, липид алмашинуви бузилиши белгилари, АГ II даражаси юқори хавф омили (3 хавф омили) нинг бошланишидир. Умумий ЮҚТ хавфи SCORE шкаласига асосан гуруҳ бўйича $5,96 \pm 1,53\%$ ни ташкил этди (юқори хавф).

Текширув натижалари кўрсатдики, валсартан+моксонидин (В+М) комбинацияланган даволаш бир қатор клиник-метаболик кўрсаткичлари бўйича ижобий натижа берди. Бунда АБ мақсадли даражасига 97,0% беморларда (140/90 мм с.у. ва ундан паст) натижаларга эришилган (2-гурухида – 89,0% бўлган). Тана вазни пасайишининг мусбат динамикаси – ТВИ – 6,0 % га; умумий тана вазни – 12,0 % га пасайган. Углевод алмашинуви ҳам ўзгарган: оч қоринга инсулин даражасининг 27,4% га ва индекс НОМА, тўқималарнинг инсулинга билвосита сезгирлигининг 40,2% га ўзгарганлиги кузатилди. 2-гурухда кўрсаткичлар ишончли эмаслиги аниқланди ($p>0,05$).

I-гурух беморларда В+М терапия липид алмашинуви кўрсаткичларини анча яхшилади: УХС даражаси 12,0% га, ПЗЛП ХС – 10,0% га, ТГ – 16,5% га, ЭЁК – 11,6% га, АИ – 27,1% га пасайди. ЮЗЛП ХС даражаси 13,1% га ортди.

МС беморларда В+М даволаш сезиларли симпатолитик самарадорлигини кўрсатди ва САГ кўрсаткичларига мусбат таъсирини ўтказди. Бунда КА якуний маҳсулотларининг параметрлари ўзгаришларига энг кучли таъсир этади: А – умумий даражаси 30,2% гача камайди ва, асосан, НА – умумий даражаси 38,2% га камайган (4-расм).



4-расм. Метаболик синдромда артериал гипертонияли беморларда валсартан + моксонидин билан комбинациялашган даволашдаги А ва НА кўрсаткичлар динамикаси

16-ҳафталик В+Мни даволаш ёғ тўқима гормонлари, асосан, лептин ва адипонектин ва носпецифик яллиғланиш кўрсаткичларининг ўзгаришига олиб келди. Бунда лептиннинг дастлаб кўтарилган даражаси 21,3% га ишончли тарзда пасайди. Бир вақтнинг ўзида, дастлаб камайган АН даражаси 17,0% га сезиларли кўтарилди. 2-гуруҳда бундай ўзгаришлар кузатилмади. ИЛ-6 – 47,4% гача, ФНО-а – 50,0% гача камайди. Томирлар эндотелийси дисфункциясида мусбат ўзгаришлар вужудга келди. ЭТ-1 – 32,3% га ва ЦДЭ – 30,0% га пасайгани кузатилди. 2-гуруҳда бу ўзгаришлар сезиларли бўлмади.

Олинган клиник тадқиқот натижалари кўрсатдики, МС га чалинган АГ II даража беморларда АБ мақсадли даражасининг яхшиланиши билан В+М нинг етарлича клиник эффекти мавжуд. АБ мақсадли даражасига (<140/90 мм с.у.) 97,0% беморларда эришилган. Умумий ЮҚТ хавфи SCORE шкаласи бўйича $5,96 \pm 1,53\%$ дан $3,94 \pm 1,05\%$ гача (юқоридан ўртагача хавфи) (33,9% га; $p < 0,01$) пасайган. МС беморларни валсартан билан даволашда ҳам худди шундай яхши гипотензив эффект олинган (89,0% беморларда), аммо эндотелий функцияси, ЁТ гормонлари, цитокин ҳолати, ёғ алмашинуви, углевод алмашинувига мусбат таъсири кузатилмади, бунда ЮҚТ хавфи $5,94 \pm 1,57\%$ дан $4,6 \pm 1,27\%$ гача (22,6% га) кам даражада пасайган.

Шундай қилиб, ГТБ, ДЛП, АС, АГ II даражали МС беморларда валсартан+ моксонидин билан комбинациялашган терапия тўқималарининг инсулинга сезирлиги ортиши, ёғ тўқима гормонлар даражасининг мувозанати, липид алмашинуви ва эндотелий функционал ҳолатининг яхшиланиши, лептин даражаси ва тана массасининг пасайиши, адипонектин даражасининг ортиши қаторида яхши гипотензив самара беради. В+М билан комбинациялашган умумий ЮҚТ хавфи камайиши билан МСнинг амалий барча кўринишларига ижобий таъсир кўрсатади.

Семизликни даволаш орлистат препарати билан МС 39 беморда 360 мг суткасига ўртача гипокалорияли диета билан қўшилган ҳолда 24 ҳафта

давомида ўтказилди. Назорат гуруҳи 20 нафар МС бемор жисмоний фаоллик ортиши билан гипокалорияли парҳезида сақланди.

24 ҳафта орлистат (О) билан фаол даволанишдан сўнг, ТВ ва ТВИ иккала гуруҳда сезиларли пасайди, аммо нисбатан яхши ифодаланган динамика орлистат гипокалорияли парҳезни сақлаган беморларда кузатилди. 1-гуруҳ 86,5% беморларда ТВнинг (>5% га одатдагидан) пасайиши, 13,5% ТВ пасайиши 10% га ва ундан кўп, 2-гуруҳда МТ 5% га одатдагидан пасайиши 60,5% беморда аниқланди. 1-гуруҳда ТВ пасайиши АС пасайиши билан ифодаланди (ОТ – 17,7% ва ОТ/ОБ нисбати – 10,5%). ТВ ва ТВИ пасайиши қоннинг липид спектрига мусбат таъсир кўрсатди. Бунда, 1-гуруҳда атероген фракциялар даражасининг пасайиши кузатилган: УХС – 14,0% га, ПЗЛП ХС – 12,0% га, ТГ – 10,0% га пасайиши, ЮЗЛП ХС 10,1% га ортиши, АИ – 25,6% га пасайиши аниқланди. 2-гуруҳда эса бу динамика кам сезиларли бўлган. ОС тизимида мусбат силжишлар юзага келади: ПОЛ ҳолати МДА даражаси бўйича 20,2% га пасайди, АОЗ бўйича КАТ 25,6% га ортди. 2-гуруҳда беморларда динамикада ўзгаришлар кам аҳамиятли. О билан даволаш углевод алмашинуви яхшиланиши билан кузатилган: гликемия ва НВА_{1с} даражаси пасайиши 1-гуруҳда яхшироқ ифодаланган. ИРИ ва НОМА индексилар ўзгаришларида шу гуруҳда сезиларли тафовут аниқланди: бунда, ИРИ даражаси 1-гуруҳ беморларда 30,7% га пасайди, 2-гуруҳда – 15,1% га пасайди. ИРИ даражаси пасайиши гликемия пасайиши билан параллеллиги тўқималарда ИРнинг сезиларли пасайганини исботлаб берди, бу НОМА индексида 1-гуруҳда 30,7% га ва 2-гуруҳда 16,5% га пасайиши аниқланди. О билан даволашда инсулинга нормал сезгирликдаги беморлар сони 49,2% га ($r=0,5537$, $p=0,0001$) ортди, 2-гуруҳда ўзгариш кузатилмади. ТВнинг пасайиши ёғ тўқима секретор фаоллигига ва асосий адипокинлар даражаси динамикасига таъсир этди. Бунда, ТМнинг пасайиши лептин даражасининг 42,7% га, ИЛ-6 – 46,8% га ва ФНО-а – 26,5% га пасайтириб, натижада метаболик жараёнлар яхшиланишига олиб келди. Бунга қарши, АН даражаси 44,6% га ортди. 2-гуруҳ беморларда кўрсаткичлар динамикаси аҳамиятли эмас.

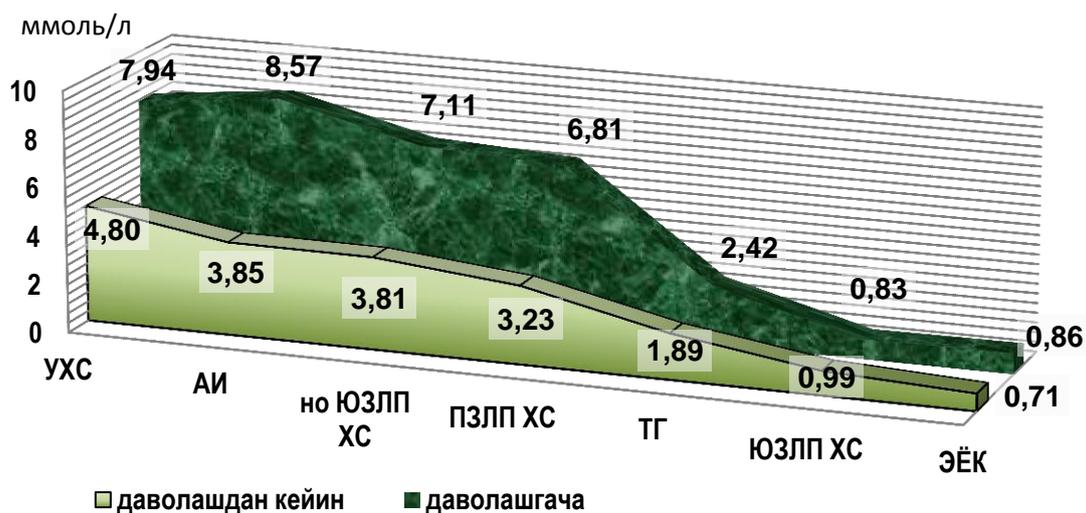
Шундай қилиб, орлистат қўлланиши МС патогенезининг асосий босқичларига айнан семизлик, ИР, дислипидемия, оксидланиш стрессига ижобий таъсир этиб, ёғ тўқима функционал фаоллигини нормаллаштириб, касаллик кечишини яхшилади. Орлистатни қўшимча буюриш гипогликемик ва гиполипидемик қатор препаратларнинг қабулини камайтириш ва ҳатто рад этишгача олиб борди.

Липидларни пасайтирувчи препаратлардан яқин 10 йилда ЮҚТ патологияларидан ўлимни ва ЮҚТА хавфини сезиларли камайтирувчи липидлар даражасини эффектив туширувчи статинлар қўлланди.

Розувастатин МС 40 беморда дастлабки текширувдан сўнг, ЮҚТА ривожланиш умумий хавфини тоифасидан келиб чиққан ҳолда, қондаги липиднинг мақсадли даражасига етиш учун индивидуал танланган дозада берилди. Бунда Р дозаси (10 мг дан 20 мг суткасига) клиник тадқиқот STELLAR (АҚШ) дозада препаратнинг маълум липидкоррекцияланувчи эффективлигига асосланиб белгилаган ва 24 ҳафта давомида гиполипидемик

парҳези билан бирга қўлланилиб танланди. SCORE шкаласи бўйича, ЮҚТК хавфини баҳолашда жинс, ёши, чекиш мавқеи, САБ ва УХС концентрациясига боғлиқ ҳолда ўтказилди. SCORE шкаласи бўйича фатал ЮҚТК ривожланиш хавфи МС беморларда ўртача $9,25 \pm 3,23\%$ (юқори). ЮҚТА хавфининг ортиши медикаментоз коррекциянинг кўрсатмаси бўлиб қолади.

Текширув натижалари кўрсатдики, розувастатин (Р) қабули қатор клиник-метаболик кўрсаткичларга ижобий таъсир этди. АБни офис текширувлари кўрсатдики, САБ – 21,8% га, ДАБ эса – 15,7% га пасайди. Бизнинг фикримизча, АБнинг гиполипидемик терапия таркибида пасайиши томирлар силлиқ мушак хужайралари ЭД стабилизацияси билан боғланган. Р билан 24 ҳафталик липид транспорт тизими асосий параметрлари динамикаси куйидагиларни ташкил этди: УХС даражаси 40,0% га ($r=0,6123$; $p=0,0001$), ТГ даражаси 22,0% га, ПЗЛП ХС – 52,6% га ($r=0,7969$; $p=0,0001$) пасайди, ЮЗЛП ХС - 19,3% га ортди, ЭЁК – даражаси 17,4% га, АИ – 55,0% га, ноЮЗЛП ХС – 55,1% га камайди. Энг кўп пасайиш ПЗЛП ХС ва ноЮЗЛП ХС, кейин – УХС, ТГ, ЭЁК ва энг кам ўзгариш ЮЗЛП ХС да ифодаланди (5-расм).



5-расм. Метаболик синдром беморларда розувастатин билан даволашда липид спектри динамикаси

Бундан ташқари, Р организм оксидланиш-антиоксидланиш ҳимоясига мусбат таъсир этади, бунда ЛПО даражаси 40,2% га МДА даражаси кўрсаткичи бўйича камайди, организм антиоксидланиш ҳимояси 42,2% га КАТ даражаси кўрсаткичи бўйича ортди

Р нинг липид алмашинувига таъсир ўтказишидан ташқари, унинг қўшимча плейотроп эффекти аниқланди. Шунингдек, Р носпецифик яллиғланиш кўрсаткичларига ижобий таъсир этди. Бунда, ИЛ-6 даражаси 40,5% га, ФНО-а – 40,4% га пасаяди. Ўткир фазали оқсиллар сезиларли пасайганлиги белгиланди: юсСРО даражаси 46,0% га, фибриноген 18,8% га пасаяди. Р билан даволаш ЭД гуморал маркерлари ўзгаришларига олиб келди.

Бунда 12 ҳафтадан сўнг эндотелий функциясининг яхшиланиш

белгилари кузатилди: ЭТ-1 – 10,8% га, SVCAM-1 – 15,5% га, ИФР-1 – 15,0% га камайди. Р билан даволаш 24 ҳафтадан кейин янада яхши натижалар ЭД потенциал гуморал маркерлари пасайиши: ЭТ-1 – 30,5% га, SVCAM-1 – 23,4% га; ИФР-1 – 22,0% га, ЭБВД даражаси 36,8% га ортди.

Статинлар билан даволашининг углевод алмашинувига таъсири қуйидагича бўлган: ГН концентрацияси Р билан терапиядан кейин 30,0% га, базал инсулин – 22,3% га, НВА_{1с} ва НОМА индекси – 29,0% га ва 45,6% га тегишли равишда камайган. Эътиборимизни даволаш фонида ёғ тўқимада гормонлар миқдорининг ўзгариши: лептин даражаси 15,0% га камайди, АН даражаси, аксинча, 11,7% га ортди.

Р терапия умумий уйқу артерияси интима-медиа комплекси қалинлиги (УУА ИМКҚ) даражасининг ва атеросклеротик пилакча ҳажмининг камайишини чақиради. Бунда, УУА ИМКҚ 21,4% га, стеноз фоизи УУА – 20,1% га камаяди, бундан ташқари, 19,5% ҳолатда атеросклеротик пилакча барқарорлашиши кузатилган. ЮҚТА ривожланиш суммар хавфининг Р билан 24 ҳафталик терапия ёрдамида ўзгаришларини, ортган ЮҚТА хавфи $9,25 \pm 3,23\%$ дан то $4,93 \pm 2,21\%$ гача (юқоридан ўртагача хавфи) (46,7% га) пасайганлигини кўрсатди. Демак, атероген липидлар даражасининг пасайиши ЮҚТА суммар хавфи даражасини эрта аниқловчи омилдир.

Шундай қилиб, МС қайд этилган беморларни розувастатин билан индивидуал танланган дозада (кунига 10мг дан 20 мг гача) 24 ҳафталик даволаш ХС атероген фракцияларини нафақат статистик пасайтиришга олиб боради, балки у хавфсиз ҳисобланиб, яллиғланишнинг ўткир фазасида оксиллар концентрациясини пасайтиради, яллиғланиш цитокинлари ишлаб чиқаришини камайтиради, эндотелий функциясини барқарорлаштиради, шунингдек, Р организм учун турли йўналишларда фойдали таъсир этади. Гиполипидемик терапиядан МС билан боғланган ЮҚТА умумий хавфи ортганида фойдаланилиши лозим, чунки унинг пасайиши метаболик атероген занжирининг бузилиши билан боғлиқ, бу эса атеросклерознинг келгусида ривожланишини секинлаштиради.

ХУЛОСА

«Метаболик синдром патогенезининг нейрогуморал механизми ва терапевтик коррекциялаш йўллари» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ёғ тўқима секретор фаоллиги, нейрогуморал механизмлар, тизимли яллиғланиш жараёни, эндотелий ҳолати, юрак ремоделланиши ўзаро алоқасининг комплекс ўрганилиши МС патогенезининг гетерогенлигини аниқлади.

2. Метаболик синдромда гиперлептинемия фонида лептин-резистентлик механизмларидан бири эркин лептин коэффициенти ортиши ва ОВ-Р-лептени рецепторлари камайиши қайд этилди. Эркин лептин коэффициентининг ортиши лептинрезистентлик шаклланишининг латент бошланишини таърифлаши аниқланган ($r=-0,8474$; $p=0,0001$).

3. Метаболик синдромда симпатик-адренал тизимнинг гормонал медиатор бўғини фаоллашиши КА, айниқса, норадреналин ва адреналин биосинтезининг кучайиши билан боғланганлиги исботланди. Организмда липидлар перекисли оксидланиш жараёнлари кучайиши билан боғлиқ, унинг фаоллиги каталитик хусусиятларига сифат қайталанувчи ўзгариш ҳосил қилувчи моноаминооксидазалар КА дезаминланишининг асосий ферменти фаоллигининг сусайиши кузатилган ($r=-0,6638$; $p=0,0001$).

4. Метаболик синдромда қайд этилган беморларда қон плазмасининг юқори атероген потенциали индикатори сифатида ПЗЛП ХС, триглицеридлар, ХС но-ЮЗЛП, эркин ёғ кислоталари ва оксидатив стресс эътироф этилган.

5. Метаболик синдромда абдоминал семириш параметрлари билан модуляциялашган гиперинсулинемия жинс билан боғлиқ ҳолда патофизиологик ўзаро алоқага эга ва қон томирларга инсулиннинг таъсирида эркакларда ($r_{МДА}=0,3522$; $p=0,0021$) ва аёлларда ($r_{МДА}=0,5031$; $p=0,0001$) прооксидант рол ўйнаши аниқланди. МСда инсулинрезистентлик механизмларидан бири инсулин рецепторларини блокловчи таъсирини ҳосил қилувчи инсулин рецепторлари антитаначаларининг юқори даражаси ҳисобланади.

6. Метаболик синдромда кардиоваскуляр хавф маркерлари интерлейкин-6 ($r_{ИЛ-6,САБ}=0,4746$; $p=0,0001$; $r_{ИЛ-6,фибр.}=0,5507$; $p=0,0001$) ва юсС-реактив оксил ($r_{юсСРО,САБ}=0,6465$; $p=0,0001$; $r_{юсСРО,фибр.}=0,6716$; $p=0,0001$) деб белгиланди.

7. Метаболик синдромда ANCA нейтрофил аутоантитаначалар даражасининг ортиши эндотелий дисфункцияси шаклланишининг яширин босқичи бошланганидан далолат бериши аниқланди. Эндотелий дисфункцияси ривожланишида гуморал маркерлар ва яллиғланиш маркерлари ўзаро алоқаси мавжудлиги кузатилди ($r_{ЭТ-1, ИЛ-6}=0,3605$; $p=0,0001$; $r_{SVCAM-1, юсСРО}=0,6384$; $p=0,0001$).

8. Метаболик синдромда ИФР-1 даражасининг ортиши томирлар ремоделланиши билан эндотелий дисфункцияси ривожланишида (ДР – $r=0,7526$; $p=0,0001$; ДН – $r=0,8137$; $p=0,0001$) ва эрта юрак ремоделланиши билан чап қоринча миокарди массаси индекси ортишида ($r=0,5325$; $p=0,0001$) прогностик салбий ҳодиса эканлиги аниқланди.

9. СОМ-02 кардиомиоцитлар аутоантитаначалар даражасининг ортиши МСда миокард дистрофия шаклланиши ва юрак ремоделланиши бошланғич босқичи ривожланиши ҳақида далолат беради. Чап қоринча диастолик дисфункцияси чап қоринча концентрик гипертрофияси илк босқичи билан МСнинг бошланғич даври учун характерли. МС кузатилган беморларда чап қоринча миокарди массаси индекси ортишининг муҳим детерминантлари систолик АБ ($r=0,4487$; $p=0,0001$) ва базал инсулинемиядир ($r=0,4701$; $p=0,0001$).

10. Олинган маълумотлар асосида, метаболик синдром аниқланган беморларга тавсия этиладиган препаратлар синфига индивидуал ёндашув метаболик бузилишларга боғлиқ ҳолда ишлаб чиқилди: артериал гипертонияни даволаш учун – ангиотензин II рецепторлари блокаторлари

(валсартан) ва I₁-имидазолин рецепторлар агонистлари гуруҳи (моксонидин) билан комбинациялашган терапия; семизликни даволаш учун – периферик таъсирга эга адипозга қарши препаратлар (орлистат); дислипидемияни даволаш учун – 4 генерация статинлари (розувастатин).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

УЗБЕКОВА НЕЛЛИ РАФИКОВНА

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
И ПУТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.DSc/Tib3

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещён на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный консультант: **Хужамбердиев Мамазаир**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Shela Gorinstein**
doctor of medical science, professor,
The Hebrew University (Израиль)

Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Хамраев Аброр Асрарович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фаробий, 2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2017 года).

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

Б.Х. Шагазатова
Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) метаболический синдром (МС) из-за широкой распространенности и высокого уровня смертности считается глобальной медико-социальной проблемой. По прогнозам экспертов ВОЗ количество пациентов МС к 2025 г. может превысить 500 млн. человек. Значимость этой важнейшей проблемы здравоохранения определяется тяжелыми нарушениями здоровья, финансовыми затратами на дорогостоящие препараты, потерей трудоспособности и смертью больных. ООН призывает все страны «создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике хронических неинфекционных заболеваний и включать их в состав государственных программ по здравоохранению»¹.

С первых дней независимости нашей республики по организации фундаментально новой, качественной медицинской службы населению выполнены программные мероприятия и внедрены эффективные модели системы здравоохранения, и достигнуты положительные результаты. В результате проведенных мероприятий «достигнуты положительные эффекты в ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, в результате чего увеличилась приверженность больных к постоянной регулярной терапии артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии (ДЛП)»².

На мировом уровне особое внимание уделяется разработке оптимальных режимов терапии в зависимости от наличия клинических компонентов МС. При этом выявление патогенетически взаимосвязанных аспектов МС, опосредованных нейрогуморальными, вегетативными, воспалительными факторами регуляции, является одной из актуальных задач оптимизации дифференцированной терапии. Важными задачами являются выявление взаимосвязи процессов ремоделирования сосудов и сердца с прооксидантной ролью инсулинемии, а также разработка основных критериев ранней поэтапной диагностики МС, что является актуальной проблемой медицины на сегодняшний день.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-3923 «Об основных направлениях дальнейшего углубления реформ и реализации государственной программы развития здравоохранения» от 19 сентября 2007 г. и Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное

¹ Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром, как предвестник развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний // Тер. архив. – Москва, 2007. – № 10. – С. 5-8.

² <http://www.minzdrav.uz/documentation/detail.php>

исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научно-исследовательские работы по оптимизации ранней диагностики МС и ассоциированных с ним заболеваний, изучению состояния нейро-гуморальной, эндокринной систем проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (США), World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity (Италия), International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Великобритания), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Федеральный эндокринологический научный центр (Российская Федерация), Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентская медицинская академия, Андижанский медицинский институт (Узбекистан).

Получен ряд результатов по изучению основных патогенетических механизмов, клинических особенностей, лечению и профилактике МС и ассоциированных с ним заболеваний, в том числе: патогенетически обоснованы основные первичные звенья патогенеза МС – абдоминальное ожирение (АО), инсулинорезистентность (ИР), нарушения липидного обмена (National Heart, Lung and Blood Institute, STOP-NIDDM Trial Research Group, International Atherosclerosis Society (США) и генетические факторы (American College of Endocrinology); раскрыты значения маркеров системы эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии и усугублении МС (American College of Cardiology); обоснованы ассоциированные заболевания, определяющие тяжесть течения и прогноз болезни (American Heart Association, World Heart Federation); разработаны современные концепции первичной и вторичной профилактики этой патологии (STELLAR Study Group, JUPITER Investigation, NAVIGATOR Study Group (США).

В настоящее время в мире проводятся научные исследования по ряду приоритетных направлений, ориентированных на решение проблем ранней диагностики и оптимизации лечения МС: совершенствование методов ранней диагностики лептино- и инсулинорезистентности, адренергического дисбаланса; эндоплазматического стресса; эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердца; разработке современных методов диагностики молекулярно-генетических изменений; дальнейшее усовершенствование

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://www.nhlbi.nih.gov>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/EP/EP713_CohortStudies/Ridker_Crestor_CRP.pdf; <https://ira.le.ac.uk/bitstream/2381/21817/1/nejmoa1001121.pdf>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15670545>; <http://www.adti.uz>.

эффективных методов комплексного лечения с оптимизацией режимов терапии сартанами, блокаторами имидазолиновых рецепторов, статинами.

Степень изученности проблемы. Со времени описания американским терапевтом G. Reaven синдрома X, на протяжении 29 лет, проблема МС вызывает большой интерес и это широко освещается в зарубежной литературе (A. Abe, 2010; K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, 2009; N. Santoro, 2012). На сегодняшний день проводятся многочисленные исследования, посвященные проблеме МС, где отмечается, что многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения МС остаются дискуссионными, а имеющиеся данные литературы противоречивы. Это связано, с одной стороны, с неполным определением механизмов формирования основных компонентов МС и, с другой – объективными трудностями его диагностики на ранних этапах (Е.А. Chubenko, 2009; S. Mottillo, 2010; И.Н. Бокарев, 2014; С.А. Бутрова, И.Е. Чазова, 2008).

По мнению ведущих учёных (R.K. Simmons, 2010; B. Strasser, 2013; И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2014; М.Н. Мамедов, 2011) по-прежнему остается невыясненным первичное звено механизма развития МС. Требуется дальнейшего изучения проблема о том, какую роль в развитии МС играют нейрогуморальные факторы (E.D. Abel, 2012; K.P. Zak, 2010), неспецифическое воспаление и связанные с ними метаболические и структурно-функциональные нарушения и уровень восстановления этой деятельности в процессе комплексного лечения (L. Landsberg, 2013; M.E. Safar, 2013). Не усовершенствованы основные критерии ранней поэтапной диагностики и прогнозирования развития МС. Недостаточно изучены патогенетические аспекты, приводящие к хронической активации симпатико-адреналовой системы (САС), которая способствует развитию адренергического дисбаланса, что в условиях инсулинорезистентности приводит к появлению и развитию МС. Не изучена взаимосвязь ремоделирования сосудов и сердца с ролью ИФР-1, аутоантител нейтрофилов и кардиомиоцитов (N.E. Straznicky, 2013).

Вопросы медикаментозного воздействия на основные компоненты МС находятся в процессе постоянного изучения (C.L. Chan, 2010; G. Mancía, 2012; E. Standl, 2012). По мнению И.Е. Чазовой, В.Б. Мычка (2008) гетерогенное состояние МС означает высокий риск развития ССЗ. Именно поэтому необходимо рекомендовать проведение диагностики, комплексного лечения и профилактики МС в широкой медицинской практике. Для успеха профилактических программ принципиальное значение имеют внедрение образовательных программ и своевременная коррекция модифицируемых факторов риска (T. Sehestedt, 2010; Е.Е. Гогин, 2012; О.А. Кошельская, 2015). В нашей республике научные исследования по проблеме МС проводят У.К. Каюмов (2012), А.Л. Аляви (2008), Р.Д. Курбанов (2012), М.А. Хужамбердиев (2013) и другие.

Как показывает анализ данных исследований, вопросы патогенеза, клинические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты повышения эффективности медикаментозного лечения МС изучены недостаточно. Актуальной проблемой является дальнейшая оптимизация режимов

профилактики и терапии с помощью гипотензивных, противоадипозных препаратов и статинов у больных МС.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме «Нарушения метаболизма катехоламинов, липидов и функции аминоксидаз при заболеваниях сердечно-сосудистой системы» (2010-2013) и «Изучение эпидемиологии и разработка эффективных методов профилактики, диагностики и лечения основных сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний среди населения Ферганской долины» (2014-2017).

Целью исследования является определение особенностей нейрогуморальных механизмов гетерогенности метаболического синдрома, клинической манифестации заболевания для усовершенствования критериев ранней поэтапной диагностики и оптимизации путей терапевтической коррекции.

Задачи исследования:

оценить роль жировой ткани и выраженность гормональных нарушений (лептина, адипонектина) в зависимости от массы тела, типа распределения жировой ткани, установить одну из причин механизма лептинорезистентности, связанную с содержанием свободного лептина и его рецепторов;

оценить состояние САС по уровню суточной экскреции катехоламинов (КА): адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и их предшественника ДОФА, а также фермента дезаминирования биогенных аминов моноаминоксидазы (МАО) у больных МС и их роль в патогенезе ИР;

определить особенности липидных нарушений, окислительного стресса и антиокислительной защиты у больных МС, выяснить взаимосвязь нарушений метаболизма КА и свободнорадикального окисления (ПОЛ) при МС;

детализировать особенности углеводного обмена и взаимосвязь базальной инсулинемии и гипергликемии с метаболическими параметрами у пациентов с МС, установить одну из причин механизма ИР, связанную с антителами к рецепторам инсулина;

выявить особенности дисфункции эндотелия (ДЭ) сосудов, ассоциированной с гуморальными маркерами и прогрессированием воспалительного процесса сосудистой стенки у больных МС, определить роль ИФР-1 и аутоантител нейтрофилов ANCA в этом процессе;

установить особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных МС, роль ИФР-1 и аутоантител кардиомиоцитов СОМ-02 в этом процессе;

оценить частоту встречаемости компонентов клинической манифестации МС и ассоциированных с ним заболеваний, выявить группы повышенного риска больных МС;

на основе полученных результатов усовершенствовать критерии

ранней поэтапной диагностики и оптимизировать пути терапевтической коррекции МС.

Объектом исследования явились 400 пациентов в возрасте 30-70 лет (95 пациентов с АГ, 99 пациентов с АГ+ожирение (ОЖ), 206 пациентов с МС).

Предмет исследования: образцы сыворотки крови, суточной мочи, ультразвуковое исследование сердца и сосудов.

Методы исследования. В исследовании были использованы опросные, клинические, параклинические, биохимические, иммуноферментные, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования:

обоснованы взаимосвязи основных патогенетических механизмов развития МС, связанных с секреторной активностью жировой ткани, нейрогуморальными, адренергическими, воспалительными механизмами, ремоделированием сосудов и сердца, степень их участия в становлении и прогрессировании МС;

выявлен повышенный уровень коэффициента свободного лептина и сниженный уровень рецепторов лептина, являющихся одной из причин раннего развития лептинорезистентности;

установлена повышенная активность САС, сопровождающаяся снижением уровня МАО, связанного с резким повышением активности ПОЛ, которое качественно модифицирует каталитические свойства фермента;

доказано повышение уровня антинейтрофильных аутоантител ANCA, являющихся предиктором ранней стадии ДЭ и повышение уровня ИФР-1 в качестве маркера раннего развития ремоделирования сосудов и сердца у больных МС;

доказано повышение уровня аутоантител кардиомиоцитов СОМ-02, ускоряющих развитие дистрофии миокарда и являющихся предиктором ремоделирования сердца с ранним развитием гипертрофии ЛЖ;

выявлена блокада аутоантителами рецепторов инсулина, являющаяся одной из причин механизма развития инсулинорезистентности;

патогенетически обоснован подход к комплексной терапии МС с включением в схему лечения гипотензивных, противодипозных и гиполипидемических препаратов, позволяющих оптимизировать ведение больных МС с наличием АГ, ожирения, дислипидемии.

Практические результаты исследования:

разработан алгоритм ранней поэтапной диагностики МС с учётом анкетирования, скринингового и комплексного обследования больных на предмет наличия основных проявлений МС;

разработан алгоритм оптимизации терапевтической коррекции МС с учетом наличия и степени выраженности клинических проявлений заболевания и мониторинга проводимой терапии с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРАII) (валсартан), блокаторов I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин), противодипозных препаратов (орлистат), статинов 4 генерации (розувастатин).

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов,

точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, использование разных методов позволило установить наиболее характерные закономерности клинико-метаболических показателей при метаболическом синдроме, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в научном обосновании механизмов гетерогенности патогенеза МС, дополнении научных знаний в понимании роли нейрогуморального, адренергического дисбалансов, прооксидантной роли инсулинемии, модулируемой параметрами АО, эндотелиальной дисрегуляции, развития ремоделирования сосудов и сердца, активации предикторов заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) – ИФР-1, ANCA, COM-02.

Практическая значимость исследования заключается в возможности применения разработанных в работе рекомендаций по оптимизации патогенетических подходов терапии основных компонентов МС – АГ, ожирения, ДЛП с включением БРАП и блокаторов имидазолиновых рецепторов, противоадипозных препаратов, статинов 4 генерации, позволяющих обеспечить эффективное комплексное лечение.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования нейрогуморальных механизмов патогенеза МС и путей терапевтической коррекции:

оформлено и утверждено методическое пособие на тему «Коррекция ожирения и повышенной активности жировой ткани при метаболическом синдроме» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8п/08 от 15 июня 2015 г.). Внедрение научных результатов показало положительный противоадипозный эффект препарата орлистат, позволив уменьшить степень ожирения и его отрицательные последствия;

оформлено и утверждено методическое пособие на тему «Возможности терапевтической коррекции дислипидемии при метаболическом синдроме» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8п/08 от 15 июня 2015 г.). Внедрение научных результатов показало положительный эффект включения статина 4 регенерации (розувастатин) в схему лечения дислипидемий, позволило уменьшить инвалидизацию и смертность больных от сердечно-сосудистых осложнений.

Полученные научные результаты по исследованию variability клинической манифестации МС, критериев ранней поэтапной диагностики и оптимизации путей терапевтической коррекции внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе клиник Андижанского медицинского института, Андижанского областного многопрофильного научного центра, Андижанского, Ферганского и Наманганского филиалов Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8п/08 от 15 июня 2015 г.). Результаты внедрения позволили своевременно

диагностировать МС, выбрать правильную тактику комплексного лечения, сократить сроки временной нетрудоспособности больных МС на 20,8%, снизить стоимость медикаментозного лечения на 21,0%, повысить эффект оздоровительных мероприятий в 2 раза, улучшить качество жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 6 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 90 научных работ, в том числе, 32 журнальные статьи, из них 29 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объём диссертации составляет 194 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о метаболическом синдроме, роль нейрогуморальных механизмов патогенеза, возможности терапевтической коррекции»** представлен обзор научной информации по проблемам патогенетических и терапевтических аспектов при метаболическом синдроме. Рассмотрены вопросы современного представления о МС, эволюция формирования критериев диагностики МС, представлена роль нейрогуморальных, иммунных и сосудистых механизмов патогенеза и их взаимоотношения с ИР, раскрываются возможности терапевтической коррекции основных компонентов МС.

Во второй главе диссертации **«Клинико-функциональные, биохимические, иммунологические методы и материалы исследования»** приводится описание материалов и методов исследования, а также статистических методов, с помощью которых оценивались полученные результаты.

Объектами исследования явились 400 больных, включавших 95 больных АГ, 99 больных АГ+ОЖ и 206 больных МС, находившихся на лечении в клиниках Андижанского государственного медицинского института в период 2010-2013 гг. Контрольную группу составили 58 здоровых волонтеров. Клинический диагноз АГ основывался на рекомендациях ESH/ESC (2013), ожирения – на рекомендациях Международной Ассоциации Эндокринологов (2010), МС – на критериях

IDF (2005). Среди обследованных больных 144 мужчины (36,0%) и 256 женщин (64,0%), в группе МС – женщин 66,0%. Обследованные больные были в возрасте 30-70 лет, в группе больных МС преобладал возраст 50-59 лет – 45,1%. Во всех группах преобладали больные с длительностью заболевания >10 лет (38,5%), в группе МС – 36,9%.

Взаимосвязь клинических компонентов МС была следующей. Так, ИМТ в группе МС увеличен на 71,5%; окружность талии (ОТ) – на 35,0%. По степени ожирения средний показатель был наиболее высокий в группе МС (ожирение II ст. – 42,4%). Уровень АД у обследованных больных варьировал от нормальных показателей в контроле до повышения САД на 41,6% и ДАД на 39,2% в группе больных МС. У 140 (68,0%) больных МС отмечался СД 2 типа, из них: в состоянии компенсации – у 29,0 %, субкомпенсации – у 40,2%, декомпенсации – у 30,8% больных. У 40 больных (19,4%) диагностирована НТГ по стандартному пероральному глюкозотолерантному тесту (ПГТТ). Уровень ИРИ >12,5 мкЕд/мл оценивался как ГИ. При индексе НОМА >2,77 пациентов считали инсулинорезистентными.

МС в своей клинической манифестации может иметь несколько вариантов. Нами определено 7 вариантов клинической манифестации МС, причем классический вариант МС, описанный G. Reaven АО+АГ+НТГ+ГТГ+↓ХС ЛПВП обнаружен лишь у 14% больных. Это следующие варианты: 1) АО+АГ+ГТГ+ ↑СЖК+↓ХС ЛПВП – 45%; 2) АО+АГ+↑ХС ЛПВП – 18%; 3) АО+АГ+ГТГ+↑СЖК+↓ХСЛПВП+НТГ – 14%; 4) АО+АГ+ГТГ+↑СЖК+НТГ – 7%; 5) АО+АГ+НТГ – 6%; 6) АО+АГ+ГТГ+↑СЖК+↑ХС ЛПВП – 5%; 7) АО+АГ+ГТГ+↑СЖК+↑ХС ЛПВП+НТГ – 5%. Однако в клинической практике даже 7 вариантов манифестации МС уже много. Поэтому было решено объединить их в 3 большие группы: 1) АО+АГ+ДЛП; 2) АО+АГ+НТГ; 3) АО+АГ+ДЛП+НТГ. С большой вероятностью можно предположить, что при разных клинических вариантах МС выраженность ИР будет в различной степени: от умеренной (при сочетании АО+АГ+ДЛП) до выраженной (при АО+АГ+ДЛП+НТГ). Также выявлены группы риска больных, у которых высока вероятность МС: 1) больные с ожирением; 2) больные с НТГ; 3) больные с умеренной АГ>5 лет; 4) пациенты, страдающие ИБС стенокардией напряжения и покоя, ПИКС, ХСН.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением прикладных программ Statistica-6. Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный, однофакторный и многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы. Также использовались коэффициенты линейной корреляции Пирсона χ^2 и непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Все исследования были выполнены в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

В третьей главе диссертации **«Патогенетические механизмы развития метаболического синдрома»** представлены результаты исследования нейрогуморальных механизмов патогенеза МС.

Изучение гормонов жировой ткани (ЖТ) лептина и адипонектина показало, что средний уровень Л начинает повышаться в группе АГ+ОЖ на 68,2%, в группе больных МС – в 2,76 раза по сравнению с контролем (рис. 1).

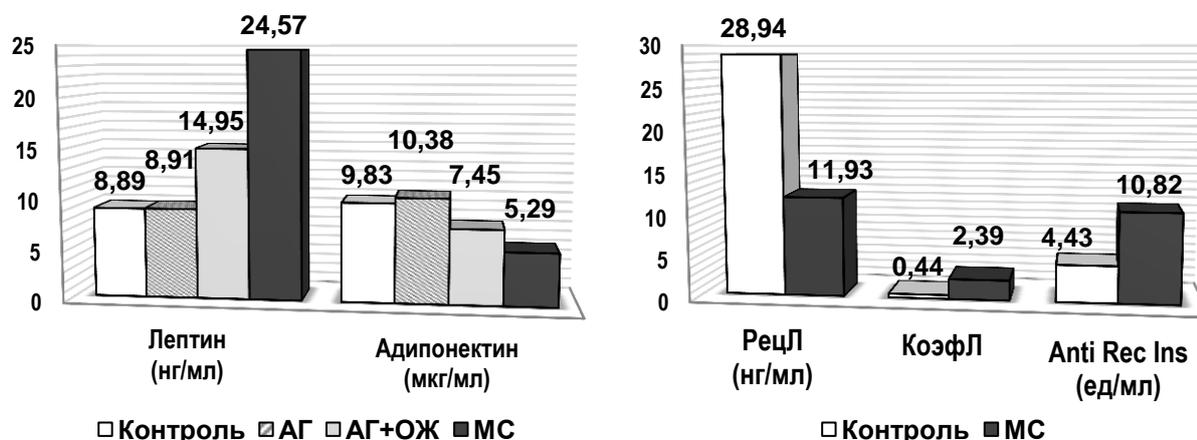


Рис.1. Содержание лептина, адипонектина, рецепторов Л-ОВ-Р, коэффициента Л, Anti Rec Ins у больных АГ, АГ+ОЖ и МС

При этом уровень Л у мужчин был на 11,1% ниже, чем у женщин. Также уровень Л был на 14,7% выше у женщин в менопаузальном периоде. Корреляционные взаимосвязи уровня Л показали, что по полу наиболее устойчивые взаимосвязи отмечены у женщин и мужчин с ИМТ ($r=0,8190$; $p=0,0001$; $r=0,6017$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,6331$; $p=0,0001$; $r=0,5132$; $p=0,0001$) и САД ($r=0,6002$; $p=0,0001$; $r=0,5732$; $p=0,0001$); только у женщин – с ДАД и ИММЛЖ. Также уровень Л положительно коррелирует с рядом липидных показателей: у женщин – с ТГ, ОХС; у мужчин – с ТГ, ХС ЛПВП; с показателями САС: А, НА и отрицательно с уровнем МАО; с ИРИ ($r=0,7517$; $p=0,0001$), индексом НОМА ($r=0,6491$; $p=0,0001$).

Следовательно, лептин, расцениваемый исключительно как гормон, участвующий в регуляции аппетита и термогенеза, оказывает ряд влияний на организм и взаимосвязан с большинством метаболических проявлений МС, а также наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений в составе синдрома ИР при МС.

Изучение взаимоотношений Л и его растворимого рецептора – ОВ-Р показало, что уровень растворимых рецепторов Л-ОВ-Р у больных МС был значительно снижен в 2,43 раза по сравнению с контролем (рис. 1).

С целью изучения механизмов действия Л и механизмов ЛР нами введено понятие «коэффициент свободного лептина – коэфЛ», который был значительно повышен в 5,43 раза по сравнению с контролем (рис. 1). Выявлены корреляционные взаимосвязи рецЛ-ОВ-Р и коэфЛ с клинико-метаболическими показателями: значения рецЛ-ОВ-Р находились в обратных взаимоотношениях с ИРИ ($r=-0,7585$; $p=0,0001$), индексом НОМА ($r=-0,6957$; $p=0,0001$). КоэфЛ положительно коррелировал с ИРИ ($r=0,8531$; $p=0,0001$), индексом НОМА ($r=0,7245$; $p=0,0001$). С антропометрическими показателями наиболее сильно коррелировал коэфЛ, затем рецЛ-ОВ-Р и Л. Зафиксированы отрицательные взаимоотношения рецЛ-ОВ-Р с ИМТ, ОТ.

Таким образом, при МС между Л и инсулином наблюдается тесное взаимодействие, которое в определённой мере опосредовано через феномен лептинорезистентности. Причинами механизма ЛР по нашему мнению являются: 1) резкое повышение коэффициента свободного Л, когда уровень несвязанного Л в крови повышается, нарушая его прохождение через гематоэнцефалический барьер и Л не может посылать сигнал о насыщении; 2) резкое уменьшение количества рецЛ-ОВ-R, которые становятся нечувствительными к модулирующему влиянию Л на массу тела и его гормональные эффекты. КоэфЛ более чувствительный показатель, чем Л и рецЛ-ОВ-R. Его повышение характеризует латентное начало развития ЛР.

Для исследования одного из возможных механизмов ИР нами проведено определение содержания антител рецепторов инсулина (Anti Rec Ins) в сыворотке крови у больных МС. Обнаружено, что у 78% больных МС уровень Anti Rec Ins был повышен в 2,44 раза по сравнению с контролем (рис. 1). Повышенный уровень антител имел положительную корреляцию с уровнем ИРИ ($r=0,7625$; $p=0,0001$), уровнем лептина ($r=0,6143$; $p=0,0001$), уровнем ГН ($r=0,6947$; $p=0,0001$). Таким образом, повышенный уровень антител Rec Ins является одним из механизмов развития ИР у больных МС. По-видимому, повышенный уровень антител реализует с определёнными структурами рецептора, ответственными за биохимические эффекты блокирующий эффект, приводя к развитию ИР.

Содержание АН у пациентов с АГ, АГ+ОЖ и МС показало, что при МС уровень АН значительно снижен (на 46,2%) (рис. 1). В группе больных с низким уровнем АН в большей степени преобладали мужчины. Отмечены отрицательные корреляционные связи уровня АН с возрастом, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЧСС; уровнями глюкозы, базального инсулина, индексом НОМА; концентрациями ОХС, ТГ, ХС ЛПНП; показателями САС – А, НА и положительная связь с МАО и ХС ЛПВП. Регрессионный анализ показал, что только 3 компонента дают высокую корреляционную связь с АН. Это ИРИ ($r=-0,7904$; $p=0,0001$), ИМТ ($r=-0,7723$; $p=0,0001$), ТГ ($r=-0,7214$; $p=0,0001$).

При МС в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств важную роль играют нейрогуморальные нарушения с изменением активности САС.

При исследовании суточной экскреции КА и ДОФА у больных АГ отмечено достоверное увеличение экскреции А в 2,1 раза, у больных АГ+ОЖ – в 2,2 раза и наивысшие показатели отмечены у группы больных МС – в 2,63 раза выше показателей контроля (рис. 2). Суточная экскреция НА была также достоверно повышена: так, содержание НА у больных АГ в 2,6 раза, у больных АГ+ОЖ – в 3,2 раза и в группе больных МС показатели суммарного НА оказались максимально повышенными в 3,51 раза выше показателей контроля (рис. 2).

Подтвердились данные о значимости инсулинемии в активации САС у больных МС. Обнаружена прямая корреляционная связь суточной экскреции НА с ГИ ($r=0,5739$; $p=0,0001$), ИМТ ($r=0,7374$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,6523$; $p=0,0001$), а также суточной экскреции НА с уровнем САД и ДАД. Выявлены взаимосвязи НА с липидными маркерами: ОХС, ТГ, СЖК; окислительным стрессом – ПОЛ и АОЗ.

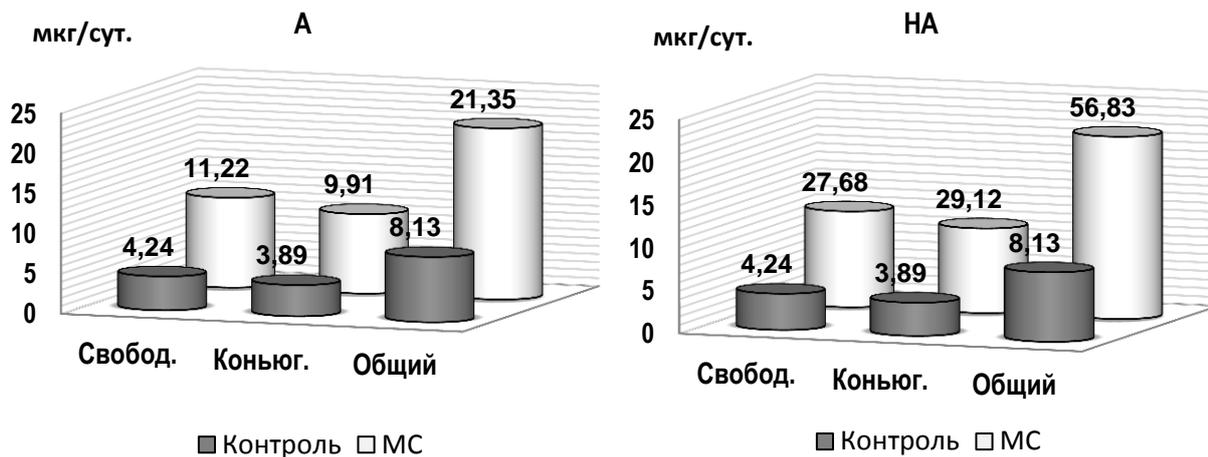


Рис. 2. Показатели суточной экскреции КА у пациентов с МС

Определение активности MAO выявило, что параллельно повышению концентрации КА в суточной моче происходило достоверное снижение показателей MAO во всех группах больных: от умеренного до резко выраженного (группа МС – в 5,14 раза). Выявлена обратная корреляция MAO с суточной экскрецией НА ($r=-0,5125$; $p=0,0009$) и А ($r=-0,4249$; $p=0,0001$) у больных МС. Резкое снижение уровня MAO объясняется тем, что несмотря на повышенный уровень КА в моче, у больных МС отмечается блокирование адренорецепторов, что в свою очередь ведёт к снижению уровня MAO, тем самым снижая каталитическую активность фермента.

Таким образом, проведенные исследования выявили повышенную функциональную активность САС, особенно НА и А у больных МС. Повышенная активность САС сопровождается резким снижением ключевого фермента дезаминирования MAO с изменением его каталитических свойств. Полученные данные свидетельствуют, что у больных МС ГИ ведёт к значительному росту активности симпатической нервной системы (СНС) и в первую очередь САС. В условиях ИР это приводит к появлению АГ и развитию МС за счёт симпатической стимуляции сердца, сосудов, почек.

Исследование липидно-липопротеиновых биомаркеров выявило дислипидемию различной степени выраженности у больных МС (рис. 3).

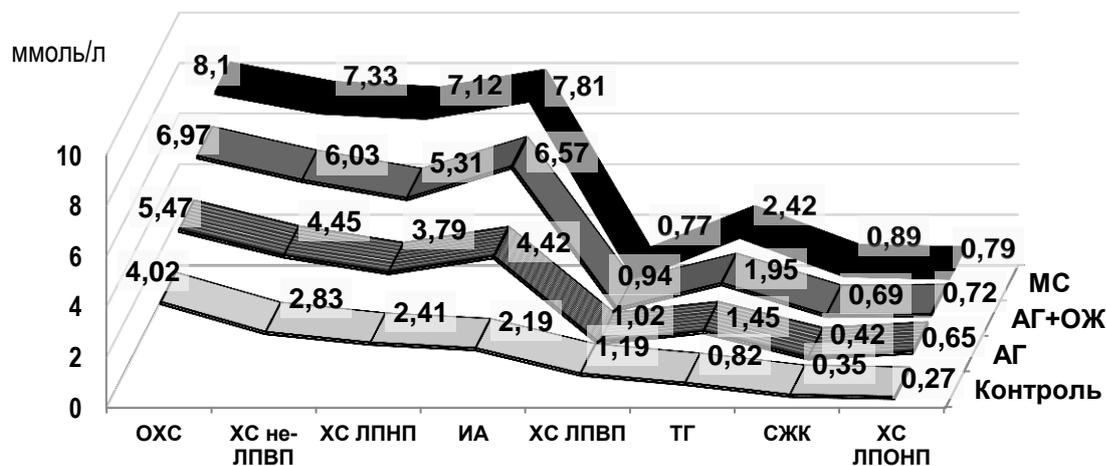


Рис. 3. Липидно-липопротеиновые маркеры пациентов АГ, АГ+ОЖ, МС

Содержание ТГ в крови больше, чем другие показатели, отражает выраженность основных клинических проявлений МС. Нами обнаружена ГТГ у 92,5% больных МС, средний уровень ТГ в группе больных МС составил в 2,95 раза выше контроля. Следовательно, наличие ГТГ у больных МС можно рассматривать как индикатор высокого атерогенного потенциала плазмы крови.

Ранговый корреляционный анализ Спирмена показал, что именно уровень ТГ оказался единственным липидным показателем, обнаружившим тесную связь с большинством клинических и биохимических параметров у больных МС. Выявлены значимые корреляционные зависимости между содержанием ТГ и важнейшими клиническими характеристиками МС: ИМТ ($r=0,4933$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,4871$; $p=0,0001$), ДАД ($r=0,3093$; $p=0,0105$), уровнем ГН ($r=0,2193$; $p=0,0103$), индексом НОМА ($r=0,4966$; $p=0,0001$) и ИРИ ($r=0,4415$; $p=0,0001$).

Поскольку у больных МС уровень ТГ по группе был $>2,3$ ммоль/л, также определялся уровень ХС не-ЛПВП. В нашем исследовании он составил $7,33 \pm 1,22$ ммоль/л, превышая контроль в 2,56 раза. Уровень СЖК у больных МС был значительно повышен в 2,54 раза выше контроля (рис. 3).

При исследовании активности процессов ПОЛ у больных МС оказалось, что количество конечного продукта перекисидации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови было увеличено в 2,74 раза, а антирадикальный потенциал по активности основного фермента АОЗ – каталазы (КАТ) был снижен в 2,24 раза. Следовательно, у больных МС, на фоне активации ПОЛ, происходит выраженное снижение клеточного, судя по уровню каталазы, антиокислительного потенциала. Выявлена прямая корреляционная связь между САС и ПОЛ. При повышении активности ПОЛ увеличивается активность САС, особенно НА ($r=0,6349$; $p=0,0001$) и А ($r=0,4742$; $p=0,0001$). Обнаружено, что параллельно повышению ПОЛ снижается уровень МАО. Отмечена обратная корреляционная связь между ПОЛ и активностью МАО ($r=-0,6638$; $p=0,0001$). Это даёт основание предположить, что идёт усугубление патологических сдвигов у больных МС. Предположительно, что фактором, инициирующим снижение активности МАО, является избыточное накопление продуктов ПОЛ. По-нашему мнению, в условиях сочетанной патологии имеет место качественное модифицирование активности МАО, причиной чему является стимуляция процессов ПОЛ.

Таким образом, МС у пациентов сопровождается значительными нарушениями липидно-липопротеиновых биомаркеров плазмы крови: повышением ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП, СЖК, ОХС, снижением ХС ЛПВП. Содержание ТГ в плазме крови больше, чем другие показатели, отражает выраженность основных клинических проявлений МС: ИМТ, АО, АГ и декомпенсацию углеводного обмена. Наличие повышенных уровней ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП и СЖК у больных МС можно рассматривать как индикаторы высокого атерогенного потенциала плазмы крови. Дисфункция липидных биомаркеров активировывает маркеры окислительного стресса с повышением процессов ПОЛ и снижением АОЗ организма. В условиях МС

имеет место качественно новое модифицирование активности МАО, причиной которого является стимуляция процессов ПОЛ.

Принципиальное значение в прогрессировании и процессах атеротромбоза играет гиперинсулинемия – основное патогенетическое звено МС. Среди возможных патофизиологических взаимосвязей инсулинемии играют роль возраст, пол, степень АО и скорость процессов атеросклеротических изменений сосудов.

При определении БИ у мужчин МС его уровни превышали контроль более чем в 4 раза; у женщин МС показатели БИ повышались в меньшей степени – в 3,03 раза. При анализе взаимосвязей БИ с компонентами МС выяснилось, что у мужчин в сравнении с женщинами, на фоне аналогичных уровней САД, отмечены достоверно ($p < 0,01$) более высокие уровни ДАД ($102,17 \pm 1,40$ и $96,78 \pm 2,09$ мм рт.ст. соответственно) при большей длительности АГ ($9,46 \pm 0,81$ и $2,94 \pm 0,27$ года). Сопоставимость метаболических (ИМТ, ГН, ГХС) параметров группы мужчин и женщин достоверно различалась по степени отложения АО, ТГ, ХС ЛПНП. При корреляционном анализе уровней БИ с ИМТ мужчин с МС выявлено, что влияние антропометрических параметров на функциональное состояние β -клеток становится значимым при $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ ($r = 0,3244$; $p = 0,0103$). В тоже время инсулинемия оказывала достоверное влияние на ИМТ при уровнях БИ от 14 мкЕд/мл и выше ($r = 0,3026$; $p = 0,0105$), что свидетельствует в пользу большей значимости ГИ во взаимоотношениях с ИМТ.

Концентрация МДА у мужчин МС превышала контроль в 2,82 раза. У женщин МС и здоровых лиц, уровни МДА были менее высокими. Однако корреляция уровней МДА с ИРИ была достоверной и у мужчин ($r = 0,3522$; $p = 0,0021$) и у женщин ($r = 0,5031$; $p = 0,0001$), причем эта связь становилась значимой в условиях ГИ (≥ 16 мкЕд/мл). Уровни МДА у мужчин коррелировали с ОТ ($r = 0,4342$; $p = 0,0005$) при отсутствии этой связи у женщин. Уровень каталазы при МС резко снижался, причем у мужчин это было более выражено, по сравнению с женщинами ($p < 0,05$). Отмечена обратная корреляционная связь уровня КАТ с инсулином как у мужчин ($r = -0,3422$, $p = 0,0001$), так и у женщин ($r = -0,3047$; $p = 0,0105$). Также в условиях ГИ ($> 14,0$ мкЕд/мл) эта обратная связь становилась более значимой. Концентрация КАТ имела обратную корреляцию с ОТ как у мужчин ($r = -0,3450$; $p = 0,0001$), так и у женщин ($r = -0,3264$; $p = 0,0015$). У мужчин при регрессионном анализе была выявлена ведущая роль БИ во взаимоотношениях с антропометрическими параметрами. Более тесные достоверные корреляции БИ с ОТ ($r = 0,6634$; $p = 0,0001$) в сравнении с ИМТ ($r = 0,3417$; $p = 0,0001$) у мужчин и наличие связи БИ с ОТ у женщин ($r = 0,4038$; $p = 0,0203$) отражают значения параметров АО как клинического маркера МС. Именно с АО связаны характерные для МС показатели ДЛП: ГТГ, снижение уровней ХС ЛПВП. Поэтому логично появление у мужчин корреляционных связей БИ с параметрами ДЛП именно в таком порядке: при уровнях инсулинемии 12 мкЕд/мл и более становится достоверной ($p < 0,05$) её связь с ТГ ($r = 0,2917$, $p = 0,0415$); при БИ 17 мкЕд/мл и более – обратная связь с ХС ЛПВП ($r = -0,3004$, $p = 0,0132$).

Полученные результаты отражают возможные механизмы прооксидантной роли инсулинемии при МС, модулируемой параметрами АО в зависимости от пола. Наличие половых различий в действии инсулина на сосуды объясняет более тесную связь ГИ и ССЗ у мужчин.

Известно, что жировая ткань секретирует цитокины, способствующие развитию иммунной реакции. Исследования показали, что при МС отмечен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-6 повышался более чем в 3,94 раза; ФНО-а – в 4,62 раза относительно контроля, ИЛ-10 повышался в 1,92 раза по сравнению с контролем. По-видимому, дисбаланс ИЛ-10 связан с различным иммунологическим ответом организма на хроническое воспаление. Обнаружена прямая корреляционная связь между ИЛ-6 и ИМТ ($r=0,6719$; $p=0,0001$), ОТ, уровнем САД ($r=0,4746$; $p=0,0001$), фибриногеном ($r=0,5507$; $p=0,0001$), повышением суточной экскреции НА и А. Следует отметить высокую степень корреляции между ИЛ-6 и вчСРБ ($r=0,7504$; $p=0,0001$).

Результаты исследования высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в качестве медиатора хронического воспаления сосудистой стенки показали, что у больных МС вчСРБ был выше контроля в 6,15 раз. Корреляционный анализ отметил положительную связь между вчСРБ и рядом классических факторов риска, таких как ИМТ ($r=0,8367$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,7306$; $p=0,0001$), САД ($r=0,6465$; $p=0,0001$). Обнаружена достоверная связь вчСРБ с липидными (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), углеводными показателями (ГН, ИРИ, индексом НОМА), окислительным стрессом (МДА, КАТ) и ИЛ-6. Выявленная достоверная прямая корреляция вчСРБ с уровнем фибриногена ($r=0,6716$; $p=0,0001$) свидетельствует о том, что вчСРБ является независимым фактором СС риска у больных МС.

Таким образом, на сегодняшний день имеются достоверные сведения о роли различных провоспалительных маркеров (ИЛ-6, ФНО-а, вчСРБ) в развитии и прогрессировании МС. Установленные корреляционные взаимосвязи между содержанием ИЛ-6, вчСРБ и САД; ИЛ-6, вчСРБ и уровнем фибриногена подтверждают их роль в качестве маркеров кардиоваскулярного риска при МС.

Наличие МС сопряжено с поражением дистального русла артерий, в основе которого лежат процессы хронического повреждения эндотелия. Изучение гуморальных маркеров ДЭ у пациентов с МС показало, что содержание ЭТ-1 в плазме крови у больных МС было максимально повышено в 2,78 раза по сравнению с контролем (рис. 4). Содержание циркулирующего десквамированного эндотелия (ЦДЭ) составило у больных МС в 4,0 раза выше контроля. Уровень SVCAM-I был также значительно повышен, составляя у больных МС в 2,04 раза выше контроля. Отмечены достоверные положительные корреляционные связи ЭТ-1, ЦДЭ, SVCAM-I с ИМТ, ОТ, уровнем САД.

ИФР-1 – обладает инсулиноподобным и митогенным действием, стимулируя ростовые и пролиферативные процессы в организме и ускоряет метаболизм тканей. Уровень ИФР-1 значительно повышался у больных МС в сравнении с контролем в 2,0 раза. Отмечены наибольшие показатели уровня

ИФР-1 у женщин и особенно женщин в репродуктивном периоде. Также отмечены положительные корреляционные связи уровней ИФР-1 с ИРИ ($r=0,7132$; $p=0,0001$), ГН ($r=0,4973$; $p=0,0001$), ИММЛЖ ($r=0,5325$; $p=0,0001$), а также отрицательная связь ИФР-1 и ЭЗВД ($r=-0,5992$; $p=0,0001$). Уровень ИФР-1 имел высокую корреляцию с пролиферативными осложнениями СД – диабетической ретинопатией (ДР) ($r=0,7526$; $p=0,0001$), нефропатией (ДН) ($r=0,8137$; $p=0,0001$).

Оценка функции эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) показала снижение ЭЗВД в 2,44 раза в группе МС. Наряду с этим, исследование ЭНВД в тесте с НТГ выявило уменьшение показателей в 2,12 раза в группе МС. Показатели ЭЗВД имели отрицательные корреляционные связи с ИМТ, ТГ, уровнем НА, вчСРБ, ИЛ-6. Отмечены достоверные прямые связи между гуморальными маркерами ДЭ и маркерами неспецифического воспаления. При анализе корреляционных взаимосвязей между уровнем гуморальных маркеров и ИММЛЖ достоверные зависимости установлены лишь между ИФР-1 и ИММЛЖ ($r=0,5325$; $p=0,0001$).

Таким образом, у больных МС отмечено высокое содержание ЭТ-1, ЦДЭ, SVCAM-1, ИФР-1 и снижение ЭЗВД. Установленные корреляционные взаимосвязи между содержанием маркеров ДЭ и провоспалительных цитокинов подтверждают отчетливое влияние активации хронического воспаления на функциональное состояние эндотелия. Определена четкая взаимосвязь между возрастанием ИФР-1 и развитием ДЭ ($r=-0,5992$; $p=0,0001$), ИФР-1 и увеличением ИММЛЖ ($r=0,5325$; $p=0,0001$), а также роль ИФР-1 в развитии пролиферативных осложнений сосудов.

Нами проведено определение аутоантител, специфичных к эндотелиальным цитоплазматическим антигенам (ANCA) в сыворотке крови у больных МС. Результаты показали, что у больных МС титр аутоантител повышался, составляя в среднем 1:17 титр.ед. Однако, внутри группы МС отмечено, что у больных без клинических признаков ДЭ титр аутоантител уже повышался, составляя в среднем 1:20 титр.ед., что было расценено как признак латентной стадии ДЭ. У больных МС с выраженными признаками ДЭ титр аутоантител был максимально повышенным, составляя в среднем 1:10 титр.ед., что было расценено как декомпенсированная стадия ДЭ. Повышенный титр аутоантител имел положительную корреляцию с уровнями ИФР-1 ($r=0,5722$; $p=0,0001$), ИРИ ($r=0,4237$; $p=0,0001$), ГН ($r=0,4082$; $p=0,0001$). При сопоставлении результатов оказалось, что показатели ANCA быстрее реагируют на изменение функционального состояния эндотелия ($r=0,5237$; $p=0,0001$), чем потенциальные гуморальные маркеры ($r=0,3241$; $p=0,0001$) и вазорегуляторный ответ эндотелия ($r=0,2936$; $p=0,0105$). Следовательно, определение ANCA позволяет повысить точность диагностики эндотелиальной дисфункции уже на доклинической стадии процесса.

У больных МС и АГ изучены клиничко-патологические особенности структурно-геометрических изменений ЛЖ. Выявлено, что ГЛЖ существенно чаще регистрировалась у больных МС, чем у пациентов с АГ: у 69,7% больных против 54,5%, что было обусловлено более высокой долей

пациентов с концентрической ГЛЖ. Выявлена тенденция к более высокой встречаемости концентрической ГЛЖ у женщин группы МС в сравнении с таковой у женщин группы АГ: 67,2% случаев против 50,9%. При сравнении типов ГЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия ГИ оказалось, что у пациентов без ГИ преобладала нормальная геометрия ЛЖ. У больных МС с ГИ, среди которых доля женщин была выше, частота выявления нормальной геометрии ЛЖ была значительно ниже, а концентрическая ГЛЖ – выше, чем у больных с нормальным уровнем инсулина.

Существенный вклад в увеличение величины ИММЛЖ в группе больных МС вносят САД ($r=0,4487$; $p=0,0001$) и базальная инсулинемия ($r=0,4701$; $p=0,0001$). Значимыми детерминантами развития того или иного типа структурно-геометрической модели ЛЖ у больных МС являлись пол, длительность МС, уровни САД и ДАД.

В зависимости от длительности заболевания, обнаружены связанные с полом различия в сроках развития структурно-геометрических изменений ЛЖ у больных МС: при длительности МС менее 5 лет доля мужчин с концентрической и эксцентрической ГЛЖ составили 62,5% и 37,5% соответственно, тогда как при большем сроке заболевания частота выявления эксцентрической ГЛЖ становилась выше (72,3% против 27,7%). Среди больных с концентрической ГЛЖ и длительностью МС менее 5 лет доля мужчин и женщин составила 68,5% и 31,5% соответственно, тогда как при длительности МС более 5 лет это соотношение было противоположным: 29,5% против 70,5%. Среди женщин с ГЛЖ при длительности МС менее 5 лет концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ встречались в 68,9% и 31,1% соответственно. При длительности МС более 10 лет эти различия нивелировались (40,7% против 59,3% соответственно). Можно предположить, что более частая встречаемость концентрической ГЛЖ у больных МС обусловлена её более ранним развитием, чем у больных с АГ. Выявленная в регрессионном анализе прямая зависимость между величиной ММЛЖ, САД и базальным уровнем инсулина демонстрирует участие в патогенезе развития ГЛЖ как гемодинамических, так и гуморально-метаболических факторов, а так же подтверждает вовлечённость в этот процесс гиперинсулинемии.

Таким образом, группа пациентов с МС характеризуется более ранним развитием структурно-геометрических изменений сердца. Наиболее характерным типом является концентрическая ГЛЖ. Детерминантами увеличения ММЛЖ являются САД и базальная инсулинемия. Процессы ремоделирования ЛЖ ассоциированы с полом, длительностью заболевания, уровнями САД и ДАД, следствием чего являются связанные с полом различия в последовательности и сроках формирования концентрической и эксцентрической ГЛЖ.

Нами проведено определение аутоантител к антигену миокарда СОМ-02 у больных МС. Результаты исследований показали, что у больных МС уровень СОМ-02 повышался, составляя в среднем 1:131 титр.ед. В группе МС распределение больных в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ было следующим: у больных МС с нормальными размерами ЛЖ титр СОМ-

02 уже повышался, составляя в среднем 1:150 титр.ед.; с признаками ремоделирования ЛЖ титр СОМ-02 увеличивался до 1:125 титр.ед. и достигал максимальных цифр у больных с признаками концентрической ГЛЖ – в среднем 1:54 титр.ед. Повышенный титр аутоантител имел достоверную положительную корреляцию с ИМТ ($r=0,4347$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,3818$; $p=0,0001$), уровнем ГН ($r=0,3826$; $p=0,0001$) и уровнем ИРИ ($r=0,4126$; $p=0,0001$). Следовательно, повышение аутоантител СОМ-02 у больных МС свидетельствует, что уже в ранней стадии заболевания развиваются дистрофические процессы в миокарде, усугубляя ремоделирование ЛЖ с его диастолической дисфункцией и достигая максимума при концентрической ГЛЖ.

В четвертой главе диссертации «Пути терапевтической коррекции метаболического синдрома» представлены пути медикаментозной коррекции основных компонентов МС – АГ, ожирения, ДЛП.

В качестве антигипертензивной терапии применялась комбинированная терапия, включающая 2 группы препаратов различного механизма действия: группа блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРАII) – валсартан в дозе 80 мг/сутки и агонисты I_1 – имидазолиновых рецепторов – моксонидин в дозе 0,4 мг/сутки в течении 16 недель у 40 больных МС. 2-ю группу составили 20 больных, принимавших БРАII – валсартан в дозе 80 мг/сутки. Обязательным условием включения пациентов в исследование явилось: наличие АО, НТГ, признаков ДЛП и АГ II степени высокого риска (3 фактора риска). Общий СС риск по шкале SCORE по группе составил $5,96 \pm 1,53$ % (высокий риск).

Комбинированное лечение валсартаном+моксонидином (В+М) показало положительные результаты по ряду клинико-метаболических показателей. Так, целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт.ст.) удалось достичь у 97,0 % больных (в 2-й группе – у 89,0% больных). Отмечена положительная динамика в отношении массы тела – снижение ИМТ на 6,0%; общей массы тела на 12,0%. Претерпел изменения и углеводный обмен – достоверно изменились уровень инсулина натощак на 27,4% и индекс НОМА на 40,2%. Во 2-й группе изменения показателей были недостоверны ($p>0,05$).

Терапия В+М привела к достоверному улучшению показателей липидного обмена в 1-й группе больных: уровень ОХС уменьшился на 12,0%, ХС ЛПНП – на 10,0%, ТГ – на 16,5%, СЖК – на 11,6%, ИА – на 27,1%. Уровень ХС ЛПВП повысился на 13,1%. Во 2-й группе изменения недостоверны ($p>0,05$).

Лечение В+М оказало значительный симпатолитический эффект и положительно влияло на показатели САС у больных МС. При этом наибольшему влиянию подверглись параметры конечных продуктов КА: А – суммарный уровень которого уменьшился на 30,2% и особенно НА – суммарный уровень уменьшился на 38,2% (рис. 4).

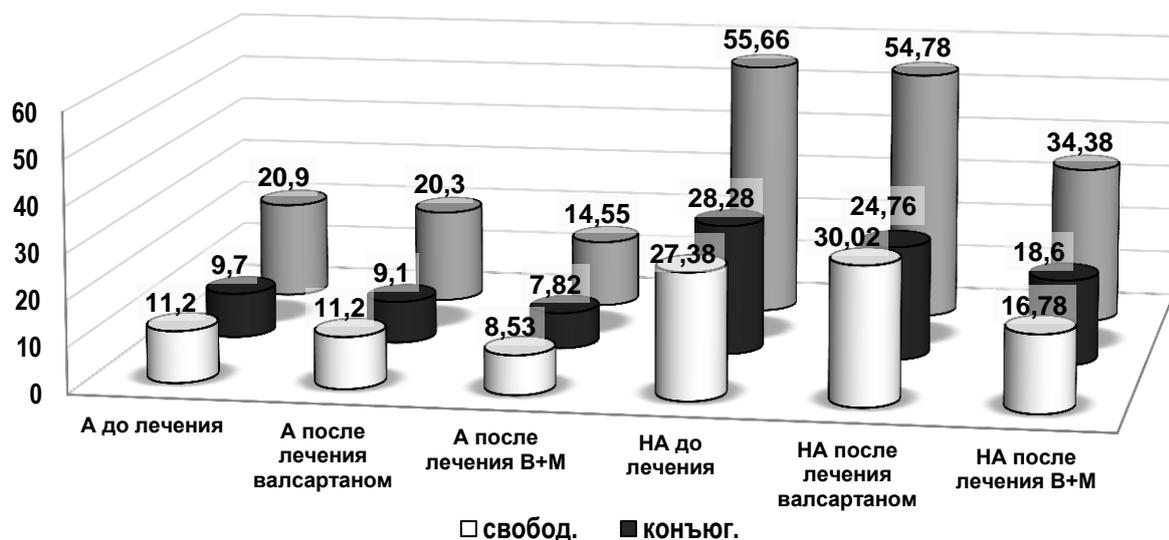


Рис. 4. Динамика показателей А и НА у больных АГ при МС в комбинированной терапии валсартаном+моксонидином

16-недельное лечение В+М привело к изменению показателей гормонов жировой ткани, в частности лептина и адипонектина и показателей неспецифического воспаления. Так, исходно повышенный уровень лептина достоверно снижался на 21,3%, а исходно сниженный уровень АН достоверно повышался на 17,0%. Уровень ИЛ-6 уменьшился на 47,4%, ФНО-а – на 50,0%. Произошли положительные изменения в дисфункции эндотелия сосудов: снижение уровня ЭТ-1 на 32,3% и ЦДЭ – на 30,0%. Во 2-й группе изменения недостоверны.

Результаты полученных клинических исследований продемонстрировали хороший гипотензивный эффект комбинированной терапии с улучшением целевого уровня АД у больных АГ II степени при МС. У 97,0% больных достигнут целевой уровень АД (<140/90 мм рт. ст.). Общий СС риск по шкале SCORE снижался с $5,96 \pm 1,53\%$ до $3,94 \pm 1,05\%$ (с высокого до среднего риска – на 33,9%). При лечении больных МС валсартаном был также достигнут хороший гипотензивный эффект (89,0% больных), но положительного влияния на углеводный, жировой обмены, цитокиновый статус, гормоны ЖТ, функцию эндотелия не наблюдалось, при этом общий СС риск снижался в меньшей степени с $5,94 \pm 1,57\%$ до $4,6 \pm 1,27\%$ (на 22,6%).

Таким образом, данные исследования свидетельствуют, что комбинированная терапия валсартаном+моксонидином у больных с АГ II степени, АО, НТГ, ДЛП привела к достоверному повышению чувствительности к инсулину, улучшению показателей липидного обмена, функции эндотелия сосудов, снижению массы тела и уровня лептина, повышению уровня адипонектина, наряду с хорошим гипотензивным эффектом. В+М оказал позитивное влияние практически на все проявления МС, с уменьшением общего СС риска.

Лечение ожирения проведено препаратом орлистат у 39 больных МС в дозе 360 мг в сутки в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой в течении 24 недель. 2-ю группу составили 20 больных МС, находившихся на

гипокалорийной диете с увеличением физической активности.

После 24-недель активного лечения орлистатом (О) масса тела (МТ) и ИМТ достоверно снизились в обеих группах, однако более выраженная динамика отмечалась у больных, получавших О в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой. Так, у 86,5% пациентов 1-й группы отмечено значимое снижение МТ (>5% от исходной), у 13,5% МТ снизилась на 10% и более ($r=0,4536$; $p=0,0001$). Во 2-й группе уменьшение МТ на 5% от исходной отмечено у 60,5% пациентов. Снижение МТ в 1-й группе сопровождалось уменьшением выраженности АО – ОТ уменьшился на 17,7% и отношение ОТ/ОБ – на 10,5%. Снижение МТ и ИМТ оказывало положительное влияние на липидный спектр крови. Так в 1-й группе отмечено снижение уровня атерогенных фракций: ОХС снизился на 14,0%, ХС ЛПНП – на 12,0%, ТГ – на 10,0% и повышение ХС ЛПВП на 10,1%, ИА – на 25,6%. Произошли положительные сдвиги в системе ОС: состояние ПОЛ по уровню МДА снизилось на 20,2 %, а АОЗ повысилась по уровню КАТ на 25,6 %. Во 2-й группе больных динамика была незначима. Терапия О сопровождалась улучшением углеводного обмена: снижение уровня гликемии и НВА_{1с} более выражено в 1-й группе. Выявлены достоверные различия в изменении ИРИ и индекса НОМА в группах больных: так уровень ИРИ в 1-й группе больных снизился на 30,7%, а во 2-й группе на 15,1%; индекс НОМА, снижался на 30,7% и на 16,5% соответственно. Достоверно увеличился процент больных с нормальной чувствительностью к инсулину – на 49,2% ($r=0,5537$; $p=0,0001$). Снижение МТ существенно повлияло на секреторную активность жировой ткани и динамику уровней основных адипокинов. Так, снижение МТ приводило к значительному снижению уровней лептина на 42,7%, ИЛ-6 – на 46,8% и ФНО-а – на 26,5%; напротив, уровень АН повышался на 44,6% ($r=0,6408$; $p=0,0001$). Во 2-й группе динамика показателей была менее значима.

Таким образом, применение орлистата оказывает положительное воздействие на основные звенья патогенеза МС, а именно на ожирение, ИР, ДЛП, окислительный стресс, активность жировой ткани, улучшает течение заболевания. Такой подход особенно оправдан при МС, при котором, как правило, имеет место множественность компонентов заболевания. Дополнительное назначение орлистата позволяет уменьшить прием или даже в ряде случаев отменить ряд лекарственных препаратов гипогликемического и гиполипидемического действия.

Из липидснижающих препаратов применялись статины, которые эффективно снижая уровень липидов, значительно уменьшают риск ССО и смерти от СС патологии в ближайшие 10 лет.

40 пациентам с МС, после предварительного обследования, назначали розувастатин (Р) в индивидуально подобранной дозе, достаточной для достижения целевого уровня липидов в крови, определяемого исходя из категории общего риска развития ССО. При этом дозу Р (от 10 до 20 мг в сутки) определяли исходя из известной липидкорректирующей эффективности препарата, установленной в ходе клинического исследования STELLAR (США) на протяжении 24-недель в сочетании с

гиполипидемической диетой. Оценку СС риска, согласно шкале SCORE, проводили в зависимости от пола, возраста, статуса курения, САД и концентрации ОХС. Риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE у пациентов МС составил в среднем $9,25 \pm 3,23\%$ (высокий риск), что являлось показанием к медикаментозной коррекции.

Результаты исследования показали, что применение Р дало положительные результаты по ряду клиничко-метаболических показателей. По данным офисного измерения АД САД снижалось на 21,8%, ДАД – на 15,7%. По-нашему мнению, механизм снижения АД под влиянием гиполипидемической терапии, по-видимому, связан со стабилизацией ДЭ гладкомышечных сосудов. Динамика основных параметров липидтранспортной системы на фоне 24 недельной терапии Р составила: уровень ОХС уменьшился на 40,0% ($r=0,6123$; $p=0,0001$), уровень ТГ – на 22,0%, ХС ЛПНП – на 52,6% ($r=0,7969$; $p=0,0001$), ХС ЛПВП увеличился на 19,3%, уровень СЖК уменьшился на 17,4%, ИА – на 55,0%, ХС не-ЛПВП – на 55,1%. Наибольшему снижению подверглись ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП, далее – ОХС, ТГ, СЖК и в наименьшей степени изменился ХС ЛПВП (рис.5).

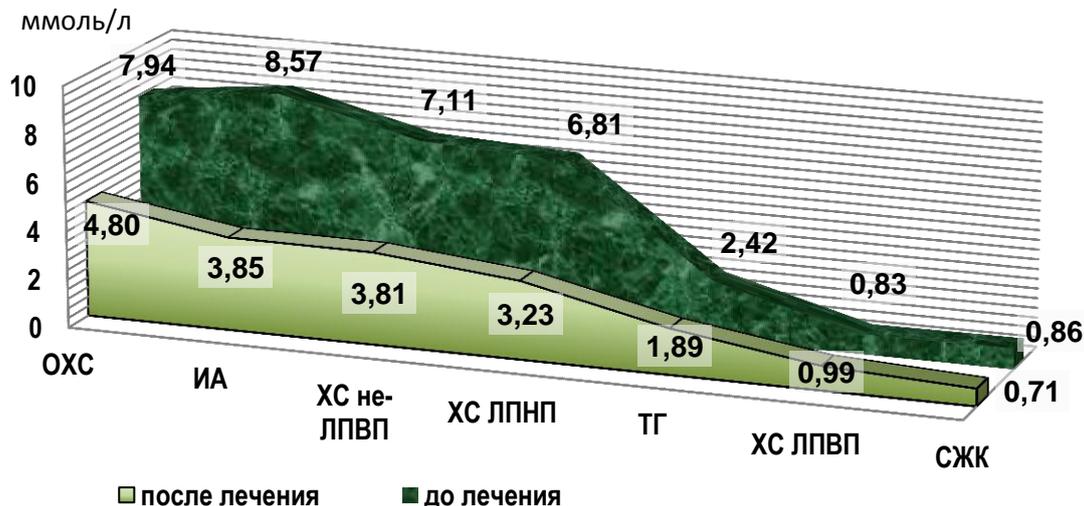


Рис.5. Динамика липидного спектра в терапии розувастатином у пациентов с МС

Также отмечено положительное влияние Р на окислительно-антиокислительную защиту организма: уровень ПОЛ снижался на 40,2% по уровню МДА, а АОЗ повышалась на 42,2% по уровню КАТ.

Помимо влияния Р на липидный обмен отмечены его дополнительные плейотропные эффекты. Так, Р положительно влиял на показатели неспецифического воспаления: уровень ИЛ-6 снижался на 40,5%, ФНО-а – на 40,4%. Значительное снижение отмечено в уровне острофазовых белков: вчСРБ снижался на 46,0%, фибриноген – на 18,8%. Лечение Р привело к изменению гуморальных маркеров ДЭ. Так, уже через 12 недель отмечены признаки улучшения функции эндотелия: ЭТ-1 уменьшился на 10,8%, SVCAM-1 – на 15,5%, ИФР-1 – на 15,0%. Через 24 недели лечения Р отмечено достоверное снижение уровней потенциальных маркеров ДЭ: ЭТ-1 – на 30,5%, SVCAM-1 – на 23,4%, ИФР-1 – на 22,0%. Уровень ЭЗВД

повысился на 36,8%. Влияние терапии статинами на показатели углеводного обмена были следующими: концентрация ГН снижалась на 30,0%, уровень ИРИ уменьшался на 22,3%, НВА_{1с} и индекс НОМА уменьшились на 29,0% и 45,6% соответственно. Обращает на себя внимание изменение на фоне лечения гормонов жировой ткани – уровень лептина снизился на 15,0%, уровень АН повысился на 11,7%. Терапия Р вызывала уменьшение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) и объёма атеросклеротической бляшки. Так, ТКИМ ОСА уменьшилась на 21,4%, процент стеноза ОСА – на 20,1%, а также в 19,5% случаев наблюдалась стабилизация атеросклеротической бляшки. При этом исходно повышенный риск ССО снижался с $9,25 \pm 3,23\%$ до $4,93 \pm 2,21\%$ (с высокого до умеренного риска – на 46,7%). Следовательно, снижение уровня атерогенных липидов является определяющим фактором уровня суммарного риска ССО.

Таким образом, 24-недельная терапия розувастатином пациентов МС в индивидуально подобранных дозах (от 10 до 20 мг в сутки) не только способствует статистически значимому снижению атерогенных фракций ХС и является безопасной, но и способствует уменьшению концентрации белков острой фазы воспаления, уменьшению продукции провоспалительных цитокинов, стабилизации функции эндотелия, что свидетельствует о разнонаправленном благоприятном влиянии Р на организм. Гиполипидемическую терапию целесообразно использовать при выраженном повышении суммарного риска ССО, связанного с МС, поскольку значительное его снижение сочетается с нарушением единой атерогенной метаболической цепи, что позволяет предполагать замедление дальнейшего прогрессирования атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома и пути терапевтической коррекции» представлены следующие выводы:

1. Комплексное изучение взаимосвязи секреторной активности жировой ткани, нейрогуморальных механизмов, системного воспалительного процесса, состояния эндотелия и ремоделирования сердца выявило гетерогенность патогенеза МС.

2. Установлено, что на фоне гиперлептинемии одним из механизмов лептинорезистентности при МС является увеличение коэффициента свободного лептина и уменьшение рецепторов лептина-ОВ-R. Обнаружено, что повышение коэффициента свободного лептина характеризует латентное начало развития лептинорезистентности ($r=-0,8474$; $p=0,0001$).

3. Доказано, что активация гормонально-медиаторного звена симпатико-адреналовой системы при МС связана с усилением биосинтеза КА, особенно норадреналина и адреналина. Определено, что снижение активности ключевого фермента дезаминирования КА моноаминоксидазы связано с усилением процессов перекисного окисления липидов в организме ($r=-0,6638$; $p=0,0001$), которые вызывают качественно обратимое изменение

каталитических свойств её активности.

4. Выявлено, что индикаторами высокого атерогенного потенциала плазмы крови у больных МС являются повышение ХС ЛПНП, триглицеридов, ХС не-ЛПВП, свободных жирных кислот и оксидативный стресс.

5. Обнаружено, что гиперинсулинемия, модулируемая параметрами абдоминального ожирения, имеет патофизиологические взаимосвязи с полом больных и играет прооксидантную роль как у мужчин ($r_{\text{МДА}}=0,3522$; $p=0,0021$), так и у женщин ($r_{\text{МДА}}=0,5031$; $p=0,0001$) в действии инсулина на сосуды. Установлено, что одним из механизмов инсулинорезистентности у больных МС является повышенный уровень антител рецепторов инсулина, вызывающих блокирующий эффект инсулиновых рецепторов.

6. Установлено, что интерлейкин-6 ($r_{\text{ИЛ-6,САД}}=0,4746$; $p=0,0001$; $r_{\text{ИЛ-6,фибр.}}=0,5507$; $p=0,0001$) и вЧС-реактивный белок ($r_{\text{вЧСРБ,САД}}=0,6465$; $p=0,0001$; $r_{\text{вЧСРБ,фибр.}}=0,6716$; $p=0,0001$) являются маркерами кардиоваскулярного риска при МС.

7. Определено, что при МС повышение уровня аутоантител нейтрофилов ANCA свидетельствует о латентной стадии развития дисфункции эндотелия. Установлена взаимосвязь гуморальных маркеров и маркеров воспаления в развитии дисфункции эндотелия ($r_{\text{ЭТ-1,ИЛ-6}}=0,3605$; $p=0,0001$; $r_{\text{SVCAM-1, вЧСРБ}}=0,6384$; $p=0,0001$).

8. Установлено, что при МС повышение уровня ИФР-1 является прогностически неблагоприятным в развитии дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов (ДР – $r=0,7326$; $p=0,0001$; ДН – $r=0,8137$; $p=0,0001$) и ремоделировании сердца с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка ($r=0,5325$; $p=0,0001$).

9. Обнаружено, что повышение уровня аутоантител кардиомиоцитов СОМ-02 свидетельствует о начальной стадии развития дистрофии миокарда и ремоделирования сердца. Установлено, что диастолическая дисфункция левого желудочка характерна для начальной стадии МС с ранним развитием концентрической гипертрофии левого желудочка. Значимыми детерминантами увеличения индекса массы миокарда левого желудочка у больных МС являются систолическое АД ($r=0,4487$; $p=0,0001$) и базальная инсулинемия ($r=0,4701$; $p=0,0001$).

10. На основании полученных данных разработаны индивидуальные подходы к назначению рекомендованных классов препаратов у больных МС в зависимости от особенностей метаболических нарушений: для лечения артериальной гипертонии – комбинированная терапия, включающая блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан) и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин); для лечения ожирения – противoadипозные препараты периферического действия (орлистат); для лечения дислипидемии – статины 4 генерации (розувастатин).

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC
DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

UZBEKOVA NELLY RAFIKOVNA

**NEUROHUMORAL MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF THE
METABOLIC SYNDROME AND WAYS OF THEIR THERAPEUTIC
CORRECTION**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc/Tib3

The doctoral dissertation has been prepared at the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in two languages (Uzbek, Russian) on the website www.tma.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Khujamberdiev Mamazair**
doctor of medical science, professor

Official opponents: **Shela Gorinstein**
doctor of medical science, professor,
The Hebrew University (Israel)

Kayumov Ulugbek Karimovich
doctor of medical science, professor

Hamrayev Abror Asrarovich
doctor of medical science, professor

Leading organization: Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Moscow state medical dental University named A. I. Evdokimov" (Russian Federation)

The defense will take place "____" _____ 2017 at _____ at the meeting of Scientific council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street, 2. Tel./fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under No. ____). Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi street, 2. Tel./fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of dissertation sent out on "____" _____ 2017 y.
(mailing report No. ____ on "____" _____ 2017 y.).

A.G. Gadayev
Chairman of the scientific council
awarding scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

B.H. Shagzatova
Scientific secretary of the scientific council
awarding scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

A.L. Alyavi
Chairman of the academic seminar under the
scientific council awarding scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. According to the World Health Organization (WHO) metabolic syndrome (MS) due to its high prevalence and the high mortality rate is considered a global medical and social problem. According to experts the WHO, the number of MS patients by 2025 may exceed 500 million.

The aim of the research work is to determine the characteristics of neurohumoral mechanisms of heterogeneity of the metabolic syndrome, clinical manifestations of the disease to improve the criteria of early diagnosis and the gradual optimization of ways of therapeutic correction.

The tasks of research: to evaluate the role of adipose tissue and the severity of hormonal disorders (leptin, adiponectin) depending on body weight, the type of fat distribution, install one of the causes leptin resistance mechanism associated with the content of free leptin and its receptor; to evaluate the state of SAS on a level daily excretion of catecholamine (CA): adrenaline (A), noradrenaline (NA), dopamine (DA) and their precursor DOPA and enzyme deamination of biogenic amines, a monoamine oxidase (MAO) in patients with MS and their role in the pathogenesis of MS; to identify the features of lipid disorders, oxidative stress and antioxidant defense in patients with MS, to find out the relationship of metabolic disorders spacecraft and free radical oxidation (LPO) in MS; to detail the features of carbohydrate metabolism and the relationship between basal hyperinsulinemia and hyperglycemia and metabolic parameters in patients with MS, install one of the causes of IR mechanism associated with antibodies to insulin receptors; to identify the features of endothelial dysfunction (ED) vessels associated with humoral markers of inflammation and progression of vascular wall in patients with MS, to determine the role of IGF-1 and ANCA autoantibodies neutrophils in this process; to investigate the features of structural and functional remodeling of the left ventricle (LV) in patients with MS, the role of IGF-1 and autoantibodies cardiomyocytes COM-02 in this process; to evaluate the incidence of clinical manifestation of MS components and the associated diseases, to identify high-risk group of patients with MS; on the basis of the results to develop a program for the early phase of diagnosis and therapeutic way MS correction.

The object of the research work were 400 patients aged 30-70 years (95 patients with hypertension (H), 99 patients with H+obesity, 206 patients with MS).

Scientific novelty of the research work is as follows: justified by the relationship of the basic pathogenic mechanisms of MS associated with secretory activity of adipose tissue, neurohumoral, adrenergic, inflammatory mechanisms, remodeling of blood vessels and the heart and the extent of their participation in the formation and progression of MS; revealed elevated levels of factor free leptin and decreased levels of leptin receptors, which are one of the reasons for the early development of leptin resistance; determined the increased activity of SAS associated with lower levels of MAO, associated with a sharp increase in LPO activity that is qualitatively modifies the catalytic properties of the enzyme; proven to increase the level of antineutrophil autoantibodies ANCA, is a predictor of early stage ED and increased IGF-1 as a marker of the early development of the heart and vascular remodeling; provento the increase of the level of autoantibodies cardiomyocytes COM-02 is a predictor of cardiac remodeling with early development of left

ventricular hypertrophy; pathogenetically grounded approach to the complex therapy of MS with the inclusion in the scheme of treatment of hypertensive, antiadipose and hypolipidemic drugs to optimize the management of patients with MS the presence of hypertension, obesity, dyslipidemia.

The outline of the thesis. On basis of the research conducted on the theme of the doctoral dissertation “Neurohumoral mechanisms of the pathogenesis of the metabolic syndrome and ways of their therapeutic correction” provided the following conclusions:

A comprehensive study of the relationship of secretory activity of adipose tissue, neurohumoral mechanisms, systemic inflammation, endothelial function and cardiac remodeling revealed heterogeneity of pathogenesis of MS. It was established that on the background of one of the mechanisms hyperleptinemia leptin resistance with MS is to increase the ratio of free leptin and a decrease in leptin receptor OB-R. Increasing the ratio of free leptin characterizes latent onset of leptinresistance. It is proved that the activation of hormone-level mediator sympathetic-adrenal system of MS is connected with the intensification of the biosynthesis of CA, especially norepinephrine and epinephrine. On the outside that the decrease in the activity of the keys enzyme of CA deamination monoamine oxidase associated with increased lipid peroxidation in the body, which causes a reversible change in quality of the catalytic properties of its activity. It was found that the indicators of high atherogenic potential of plasma in patients with MS are increasing LDL-C, triglycerides, non-HDL-cholesterol, free fatty acids and oxidative stress.

It found was that hyperinsulinemia, abdominal obesity modulated parameter is the pathophysiological relationship with gender of patients and plays the role as a prooxidant in men and women in the action of insulin on the blood vessels. It is established that one of the mechanisms of insulin resistance in patients with MS is an increased level of insulin receptor antibodies, causing a blocking effect of insulin receptors. It is found that IL-6 and hs C-reactive protein are markers of cardiovascular risk in MS. It is determined that the increase in neutrophil autoantibodies ANCA indicates the latent stage of development of endothelial dysfunction in MS. The interrelation of humoral markers and markers of inflammation in endothelial dysfunction. It was found that increased levels of IGF-1 is a poor prognostic in the development of endothelial dysfunction with vascular remodeling and cardiac remodeling with an increase in the index of left ventricular mass in MS. It is determined that an increase in autoantibodies cardiomyocytes COM-02 shows the initial stage of degeneration of myocardium and cardiac remodeling. It has been established that the left ventricular diastolic dysfunction characteristic of the initial stage of MS and early development of concentric left ventricular hypertrophy. Significant determinants of LVMI increase in patients with metabolic syndrome are systolic blood pressure and basal insulinemia.

On the basis of data developed individual approaches to the appointment of the recommended drugs classes in patients with MS, depending on the characteristics of metabolic disorders: for the treatment of arterial hypertension – combination therapy including ARBII (valsartan) and agonists I₁-imidazoline receptors (moxonidine); for obesity treatment – antiadipose drugs of peripheral action (orlistat); for the treatment of dyslipidemia – statins 4th generation (rosuvastatin).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Узбекова Н.Р. Ожирение и метаболический синдром // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – № 1. – С. 11-17. (14.00.00; № 3).

2. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Современные взгляды на роль цитокинов в развитии метаболического синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №1. – С. 17-22. (14.00.00; № 3).

3. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Варианты клинической манифестации и критерии диагностики метаболического синдрома // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 1-2. – С. 114-117. (14.00.00; № 10).

4. Узбекова Н.Р. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе метаболического синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – № 2. – С. 6-12. (14.00.00; № 3).

5. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Симпатико-адреналовая система – важнейший нейрогуморальный регулятор организма и её роль в патогенезе метаболического синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – № 2. – С. 12-18. (14.00.00; № 3).

6. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Кодирова Г.И., Таштемирова И.М. Инсулиноподобные факторы роста – современные представления об их роли в норме и при метаболическом синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – № 3. – С. 7-11. (14.00.00; № 3).

7. Узбекова Н.Р. К вопросу о роли свободных жирных кислот в формировании инсулинорезистентности и метаболического синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 10-16. (14.00.00; № 3).

8. Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Таджибоева М.И. Взаимосвязь нарушения метаболизма катехоламинов и процессов перекисного окисления липидов у женщин с метаболическим синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – № 5. – С. 38-41. (14.00.00; № 3).

9. Узбекова Н.Р. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 3. – С.23-26. (14.00.00; № 17).

10. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Участие симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунного воспаления в генезе метаболического синдрома // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 3. – С.18-20. (14.00.00; № 17).

11. Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И. Метаболик синдром аниқланган беморларда липидларнинг пероксид оксидланиш жараёни ва катехоламинлар бузилишини баҳолаш // Бюллетень

ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 4. – С. 19-23. (14.00.00; № 17).

12. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Роль инсулинемии в формировании оксидативного стресса у больных метаболическим синдромом // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 2. – С. 28-31. (14.00.00; № 7).

13. Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Тоджибаева М.И., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И. Клинико-морфологические изменения при метаболическом синдроме // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №3. – С. 116-120. (14.00.00; № 7).

14. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Собиров А.А., Китьян С.А. Особенности ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №1. – С. 45-49. (14.00.00; № 8).

15. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Боймирзаев М.И., Китьян С.А., Юльчибоева Г.Ф. К вопросу о диастолической дисфункции левого желудочка при метаболическом синдроме // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 51-53. (14.00.00; № 8).

16. Узбекова Н.Р. Роль адипонектина в развитии клинико-метаболических нарушений при метаболическом синдроме // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №1. – С. 100-103. (14.00.00; № 7).

17. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. Роль свободных жирных кислот, липидно-липопротеиновых нарушений и окислительный стресс при метаболическом синдроме // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №1. – С. 88-92. (14.00.00; № 7).

18. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А. Коррекция повышенной активности жировой ткани и клинико-метаболических нарушений при метаболическом синдроме // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – № 3. – С. 218-222. (14.00.00; № 7).

19. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Собиров А.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х., Китьян С.А. К вопросу о структурно-геометрических изменениях сердца у больных метаболическим синдромом // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №3. – С. 223-228. (14.00.00; № 7).

20. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х., Китьян С.А. К вопросу о влиянии моксонидина на метаболические показатели у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 82-88. (14.00.00; № 15).

21. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Вахабов Б.М., Юлдашева Г.Т., Дусмуратова Д.А. Действие симпатолитической терапии на уровень гормонов жировой ткани, дисфункцию эндотелия у больных с артериальной гипертонией на фоне метаболического синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №3. – С. 108-112. (14.00.00; № 3).

22. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Абдуллаева Д.Х. Роль

секреторной активности жировой ткани в метаболических изменениях у пациентов с метаболическим синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №4. – С. 31-36. (14.00.00; № 3).

23. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Китьян С.А. Роль маркеров инсулинорезистентности и гормонов жировой ткани в индукции фиброгенеза при метаболическом синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – №4. – С. 119-120. (14.00.00; № 3).

24. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Таштемирова И.М. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. – Москва, 2014. – № 3 (107). – С.19-22. (14.00.00; № 125).

25. Uzbekova N.R. Lipid- Lipoprotein and Oxidative Stress Markers in Patients with Metabolic Syndrome // International Journal of Biomedicine. – USA, 2014. – vol. 3. – №1. – P. 19-22. (14.00.00, Global IF 2015 – 0,654).

26. Узбекова Н.Р., Зуфарова К.А., Арипова Т.У., Хегай Т.Р. Роль адипокинов, триглицеридов и свободных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности при метаболическом синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015. – №1. – С. 69-73. (14.00.00; № 3).

27. Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Мамадалиев Ж.М., Юлчибоева Г.Ф. Состояние пуринового обмена и микроальбуминурия у больных метаболическим синдромом // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 66-69. (14.00.00; № 17).

28. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Бабаева Д.П., Усманова Д.Н. Курбанова С.Л. Системный воспалительный процесс – патогенетическая основа развития метаболического синдром // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 507-509. (14.00.00; № 7).

29. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Шамситдинова А.С., Юсупова Н.А., Абидова Н.М., Хабибуллаев Х.Л., Бахрамов С.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка как предиктор ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015. – №3. – С. 177-181. (14.00.00; № 15).

30. Каримов А.А., Хужамбердиев М.А., Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Юлдашева Г.Т. Метаболик синдром аниқланган беморларда қон-томир яллиғланиш реакцияси ва симпато-адренал тизим функционал ҳолатини баҳолаш // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №2. – С. 66-68. (14.00.00; №8).

31. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Юсупова Н.А., Абидова Н.М., Исаков А.Р., Таштемирова И.М., Усманова Д.Н., Китьян С.А. Развитие инсулинорезистентности при метаболическом синдроме, как результат дисрегуляции адипоцитокинов, триглицеридов и свободных жирных кислот // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. – №3. – С. 375-379. (14.00.00; № 7).

32. Uzbekova N.R., Vakhobov B.M., Khuzhamberdiev M.A. The role of

adipokines, triglycerides and free fatty acids in the development of insulin resistance in the presence of metabolic syndrome // European science review. – Austria, 2017. – №3-4. – P.59-62. (14.00.00; №19).

И ёўлим (III часть; II part)

33. Uzbekova N.R., Hushamberdiev M.A. Potential markers of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome // European applied sciences. – Germany, 2013. – vol.1. – №9. – P. 29-32. (Global IF 2013 – 0,356).

34. Uzbekova N.R., Musakhodjaeva D.A. Prooxidative Role of Hyperinsulinemia in Metabolic Syndrome Formation // International Journal of Public Health Science. – Indonezia, 2014. – vol. 3. – №2. – P. 5-8. (Global IF 2013 – 4,138).

35. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Таштемирова И.М., Арутюнова Э.Л., Хужамбердиев М.А. Современные возможности коррекции жирового обмена у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы кардиологии». – Андижан, 2008. – С. 147.

36. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Таштемирова И.М., Юлчибоева Г.Ф., Хужамбердиев М.А. Нарушение пуринового обмена в развитии метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы кардиологии». – Андижан, 2008. – С. 237.

37. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Арутюнова Э.Л., Хужамбердиев М.А. Роль эндотелиальной дисфункции и микроальбинурии у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы кардиологии». – Андижан, 2008. – С. 162.

38. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Хужамбердиев М.А. Концентрация С-реактивного белка и показатели липидного спектра крови у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С.184.

39. Узбекова Н.Р., Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А. Изменение интерлейкина-6 при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 185.

40. Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Арутюнова Э.Л. Диагностические критерии и лечение артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 178.

41. Таштемирова И.М., Дехканов Ш.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Метаболик синдром аниқланган беморларда липидларнинг пероксид оксидланиш жараёни ва симпато-адренал тизим ҳолати // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 178.

42. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А. Изменения провоспалительных цитокинов при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов

диагностики и лечения ССЗ до высоких технологий». – Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2012. – № 1-2. – С. 291-292.

43. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А. Острофазовые реактанты воспаления и показатели липидного спектра крови при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения ССЗ до высоких технологий». – Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №1-2. – С. 292-293.

44. Узбекова Н.Р., Таштемирова И.М., Тешабоев М. Применение небиволола при дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции молодых учёных «Тиббиётнинг долзарб муаммолари». – Ургенч, 2012. – С. 123.

45. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Тешабоев М. Эндотелийзависимая вазодилатация у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции молодых учёных «Тиббиётнинг долзарб муаммолари». – Ургенч, 2012. – С. 132.

46. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Собиров А.А. Роль метаболических нарушений в развитии ремоделирования миокарда у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции с участием стран Содружества «Актуальные вопросы гепатологии». – Андижан, 2012. – С. 614-615.

47. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Собиров А.А. Эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертонией в рамках метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции с участием стран Содружества «Актуальные вопросы гепатологии». – Андижан, 2012. – С. 615-616.

48. Узбекова Н.Р., Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Собиров А.А. Возможности коррекции дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом при применении небиволола // Материалы республиканской конференции с участием стран Содружества «Актуальные вопросы гепатологии». – Андижан, 2012. – С. 613-614.

49. Узбекова Н.Р. Взаимосвязь адипонектина с проявлениями метаболического синдрома // XVIII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Великобритания. Лондон, 2013. – Журнал Аллергология и иммунология. – Москва, 2013. – Т.14. – № 2. – С.140.

50. Узбекова Н.Р. К вопросу о применении моксонидина у больных артериальной гипертонией при метаболическом синдроме // XVIII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. – Великобритания. Лондон, 2013. – Журнал Аллергология и иммунология. – Москва, 2013. – Т.14. – № 2. – С. 141.

51. Узбекова Н.Р. Роль цитокинов в дисфункции эндотелия у больных метаболическим синдромом // Объединенный иммунологический форум. – Россия. Нижний Новгород, 2013. – Российский иммунологический журнал. – Москва, 2013. – Т. 7 (16). – № 2. – С. 268.

52. Uzbekova N.R., Hushamberdiev M.A. Some Characteristics of Immune

System in Patients with Metabolic Syndrome // 2nd WAO International Scientific Conference Abstracts. – New Dely, 2013. – World Allergy Organization Journal. – India, 2013. – № 6 (Suppl. 1). – P. 187.

53. Uzbekova N.R., Musakhodjaeva D.A., Hushamberdiev M.A. To Question of Some Characteristics of Immune System in Patients with Metabolic Syndrome // Federation of Clinical Immunology Societies. 13-th Annual Meeting. – Boston. Massachusetts. USA, 2013. – S.18. – P. 115.

54. Узбекова Н.Р. Комплексное лечение больных метаболическим синдромом с применением антицитокиновой терапии // Материалы республиканской конференции молодых учёных и одарённых студентов. – Андижан, 2013. – С. 333-334.

55. Uzbekova N.R. The role of adiponectine with metabolic syndrome // Материалы республиканской конференции молодых учёных и одарённых студентов. – Андижан, 2013. – С. 334.

56. Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Таштемирова И.М., Усманова Д.Н., Собиров А.А. Состояние провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». – Ташкент, 2013. – С. 42-43.

57. Узбекова Н.Р. Показатели липидного спектра крови и хроническое неспецифическое воспаление у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». – Ташкент, 2013. – С. 105.

58. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р. Роль симпатико-адреналовой системы и провоспалительных цитокинов в развитии метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». – Ташкент, 2013. – С.115-116.

59. Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И. Диагностические критерии и лечение артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». – Ташкент, 2013. – С.116.

60. Узбекова Н.Р. Влияние дисфункции эндотелия на синтез цитокинов у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Женщина в науке и образовании». – Ташкент, 2013. – С. 211-212.

61. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Таштемирова И.М., Кодирова Г.И. Антицитокиновая терапия в лечении больных метаболическим синдромом // VI Съезд терапевтов Узбекистана. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 264.

62. Узбекова Н.Р. Взаимоотношения между инсулинорезистентностью и оксидативным стрессом при метаболическом синдроме // VI съезд терапевтов Узбекистана. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 264-265.

63. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Рахмонов А.

Взаимосвязь хронического неспецифического воспаления и липидов крови у больных метаболическим синдромом // VI съезд терапевтов Узбекистана. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 265.

64. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Таштемирова И.М., Китьян С.А. Роль адипонектина, лептина и маркеров инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома // VI съезд терапевтов Узбекистана. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. – № 4. – С. 270.

65. Таштемирова И. М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Хасанов Б., Каримов А.А. Метаболический синдром. Диагностика и подходы к лечению // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Андижан, 2013. – С. 803.

66. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Кодирова Г.И., Таштемирова И.М. Взаимосвязь инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и оксидативных нарушений при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Андижан, 2013. – С. 301.

67. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Юльчибоева Г.Ф. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и симпатико-адреналовой системы в развитии метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Андижан, 2013. – С. 825.

68. Узбекова Н.Р., Собиров А.А., Китьян С.А. Влияние метаболических нарушений на ремоделирование миокарда при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Андижан, 2013. – С. 826.

69. Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Таштемирова И.М., Кодирова Г.И. Особенности хронического неспецифического воспаления миокарда при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Актуальные проблемы гастроэнтерологии». – Андижан, 2013. – С. 756.

70. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Мусаходжаева Д.А. Взаимосвязь и взаимовлияние симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунного воспаления при метаболическом синдроме // Материалы IX Всемирного Конгресса по иммунопатологии и респираторной аллергии, IX съезд аллергологов и иммунологов СНГ. – Журнал Аллергология и иммунология. – Москва, 2014. – Т. 15. – №3. – С. 213-214.

71. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Юльчибоева Г.Ф. Влияние агонистов имидазолиновых рецепторов на метаболические показатели у больных артериальной гипертонией в рамках метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения». – Ташкент, 2014. – С. 162-163.

72. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х. Индикаторы атерогенного потенциала плазмы крови у пациентов с метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения». – Ташкент, 2014. – С. 163-164.

73. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Таштемирова И.М., Кодирова Г.И. Значение секреторной активности жировой ткани в развитии метаболических изменений при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения». – Ташкент, 2014. – С. 176-177.

74. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Китьян С.А. К вопросу о единстве механизмов органного поражения при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения».- Ташкент, 2014. – С. 177-178.

75. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х. Маркеры неспецифического воспаления, антиокислительного стресса и свободные жирные кислоты у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов». – Андижан, 2014. – С. 345-346.

76. Uzbekova N.R. The levels of adiponektine and his interconnection with clinical-metabolical manifestations of metabolic syndrome // Материалы республиканской конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов». – Андижан, 2014. – С. 344-345.

77. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х. Роль адипонектина, лептина и маркеров инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома // Материалы республиканской конференции с международным участием «Кардиология: 10 лет реальных реформ». – Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2014. – № 1-2. – С. 346-347.

78. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Таштемирова И.М., Кодирова Г.И., Юльчибоева Г.Ф. Свободные жирные кислоты и маркеры окислительного стресса при метаболическом синдроме // Материалы республиканской конференции с международным участием «Кардиология: 10 лет реальных реформ». – Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №1-2. – С. 347.

79. Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х., Китьян С.А. Изменения липидно-липопротеиновых биомаркеров у пациентов с метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции с международным участием «Кардиология: 10 лет реальных реформ». – Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2014. – № 1-2. – С. 360-361.

80. Максумжанова З., Худайбердиев Ж., Хамидов Д., Узбекова Н.Р. Маркеры окислительного и антиокислительного стресса у больных метаболическим синдромом // Материалы конференции молодых учёных «Современные проблемы медицины». – Андижан, 2014. – С. 145-145.

81. Хамидов Д., Худайбердиев Ж., Максумжанова З., Узбекова Н.Р. Состояние провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме // Материалы конференции молодых учёных «Современные проблемы медицины». – Андижан, 2014. – С. 315-316.

82. Худайбердиев Ж., Максумжанова З., Хамидов Д., Узбекова Н.Р. К вопросу о нарушениях липидно-липопротеиновых биомаркеров у пациентов с метаболическим синдромом // Материалы конференции молодых учёных

«Современные проблемы медицины». – Андижан, 2014. – С. 356.

83. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н., Абдуллаева Д.Х., Китьян С.А. Содержание триглицеридов и липопротеиновых маркеров у пациентов с метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Профилактическая медицина». – Андижан, 2014. – С. 128.

84. Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. К вопросу о применении орлистата при повышенной секреторной активности жировой ткани у больных метаболическим синдромом // Материалы республиканской конференции «Профилактическая медицина». – Андижан, 2014. – С. 128-129.

85. Ахмаджанова Д., Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Вахобов Б.М. Метаболик синдром ва стабил стенокардия ФСП аникланган беморларда ортиқча тана вазни ва липидлар спектри узгаришлари // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: вчера и сегодня». – Андижан, 2015. – С. 64-65.

86. Ибрагимова М.Р., Таштемирова И.М., Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Кодирова Г.И., Юлдашева Г.Т., Латипова К.Ю. Метаболик синдромнинг аёллар ўртасида тарқалиши // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: вчера и сегодня». – Андижан, 2015. – С. 142-143.

87. Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Тоджибоева М.И., Вахобов Б.М., Усманова Д.Н. Метаболический синдром – «болезнь цивилизации» // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: вчера и сегодня». – Андижан, 2015. – С.198-199.

88. Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Усманова Д.Н., Дусмуратова Д.А., Юлдашева Г.Т., Боймирзаев М.И. К вопросу об изучении нарушений липидного обмена у больных артериальной гипертонией с наличием и отсутствием метаболического синдрома // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра». – Андижан. 2016. – С. 211-212.

89. Хужамбердиев М.А., Таштемирова И.М., Узбекова Н.Р., Тоджибоева М.И., Вахобов Б.М., Усманова Д.Н. Установление маркеров предрасположенности к метаболическому синдрому у лиц с нормальными значениями индекса массы тела // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра». – Андижан, 2016. – С. 258-259.

90. Юсупова Н.А., Абидова Н.М., Тоджибоева М.И., Вахобов Б.М., Китьян С.А. Взаимосвязь клиничко-метаболических нарушений и развитие ремоделирования миокарда у пациентов с метаболическим синдромом // Материалы республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра». – Андижан, 2016. – С. 284-285.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журналида таҳрирдан ўтказилди
(30.06.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 07.2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № 129.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.