

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

МУХАМЕДОВА НУРХОН ХАЛИМОВНА

АЁЛЛАРДА МЕНОПАУЗАДАН ОЛДИНГИ ВА КЕЙИНГИ ДАВРИДА
МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИ ТАШХИСЛАШГА
ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАНГАН ЁНДАШУВ

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Мухамедова Нурхон Халимовна

Аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврида метаболик синдромни таъхислашга дифференциалланган ёндашув.....

3

Мухамедова Нурхон Халимовна

Дифференцированный подход к диагностике метаболического синдрома у женщин в пре – и постменопаузальном периоде.....

24

Mukhamedova Nukhan Halimovna

Differentiated approach to the diagnosis of metabolic syndrome in women in pre and postmenopausal period.....

46

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

52

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1. DSc/Tib103 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифанинг [www. tma.uz](http://www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyounet.uz) манзилига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Хаджиметов Абдугафур Ахатович
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Арипов Абдумалик Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич (Қозоғистон)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Султанов Саидазим Носирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Россия тиббиёт узлуксиз касбий таълим академияси (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 шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871), 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали)

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109. Тошкент шаҳри 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. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (БЖССТ) маълумотларига кўра, метаболик синдром (МС) касаллиги ўзининг кенг тарқалганлиги ва ўлим даражасининг юқорилиги билан глобал тиббий-ижтимоий муаммо ҳисобланади. Бугунги кунда ортиқча семизликнинг тарқалиши, айниқса, иқтисодий ривожланган мамлакатларда эпидемия тусини олмоқда. «Халқаро абдоминал семизликни баҳолаш куни» тадқиқотларининг маълумотлари 18 ёшдан 60 ёшгача бўлган 168000 аҳолининг 24% эркак, 27% аёлида семизлик (ИМТ>30), 40% эркак, 30% аёлида ортиқча тана вазни (25>ИМТ<30) мавжудлигини кўрсатади. Аналитикларнинг тахминига кўра, 2025 йилга келиб жаҳонда семизлик билан оғриган беморлар сони икки марта кўпайиб, 40% эркак ва 50% аёл мазкур касалликка дучор бўлади¹.

Жаҳон миқёсида метаболик синдромнинг клиник компонентларида 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-томирлар ремоделланиш жараёнининг инсулинемиянинг прооксидант аҳамияти билан ўзаро боғлиқлигини аниқлашга йўналтирилган комплекс изланишларни олиб бориш, шунингдек, метаболик синдром оқибатида юзага келадиган ўзгаришларни босқичли эрта ташхисот мезонларини такомиллаштириш бугунги кунда долзарб масалалардан биридир.

Мустақилликнинг дастлабки кунларидан мамлакатимизда, аҳолига тубдан янги, сифатли тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил қилиш бўйича аниқ мақсадли тадбирлар амалга оширилди, соғлиқни сақлашда самарадор моделлар татбиқ этилиб, ижобий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида клиник-лаборатор ва функционал ташхислаш тизими ҳам юқори даражага кўтарилди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд. Улар орасида аёллардаги менопауза даврда метаболик синдром касалликларини келиб чиқиши ва эрта аниқлашга янгича ёндашувлар ва профилактикасини амалга ошириш муҳимдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси²да «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш» белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳ-

¹Консенсус: Россия Федерацияси метаболик синдроми тарифи, диагностик мезонлари, асосий олдини олиш ва даволаш Россия экспертлари //Consilium Medicum, 2015.- т12. - № 5. – С.5-11.

²2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

камлаш ва ортиқча тана вазни ва семириш ҳоллари кўпайишининг олдини олиш, айниқса беморларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси»да, 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги, 2017 йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи².

Аёлларда менопауза давридаги МС асоратларини эрта ташхислаш натижаларининг саморадорлигини оширишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, Cardiovascular Research Center (АҚШ); World Heart Federation (Швейцария); International Association for the Study of Obesity (Италия); International Diabetic Federation (Бельгия); UKP Rospective Diabetes Study Group (Буюк Британия); Cardiovascular Institute (Франция); Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш мажмуаси, Федерал эндокринология илмий маркази (Россия Федерацияси); Республика ихтисослаштирилган Акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

МСни эрта ташхислашга доир жаҳонда олиб борилиши тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: метаболик синдром патогенезининг бирламчи бўғини абдоминал семизлик (АС), инсулинрезистентлик (ИР) кўрсаткичларнинг 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; МС ривожланиши ва авж нуктасига етишида эндотелий дисфункцияси маркерларининг, аҳамияти асосланган (American College of Cardiology, АҚШ); МСни эрта ташхислаш дара-

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи <http://heart.org>, <http://www.world-heart-federation.org>, <http://university of california>, <http://www.sio-obesita.org>, <http://www.idf.org>, <http://smr.krasdmu.ru> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

жасининг фақат 22-25% ҳолатда МС клиник белгиларини ўз вақтида аниқлаш мумкинлиги очиб берилган (National Heart, Lung and Blood Institute, АҚШ); хасталикни башоратлаш ва оғирлик даражасини белгиловчи ассоциаланган касалликлар аниқланган (American Heart Association, АҚШ; World Heart Federation, Швейцария).

Дунёда аёлларда менопауза давридаги МСни эрта ташҳислаш ва даволашни оптималлаштириш муаммоларини очиб бериш бўйича қатор, жумладан, куйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: лептин ва инсулинрезистентлик адренергик дисбалансини аниқлаш; эндотелий дисфункцияси ремоделланишининг эрта ташҳислаш усулларини аниқлашни такомиллаштириш; аёлларда менопауза давридаги МСни бартараф қилишга қаратилган ёғ тўқимаси гормонлари меъёрий хусусиятларини аниқлаш; МСли аёлларда менопаузадан олдин ва кейинги давридаги асоратларни эрта ташҳислашнинг юқори самарали усулларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Америкалик олим ва терапевт G. Reaven X синдроми тавсифланган сўнгги 28 йил давомида МС касаллиги фаол ўрганилмоқда. Жумладан, жаҳоннинг (Abe A. et al., 2010; Albert K. G., Eckel, Grundy S. M. et al., 2009; Santoro, 2012) каби ушбу муаммога бағишланган илмий изланишларида МСнинг патогенези ва ташҳисланиши борасидаги маълумотларнинг кўп ҳолларда бири иккинчисига зид бўлганлигича қолаётганлиги, касалликнинг янгидан-янги манбалари аниқланаётганлиги қайд этилган. Мазкур муаммолар МС асосий компонентларининг шаклланиш механизмлари тўлиқ аниқланмагани, қолаверса, касалликнинг эрта босқичларида ташҳислаш имконининг мураккаблиги билан ҳам боғлиқ ҳисобланади (Mottilo S., et al., 2010; Chubenko E.A., 2009; Бокарев И. Н., 2014).

Ababasi F., Strasser B., 2013; Дедов И., Шестакова М. В., 2014; Мамедов М. Н., 2011; Қаюмов У.Қ., 2012; Қурбонов Р.Д., ва ҳаммуаллифлар, (2012) ва бошқаларнинг фикрича, МС ривожланиши бирламчи бўғинининг патогенези тўлиқ аниқланмаган. МС ривожланишида нейрогуморал омиллар (Abel E. D., 2012), ўзига хос бўлмаган яллиғланиш ва у билан боғлиқ метаболик ва структур вазифа бузилишлари ҳамда комплекс даволаш таъсирида бу жараёнларнинг қай даражада қайта тикланиши каби муаммоларни янгитдан кўриб чиқишни тақозо этади (Safar M. E., 2013; Landsberg L., 2013).

Метаболик синдромни эрта ташҳислаш ва башоратлашнинг асосий мезонларини такомиллаштирилмаган инсулинрезистентлик шароитида МСга олиб келувчи адреналин дисбаланси симпато-адренал тизимининг сурункали гиперфаоллигига олиб келувчи патогенетик аспекти етарлича асосланмаган, юрак ва қон-томир ремоделланишининг сабаблари очиб берилмаган (Straznicki N. E., 2013).

Республикамизда МС муаммолари бўйича У.Қ. Қаюмовнинг (2012) таъкидлашича, Ўзбекистон акушер-гинеколог ва терапевтларининг асосий вазифаларидан бири МСнинг асосий компонентлари, унга боғлиқ касалликларда ўлим ҳолатларини камайтириш бўлиб, бунда, айниқса, менопауза давридаги аёлларда метаболик гормонал бузилишлар кўп кузатилган. Шундай экан, МСнинг патогенез хусусиятларини эътиборга олиб, касалликнинг

олдини олиш ва даволашнинг оптималлаштирилган режаларини ишлаб чиқиш долзарб илмий–амалий аҳамиятга эга ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг «Асосий касалликларни ташхислаш ва даволаш, олдини олишнинг янги рационал усулларини излаш» (2011-2014 йй.) илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аёлларнинг олдинги ва кейинги менопауза даврида организмидаги метаболик бузилишларнинг механизмларини аниқлаш орқали босқичма-босқич эрта ташхислаш усулини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

метаболик синдром (МС) билан асоцирланган менопаузадан олдинги ва кейинги даврдаги аёлларда антропометрик кўрсаткичларни аниқлаш;

метаболик синдром билан асоцирланган менопауза давридаги аёлларда гиперурикемия хусусиятларини баҳолаш;

углевод алмашинуви, қондаги липидлар ва липидташувчи тизим динамикасини аниқлаш;

метаболик синдромли аёлларда менопауза давридаги қон плазмаси ва аралаш сўлак таркибидаги эстрадиол миқдори кўрсаткичларининг ўзига хослигини аниқлаш;

аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда холестатик синдромнинг ривожланиш хавфини баҳолаш;

ёғ тўқимаси гормонлари (лептин, адипонектин ва резистин) кўрсаткичларининг ўзгариш динамикасини аниқлаш;

метаболик синдромли аёлларнинг менопауза давридаги эндотелий дисфункцияси маркерлари ва гемостаз тизими кўрсаткичларининг башоратлаш аҳамиятини баҳолаш;

метаболик синдром билан асоцирланган менопауза давридаги аёлларда метаболик бузилишларни босқичма-босқич эрта ташхислашни кенг маълумотли лаборатор маркерларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида менопаузадан олдинги ва кейинги даврда метаболик синдроми бор 40-65 ёш оралиғидаги 128 нафар аёл ҳамда таққослаш ёшидаги (назорат гуруҳи) МСсиз 40 нафар аёл олинган.

Тадқиқотнинг предмети менопаузадан олдин ва кейинги даврда метаболик синдроми бор аёлларнинг қон ва сўлаги комплекс таҳлил материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотини амалга оширишда клиник, биокимёвий, иммунофермент, гематологик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

менопауза давридаги аёлларда артериал гипертензиянинг ривожланишини башоратлашда томирлар эндотелий хужайралари функционал ўзгаришлари ва адгезив оқсиллар миқдорининг ортиши аниқланган;

антропометрик кўрсаткичлар билан қондаги лептин ва сўлакдаги эстра-

диол миқдорини аниқлаш орқали менопауза давридаги аёлларда семизликни башоратлаш тизими такомиллаштирилган;

аёлларда менопаузадан олдинги асоратлар ва салбий белгилар менопаузадан кейинги даврларда кучлироқ намоён бўлиши аниқланган;

менопауза давридаги аёлларда гемостаз тизимнинг томир-тромбоцитар бўғини, холестатик синдром ва тромбогеморрагик асоратлар ривожланиши орасида узвий алоқа мавжудлиги аниқланган;

менопауза давридаги аёлларда метаболик синдромни белгиларни прогностлашнинг эрта ёндашув механизми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

метаболик синдром билан асоцирланган менопаузадан олдин ва кейинги давридаги аёлларда скрининг ва комплекс текширувларни эътиборга олган ҳолда метаболик бузилишларни босқичма-босқич эрта ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

мазкур тадқиқот натижалари менопаузадан кейинги даврда метаболик синдром мавжуд аёлларда томирлар деворидаги яллиғланиш маркерлари, липид, углевод алмашинуви ўзгаришлари динамикаси ҳақидаги мавжуд тасавурларни чуқурлашиши таъминланган;

беморларни кейинги юритиш тактикаси учун қондаги эндотелин-1, гомоестин ва десквамацияланган эндотелиоцитлар концентрациясининг ташхисий аҳамияти аниқланган;

эндотелиал дисфункция, ёғ тўқимаси гормонлари кўрсаткичларини аниқлаш организмнинг турли тизимларидаги асоратларини ривожланишдаги хавф гуруҳларини аниқлаш учун қўшимча ахборот бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи объектив клиник, биокимёвий, иммунофермент, иммунологик, функционал усуллар ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган ҳулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврида метаболик синдромни ташхислаш ва патогенезининг гетерогенлигини аниқлаш республикада келажакда, чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Менопаузадан олдинги ва кейинги даврида томирлар деворидаги яллиғланиш маркерлари, липид, углевод алмашинуви ўзгаришлари, қондаги эндотелин-1, гомоестин ва десквамацияланган эндотелиоцитлар концентрацияси динамикаси гемостаз тизимининг томир-тромбоцитар бўғини ва гепатобилиар тизим фаолияти ҳақидаги илмий тасавурларни тўлдиради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти менопаузадан кейинги давридаги аёлларда метаболик бузилишларни ташхислашни патогенетик жиҳатдан асосланган чора-тадбирларини такомиллаштириш имконини ярат-

ган ҳамда менопауза давридаги аёлларни босқичма-босқич текширув алгоритми ишлаб чиқилган. Менопауза давридаги аёлларни ташҳислаш ва даволаш бўйича алоҳида натижалар шифокорлар учун қўлланилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдром патогенезининг нейрогуморал механизми ва терапевтик усуллари бўйича олинган илмий натижалари асосида:

«Фертил ва менопаузадан кейинги даврда аёллардаги метаболик синдромни дифференциал ташҳислаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги томонидан ихтиро патенти олинган (№IAP 20150226). Ушбу усул фертил ва менопаузадан кейинги даврда аёллардаги метаболик синдромни дифференциал ташҳислашда молекуляр биомаркерлар, инсулин резистентлик, гипергомоцистеинемия, углевод-липид алмашинувининг бузилишидаги ўзгаришлар аниқлаш ва ташҳислаш имконини берган;

аёлларда менопаузадан олдин ва кейинги даврда метаболик синдромни клиник-ташҳислаш мақсадида «Гемостаз тизими» услубий қўлланмаси ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 16 февралдаги №8н-п/405-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма аёлларда менопауза даврида ДВС синдром ривожланишини эрта аниқлаш чора-тадбирларини такомиллаштириш имконини берган;

«Метаболик синдром билан фертил ёшидаги аёлларда эндотелиал функция бузилишини ташҳислаш» услубий қўлланмаси ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 16 февралдаги №8н-п/405-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма аёлларда менопауза даврида эндотелий фаолиятининг бузилиши натижасида юзага келадиган ўзгаришларни эрта аниқлаш ва ташҳислаш имконини берган;

аёлларда менопаузадан олдин ва кейинги даврда метаболик синдромни дифференциал ташҳислаш ва унга янгича ёндашув асосида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси 2-3-клиникалари, Тошкент давлат стоматология институти клиникалари клиник-ташҳисот лабораториялари амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 30 январдаги №8н-д/3-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврда метаболик синдромни ташҳислаш ва даволаш тактикасини белгилаш орқали, беморларнинг шифохонада даволаш муддатини 70,1% камайтириши ва уларнинг ҳаёт сифати даражасини яхшиланиш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 7 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иши чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий

илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этади.

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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдром ва унинг аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда кузатилиши борасидаги қарашлар»** деб номланган биринчи бобида мавжуд тадқиқотлар натижаларининг таҳлили, аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда МСнинг этиопатогенези, клиник кечиши, ташхисланиши, хорижий ва маҳаллий адабиётлар шарҳи батафсил ёритилган. МС аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда МС семизлик ва инсулинга резистентликнинг ривожланиш предикторлари, менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда аёлларда МСни ташхислашнинг замонавий усулларига бағишланган тадқиқотларнинг натижалари тизимлаштирилган, касалликнинг ҳал қилинмаган ёки аниқлаштирилиши тақозо қилинадиган жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдром ва унинг аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда клиник-функционал ташхислаш усуллари ва материаллари»** деб номланган иккинчи бобида қўлланилган материал ва тадқиқот олиб бориш услублари, фойдаланилган усуллар, шунингдек олинган маълумотлари қайта ишларда қўлланилган статистик усуллари келтирилган.

Иш МС билан 128 нафар аёлни тадқиқот натижаларига асосланган. Мазкур аёллар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ менопаузадан олдинги даврдаги 40 нафар (37,0%) аёллар, 2-гуруҳ менопаузадан кейинги даврдаги 48 нафар (44,4%) аёл ва назорат гуруҳи сифатидда МСсиз, соғлом таққослаш ёшидаги 40 нафар аёл ташкил этади. Беморлар 40 ёшдан 65 ёшгача (текширилган аёлларнинг ўртача ёши— $54,4 \pm 9,1$). Тадқиқот Тошкент тиббиёт академиясининг 2-3-клиникаларида эндокринолог ҳамда акушер-гинекологлар билан биргаликда ўрганилган.

Текширувлар беморларнинг шикоятлари, анамнез йиғиш ва ЭКГ текширув натижалари асосида олиб борилган. Қон зардобидидаги умумий холестерин (ХС), ЗЮЛП ХС, ЗПЛП ХС, ЗЖПЛП ХС, гликирланган

гемоглобин ва сийдик кислотаси миқдорини аниқлашни қамраб олувчи қоннинг биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш «В-300 «SINNOWA» деб номланган Хитой фирмасининг биокимёвий анализаторида амалга оширилган, атерогенлик коэффициенти эса ҳисоблаш йўли билан аниқланган. Гормонал фон ва айнан инсулин, лептин ҳамда эстрадиолнинг миқдори «MINDRAY MR-96A» (Human) анализатори ёрдамида ўрганилган.

Менопауза даврида МСли аёлларнинг ҳолатини баҳолаш мақсадида клиник, антропометрик ва лаборатор кўрсаткичлар ўрганилди. Антропометрия биоимпедансометрия (БИА) усулида амалга оширилган бўлиб, унда тана вазни (ТВ), бўй узунлиги, бел (БА) ва сон айланаси (СА) ўлчанди. Тана вазни ҳамда бел ва сон айланаси индекси ҳисобланган.

Тадқиқот гуруҳига киритиш мезонлари қуйидагича:

1. МС мавжудлигини ташҳислаш мезонлари 2009 йилда Америка Юрак, Ўпка ва Қон Миллий Институти, Америка Юрак Ассоциацияси, Жаҳон Юрак Федерацияси, Халқаро Артеросклероз Жамияти, Халқаро Диабет Федерацияси ва бошқа семизликни ўрганувчи халқаро жамиятлар томонидан таклиф этилган. Шунга кўра, қуйида келтирилган бешта белгидан ҳар қандай учтаси мавжуд бўлган ҳолатда МС ташҳиси қўйилиши мумкин: гипертриглицеридемия (≥ 150 мг/дл ёки 1,7 ммоль/л) ёки тегишли даво ўтказилгандаги ТГнинг меъёрий кўрсаткичи; гипоальфахолестеринемия (< 50 мг/дл ёки 1,3 ммоль/л) ёки тегишли даво ўтказилгандаги ЗЮЛПнинг меъёрий кўрсаткичи; НТГ ёки БЖССТ мезонлари бўйича 2 тип қандли диабет; абдоминал-висцерал семизлик (Европа ирқига мансуб аёллар БА >80 см); АГ (АД $>130/85$ мм сим.уст. ёки гипотензив терапия).

2. Қуйидаги мезонлар бўйича ташҳисланган менопауза олди даврининг мавжудлиги: охирги ҳайздан кейинги муддатнинг 12 ойдан кўп бўлмаслиги; мунтазам ҳайз циклида климактерик синдромнинг ≥ 2 кўринишининг мавжудлиги.

Истисно ҳолат мезонлари:

оғир соматик касалликлар: буйрак, жигар, юрак ва нафас етишмовчилиги; анамнез йиғиш давомида аниқланган касалликлар: инсульт, инфаркт, онкологик касалликларнинг мавжудлиги, БЖССТ мезонлари бўйича 2 тур қандли диабетнинг субкомпенсирланган ва декомпенсирланган кечиши, аввал 2 тур ҚДнинг микротомир асоратлари ташҳисланган беморлар, қалқон-симон без фаолиятининг бузилиши, бирламчи оилавий гиперхолестеринемия, симптоматик артериал-гипертензиялар, чекиш ва спиртли ичимликларни истеъмол қилиш.

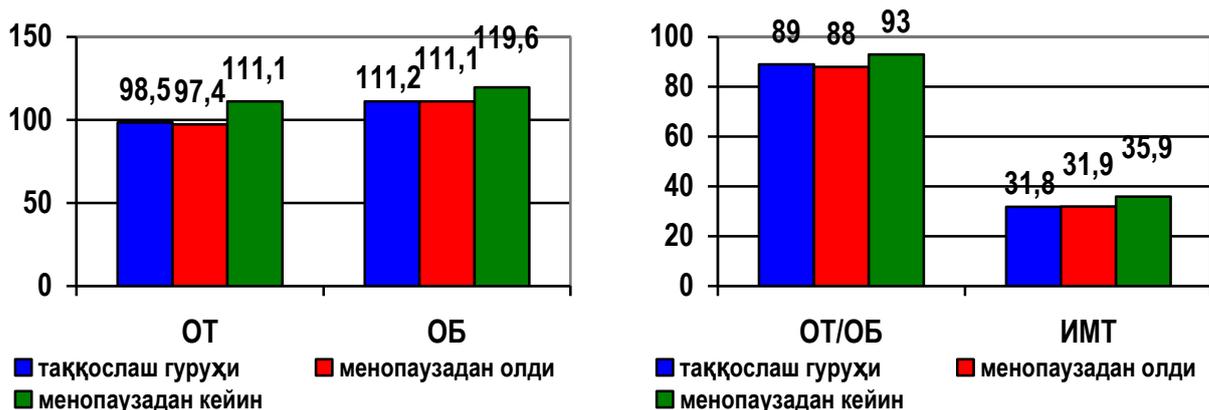
Диссертациянинг «МСли аёлларда менопауза олди ва кейинги даврида биокимёвий ва гематологик лаборатор кўрсаткичларнинг ташҳисий аҳамияти» деб номланган учинчи ва тўртинчи бобларида текширилган беморларнинг клиник-лаборатор тавсифи келтирилган.

Текширилган аёллар гуруҳларида ёш кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқлар аниқланди, менопаузадан олдинги даврдаги аёллар менопаузадан кейинги даврдаги аёлларга нисбатан анча ёш. Менопауза олди даври бу – тухумдон функцияларининг пасайиши бошланганидан менопаузагача бўлган

давр. Менопауза олди даври ўртача 45 ёшдан бошланади. Эндокринологик жихатдан мазкур давр тухумдон гормонал функциясининг пасайиши билан тавсифланади. Ҳайзнинг бир ҳафтадан бир неча ойгача тўхташи билан алмашинувчи мунтазам цикллار ушбу ҳолатнинг клиник ифодаси ҳисобланади. Менопауза олди даврнинг давомийлиги – ўртача 5 йилдан 10 йилгача. Менопаузадан кейинги давр менопаузадан сўнг бошланиб, аёлнинг ўлимигача давом этади. Мазкур фаза менопаузадан то тухумдон функцияларининг деярли тўлиқ тўхтагунича, яъни эстрогенлар миқдори кескин пасайгунга қадар давом этади.

Тадқиқотга киритилган барча беморларда метаболик синдромни шакллантирувчи касаллик ва бузилишлар комплекси мавжуд эканлиги кузатилди. Текширилганларнинг ярмидан кўпиди, яъни 58,0% ҳолатда МСнинг барча беш таркибий қисми (семизлик, қандли диабет, артериал гипертензия, дислипидемия, микроальбуминурия), 28% ҳолатда 4 та белги ва 14% ҳолатда 3 та белги комбинациялари қайд этилди.

Антропометрик текширувда БА(см), СА(см), уларнинг нисбати (БА/СА) ҳамда тана вазни индекси (ТВИ) баҳоланди.



1-расм. МСли аёлларнинг менопаузадан олди ва кейинги даври антропометрик кўрсаткичлари

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда бел ҳажми 12,8%, сон ҳажми 8,4 см га катталашди, менопауза олди даврида у ёки бу томонга сезиларли ўзгаришлар қайд этилмади. Бел ҳажмининг сон ҳажмига нисбати ҳам ўртача 4,5% ошди. Менопаузадан кейинги даврда бел ва сон ҳажмининг ошиши менопауза даврига нисбатан тана вазни индексининг 12,9%га ошиши билан кечади, менопауза олди даврида эса кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 0,5% гача юқори бўлди (1-расм). Демак, менопауза даврида аёл организмдаги гормонал ўзгаришлар антропометрик кўрсаткичларда ўз аксини топиб, улар менопаузадан кейинги даврда кучлироқ ривожланди.

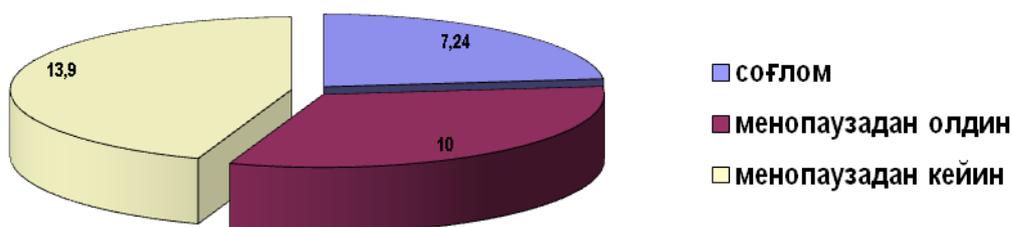
Менопауза даврида аёллардаги асосий компонентлар (семизлик, дислипидемия, углевод алмашинувининг бузилиши) таҳлили менопаузадан олдин ва кейинги даврларда ўрганилаётган барча моддалар алмашинуви жараёнларининг сезиларли ўзгаришини кўрсатди. МСли аёлларда семизлик даражаси

менопаузадан олдинги даврда 4,5 марта, менопаузадан кейинги даврда 5,8 марта ошади. Дислипидемия ҳолати таққослаш гуруҳига нисбатан менопаузадан олдин 12,0 марта, менопаузадан кейинги даврда эса 16,7 марта ошди. Ўхшаш тенденция углевод алмашинувининг бузилишига тааллуқли бўлиб, бунда менопаузадан олдинги даврда мазкур кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 3,6 марта, менопаузадан кейинги даврда бўлса 8,5 марта юқорилиги аниқланди.

Олинган натижалар таҳлили менопаузадан кейинги даврда ортиқча тана вазни кўп кузатилигини кўрсатди: менопаузадан кейинги даврда II даражали семизлик, менопаузадан олдинги даврда I даражали семизлик энг кўп учради ва кейинчалик II ва III даражали семизликка нисбатан кескин камайди. Ўхшаш динамика таққослаш гуруҳида ҳам қайд этилди.

Менопаузадан кейинги даврдаги беморларга нисбатан менопаузадан кейинги даврда мос равишда 27,9%га қарши 16,3% ($P < 0,05$) ва 25,0%га қарши 12,6% ($P < 0,05$). Ортиқча тана вазни ва семизликнинг энг паст даражаси кўпроқ менопаузадан кейинги даврдаги МСли аёлларда учради: беш таркибий қисмдан иборат МСли асосий гуруҳ аёлларига нисбатан мос равишда 6,2%га қарши 27,9% ҳолатда ($P < 0,05$) ва 30,9%га қарши 43,2% ҳолатда ($P < 0,05$). Ўхшаш маълумотлар менопаузадан олдинги давр аёллар гуруҳида таҳлил қилинганда, унинг таркибида АГ мавжудлигидан қатъи назар, аҳамиятли фарқлар қайд этилмади.

С-реактив оксил миқдори баҳоланганда барча гуруҳларда мазкур кўрсаткичнинг референс қийматларга нисбатан юқорилиги қайд этилди. Аҳамиятли фарқлар фақатгина менопаузадан кейинги ва таққослаш гуруҳидаги аёллар гуруҳида аниқланди: $13,9 \pm 2,2$ мг/мл ва $7,24 \pm 2,2$ мг/мл ($P < 0,05$). Олинган маълумотлар менопаузадан кейинги даврда аёлларда СРО миқдорининг ошиши МС билан боғлиқ эканлигидан далолат берди (2-расм).



2-расм. МСли аёлларнинг менопаузадан олдинги ва кейинги давр биокимёвий кўрсаткичи (СРО, мг/мл)

МСли аёлларнинг менопауза даврида, биринчи навбатда, асосий биокимёвий кўрсаткичлар сифатида сийдик кислотасининг миқдор кўрсаткичига эътибор берилган. Ҳар иккала гуруҳ беморларида сийдик кислотасининг

миқдорий кўрсаткичларида аҳамиятли фарқлар мавжудлиги аниқланди: мос равишда $317,6 \pm 14,20$ мкмоль/л ва $359,9 \pm 15,20$ мкмоль/л ($P < 0,05$).

Қондаги глюкоза концентрацияси (оч қоринга) дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 36,5% аҳамиятли ошган ($P < 0,01$). Ўхшаш динамика юкловчи синамадан кейин ҳам аниқланди: глюкоза миқдори соғлом одамлар кўрсаткичларига нисбатан 26,8% юқори бўлди ($P < 0,001$). Қонда глюкоза миқдорининг ошиши қорин оч бўлганда қонда инсулин миқдорининг кўтарилиши билан кечган. МСли аёлларнинг менопаузадан олдинги даврдаги инсулин концентрацияси соғлом кишилар гуруҳига нисбатан ўртача 38,0% ошган. Юклама синамаси ҳам қонда инсулин концентрациясининг ўртача 2,7 марта ошиши билан бирга кечган ва $42,01 \pm 0,03$ мкЕД/мл га тенг бўлди ($P < 0,001$).

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврдаги углевод алмашинувининг динамикаси алоҳида эътиборга молик. Олинган натижалар таҳлили менопаузадан олдинги давр МСли аёллар гуруҳига нисбатан менопаузадан кейинги давр МСли аёллар гуруҳида глюкоза миқдорининг оч қоринга 41%га кўтарилганлигини кўрсатди. Юклама синамаси ҳам қондаги инсулин концентрациясига нисбатан қайд этилган динамикада боради. Менопаузадан кейинги даврда МСли аёлларда қондаги инсулин (қорин оч бўлганда) концентрацияси менопаузадан олдинги давр МСли аёлларнинг мазкур кўрсаткичларидан 1,5 марта кўп бўлган ($P < 0,05$). Гиперинсулинемия ҳолати юклама синамасидан кейин ҳам қайд этилди. Қондаги инсулин миқдори таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан 3 марта кўп бўлган ($P < 0,05$). Бунда иккала гуруҳдаги инсулинрезистентлик индекси дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 2 марта юқори эканлиги кузатилди. Демак менопаузадан кейинги даврда МСли аёлларда гиперинсулинемия ҳолати қайд этилди.

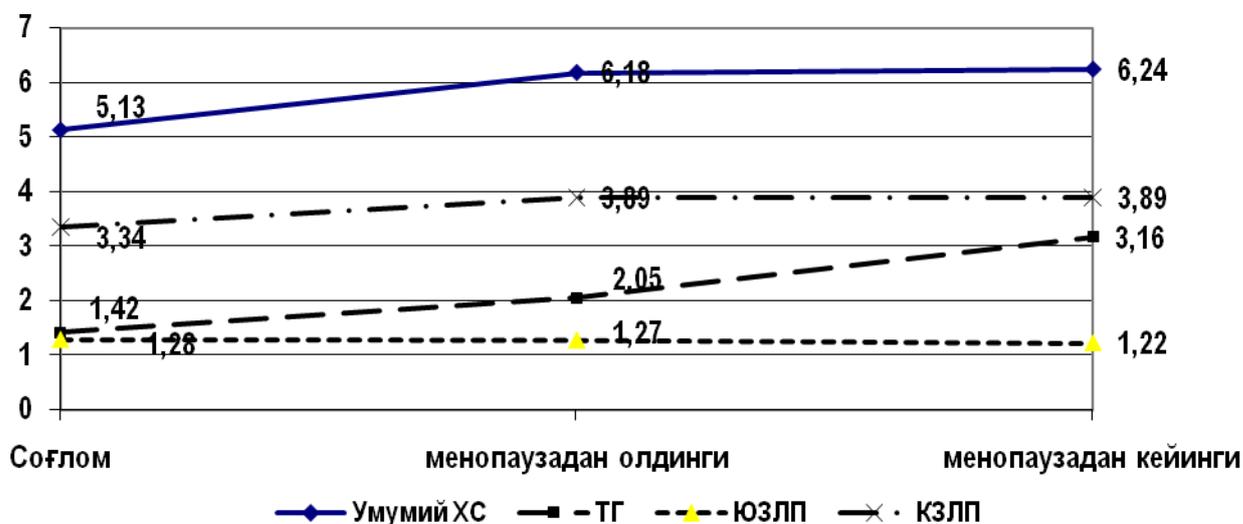
Таққослаш гуруҳида ва менопаузадан кейинги даврдаги беморларда аввалдан углевод алмашинуви бузилишининг мавжудлиги тахмин қилинди, лекин менопаузадан кейинги даврдаги беморларда НТГ ва 2-тур ҚД кўпроқ аниқланди: мос равишда 25,0%га қарама-қарши 18,6% ($P < 0,05$) ва 50,0%га қарама-қарши 16,3% ($P < 0,05$). Менопаузадан олдинги гуруҳ беморларида углевод алмашинуви 17 нафар (28,3%) аёлда аниқланди. Углевод алмашинуви бузилишларининг турлари таҳлил қилинганда таққослаш гуруҳи ва менопаузадан олдинги даврдаги аёллар кўрсаткичларида аҳамиятли фарқлар қайд этилмади.

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда қондаги умумий холестерин миқдори таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 20,5% ошди ва ўртача $6,18 \pm 0,24$ мМоль/л га тенг бўлди ($P < 0,01$). Ўхшаш динамика қон плазмасидаги триглицеридларда ҳам қайд этилди ва унинг миқдори дастлабки қийматларга нисбатан 44,4% ошди ($P < 0,001$). Менопаузадан олдинги даврда МСли аёлларда юқори зичликдаги липопротеидларга нисбатан бошқача динамика кузатилди. ЮЗЛП ХСмиқдори таққослаш гуруҳи қийматлари доирасида ўрганилган.

ЮЗЛП ХСмиқдори менопаузадан олдинги давр аёлларида таққослаш гуруҳига нисбатан 3,9%га ошди. КЗЛП ХСга нисбатан бошқача динамика қайд этилган: мазкур кўрсаткич менопаузадан олдинги давр аёлларида дастлабки

кийматларга нисбатан 9,1%га ошди ва ўртача $2,76 \pm 0,47$ мМоль/л га тенг бўлган. Ўхшаш динамика ЖКЗЛП ХС кўрсаткичларига нисбатан ҳам қайд этилди, бунда кўрсаткичлар ўртача $0,64 \pm 0,07$ мМоль/л га тенг, яъни таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан 12,3% юқори бўлди (3-расм).

ЮЗЛП ХС миқдори менопаузадан кейинги даврдаги аёлларда таққослаш гуруҳига нисбатан пасайди. КЗЛП ХСга нисбатан бошқачароқ динамика аниқланган. Унинг кўрсаткичлари менопаузадан кейинги даврда аёлларда таққослаш гуруҳидаги дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 11,0% юқори ва ўртача $2,81 \pm 0,12$ мМоль/л га тенг. Ўхшаш динамика ЖКЗЛП ХС динамикасида ҳам кузатилди, мазкур кўрсаткич ўртача $0,78 \pm 0,05$ мМоль/л ни ташкил қилиб, таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 36,8% юқори берди.



3-расм. МСли аёлларнинг менопаузадан олдинги ва кейинги давр липидограмма кўрсаткичлари (ммоль/л)

Турли даврларда кузатиладиган ҳайз цикли бузилишлари эстрадиол кўрсаткичлари турғун бўлган ҳолда фолликулостимулланган гормон миқдорининг ошиши орқали фолликуляр фазанинг чўзилиши билан боғлиқ бўлган.

Аёлларда менопаузадан олдинги даврда қондаги эстрадиол миқдори соғлом аёллардагига нисбатан қон плазмасида 3,0%, аралаш сўлакда 5,0% камайди. Менопаузадан кейинги даврнинг бошланиши билан эстрадиолнинг концентрацияси қон плазмасида 94,9% ($P < 0,001$), аралаш сўлакда 62,4% ($P < 0,001$) пасайди.

МС ли аёлларда менопаузадан олдинги даврда қондаги ФСГ миқдори 1,75 марта ошган ва таққослаш гуруҳидаги $16,84 \pm 1,08$ мЕД/мл га қарши $29,53 \pm 1,74$ мЕД/мл ни ташкил қилади ($P < 0,001$). Эстрадиол кўрсаткичлари МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда бирмунча пасайган, яъни ўртача 6% пасайиш тенденциясига эга бўлди.

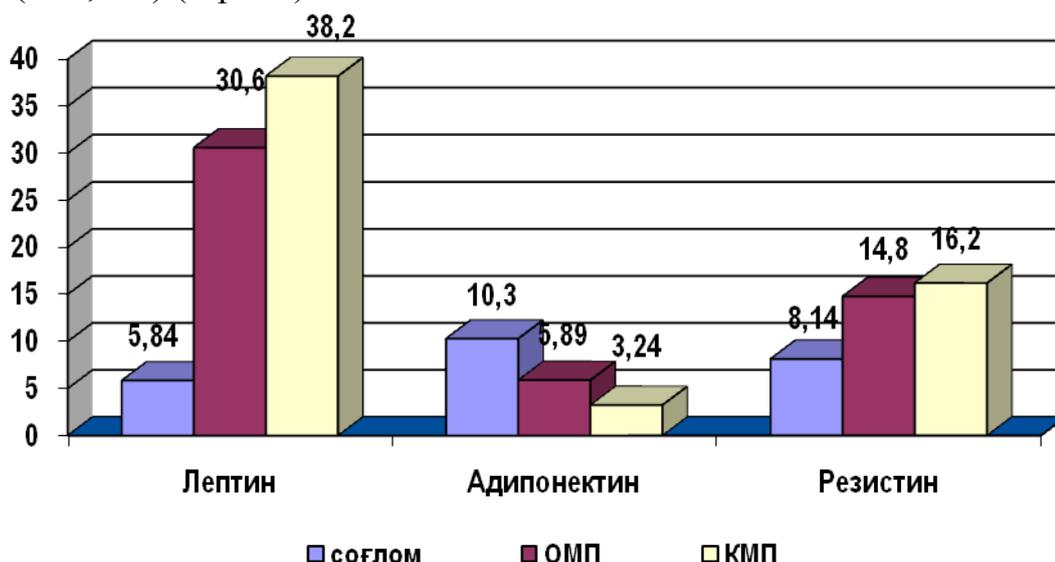
МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда қондаги ФСГ миқдори 1,9 марта ошган ва таққослаш гуруҳидаги $16,84 \pm 1,08$ мЕД/мл га қарши

32,0±2,71 мЕД/мл ни ташкил қилади (P<0,001). Эстрадиол кўрсаткичлари менопаузадан олдинги даврда ўртача 51,0% пасайиш тенденцияси кузатилди.

ЛГга нисбатан бошқача динамика қайд этилди, унинг концентрацияси дастлабки кўрсаткичлардан 49,6% юқори бўлиб, 13,4±0,89 пМоль/л ни ташкил қилади (P<0,001).

МСли аёлларда ушбу даврда тестостерон концентрацияси сезиларли пасайди, шу билан бирга, тухумдонлар аксарият аёлларда менопаузагача бўлган даврда нисбатан бирмунча кўп (17,0%) тестостерон ажратади. Андростен-дион миқдори соғлом аёлларга нисбатан МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда ўртача 46,0% камайди.

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда қон плазмасидаги адипонектин концентрацияси ошиб, таққослаш гуруҳи натижаларига нисбатан ўртача 5,2 марта юқори бўлди (P<0,001). Адипонектин кўрсаткичида эса бошқача динамика қайд этилди, яъни МСли аёллар гуруҳида қондаги адипонектин концентрацияси ўртача 5,89±0,44 мкг/мл га тенг ва таққослаш гуруҳидаги дастлабки кўрсаткичлардан 43,0% паст бўлди (P<0,001). Резистин динамикаси лептин кўрсаткичлари динамикасига ўхшаш. Менопаузадан олдинги даврда МСли аёллар гуруҳида қон плазмасидаги резистин концентрацияси таққослаш гуруҳига нисбатан 1,8 марта юқори бўлди (P<0,001) (4-расм).



4-расм. МСли аёлларда ёғ тўқимасининг менопаузадан олдинги ва кейинги даврига хос гормонал кўрсаткичлари (нг/мл)

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда қон плазмасида лептин концентрацияси ўртача 6,5 марта ошган (P<0,001). Адипонектин кўрсаткичларига нисбатан эса бошқача динамика кузатилган, текширув гуруҳларида унинг концентрацияси ишонарли фарқланган. МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда адипонектин концентрацияси 3,24±2,13 мкг/мл га тенг бўлиб, бу кўрсаткич таққослаш гуруҳи кўрсаткичидан 68,7% паст. Резистин динамикаси лептин кўрсаткичлари динамикасига ўхшаш. Қон плазмасидаги резистин концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан 2,0 марта юқори.

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда қон плазмасида десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдорининг соғлом аёллардагига нисбатан 2,3 марта ишонарли ошиши кузатилган ($P<0,05$). Виллебранд омили концентрацияси таққослаш гуруҳига нисбатан ўртача 23,2% юқори. Қон плазмасида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фибронектин миқдори 51,6%, фибриноген эса 35,3% ошган ($P<0,001$) (1-жадвал).

Эндотелиоцитлар дисфункцияси плазмоген-І фаоллаштирувчи ингибитори миқдорининг ошиши билан бирга кечиб, унинг концентрацияси МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда ўртача $10,8\pm 0,89$ ед/мл га тенг, бу эса таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 4,3 марта юқори. ИАП-1 нинг юқори қийматлари фаоллаштирувчиси тромбомодулин ҳисобланган протеин С синтези ҳисобига фибринолиз жараёнини кучайишига олиб келмади. Тромбомодулин ва протеин С кўрсаткичлари таққослаш гуруҳи кўрсаткичлари доирасида кузатилган.

1-жадвал

Менопаузадан олдин ва кейинги даврда МСли аёлларда эндотелийнинг дисфункцияси ва жароҳатланиши маркери кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳи (n=14)	Менопаузадан олдинги даврда(n=40)	Менопаузадан кейинги даврда(n=48)
Қон плазмасидаги десквамацияланган эндотелиоцитлар $I \times 10^4$ /л	$2,03\pm 0,17$	$4,58\pm 0,33^{***}$	$5,64\pm 0,43^{***}$
Виллебранд омили, %	$93,21\pm 7,14$	$114,8\pm 9,51$	$127,1\pm 8,011^{**}$
Фибронектин, мкг/мл	$108,4\pm 8,71$	$164,3\pm 7,64^{***}$	$81,3\pm 11,32$
Плазминоген - І ИАП-І фаоллаштирувчи ингибитори, бирл./мл	$2,54\pm 0,14$	$10,8\pm 0,89^{***}$	$14,9\pm 0,89^{***}$
Тромбомодулиннг/мл	$4,01\pm 0,08$	$3,48\pm 0,14^{**}$	$3,94\pm 0,21$
Протеин С бирл/мл	$0,94\pm 0,09$	$0,82\pm 0,07$	$0,88\pm 0,08$
Эндотелин - 1 пМоль/л	$2,13\pm 0,12$	$3,57\pm 0,18^{***}$	$2,71\pm 0,18^{**}$
Аннексин А5ммоль /л	$1,34\pm 0,11$	$2,53\pm 0,17^{***}$	$14,9\pm 0,89^{***}$
Плазминоген фаоллаштирувчи (t-ра), бирл./мл	$0,13\pm 0,01$	$0,07\pm 0,02^{**}$	$0,04\pm 0,01^{***}$
Фибриноген, г/л	$3,09\pm 0,14$	$4,18\pm 0,24^{***}$	$4,42\pm 0,38^{**}$
Гомоцистеин мк, моль/л	$9,82\pm 0,74$	$12,71\pm 0,93^*$	$16,3\pm 0,91^{***}$

Изоҳ: * –фарқлар таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – $P<0,05$, ** – $P<0,01$, *** – $P<0,001$)

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда қон плазмасида десквамацияланган эндотелиоцитлар сониниг соғлом аёллардагига нисбатан 2,8 марта ишонарли ошиши қайд этилди ($P < 0,001$). Виллебранд омили концентрацияси эса таққослаш гуруҳига нисбатан ўртача 36,4% кўтарилади.

Текширилган беморлар қон плазмасида фибриноектин миқдори дастлабки кўрсаткичга нисбатан 67,2% ($P < 0,001$), фибриноген миқдори эса 43,0% юқори ($P < 0,01$). Демак, МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда нафақат томирлар эндотелий хужайраларининг дисфункцияси, шу билан бирга адгезив омилларнинг ошиши ҳисобига тромбоцитларнинг фаоллашуви ҳам юз беради.

Эндотелиоцитлар дисфункцияси плазминоген-1 фаоллаштирувчи ингибитори миқдорининг кўтарилиши билан кечади ва унинг концентрацияси МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда ўртача $14,9 \pm 0,89$ Ед/мл га тенг бўлди, бу кўрсаткич таққослаш гуруҳига нисбатан 5,9 марта юқори. ИАП-1нинг юқори қийматлари протеин С синтези ҳисобига фибринолиз жараёнининг кучайишига олиб келмади.

Шунингдек, МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда эндотелий хужайралари дисфункцияси эндотелин-1 синтезини кучайтириб, унинг концентрацияси текширилган аёлларда ўртача $4,01 \pm 0,33$ пМоль/лга тенг бўлди. Унинг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,9 марта юқорилиги ($P < 0,001$) эса эндотелийнинг фаоллашувидан далолат берди.

Олинган тадқиқот натижалари таҳлили МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда рекальцификациянинг фаоллашув вақти кўрсаткичининг ўртача 28,9% гача қисқаришини кўрсатади ($P < 0,001$).

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда АЧТВ кўрсаткичи $29,2 \pm 1,87$ сонияни ташкил этган, буни текширувдан ўтказилган 10 нафар аёлда АЧТВ кўрсаткичининг 28 сониядан камроқ қисқарганида кўриш мумкин. Менопаузадан олдинги даврдаги аёлларда АЧТВ кўрсаткичи таққослаш гуруҳига нисбатан сезиларли 29,8% пастлиги аниқланди ($P < 0,05$).

Олинган натижаларнинг таҳлили МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда рекальцификация фаоллашув вақти кўрсаткичининг ўртача 34% қисқаришини кўрсатган ($P < 0,05$). Қисман фаоллашган тромбопластин вақти (АЧТВ) плазма ивишининг ички каскадини баҳолаш мақсадида скрининг тести сифатида қўлланилади, чунки мазкур тестда тўқима омиллари эмас, балки контакт фаоллашув фосфолипидларини тутувчи реагентлар қўлланилган. Бизнинг тадқиқотимизда МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда АЧТВ $27,3 \pm 1,27$ сонияни ташкил этади, текширилган 10 нафар аёлда унинг 26 сониядан камроқ тезлашуви аниқланди. Статистик таҳлилда менопаузадан кейинги даврда АЧТВ кўрсаткичи таққослаш гуруҳига нисбатан 25,0% гача кам бўлди ($P < 0,001$).

Менопаузадан кейинги даврда текширилган аёлларда қоннинг юқори коагуляцион фаоллиги юқори протеаза фаоллиги билан кўшилиб, тромбиннинг серин протеазаси миқдорининг ошишига олиб келади. Бунга жавобан, жигар фаол равишда эндоген гепарин иштирокида ўзига тромбинни бириктириш хусусиятига эга бўлган антитромбин III (табийий коагулянт)ни

ишлаб чиқара бошлайди. МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда хронометрик ва структур гиперкоагуляция текширилган аёлларда антитромбин III нинг 20,3% жадал ўзлаштирилишига олиб келди ($P < 0,01$).

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда тромбоцитлар сони - $182,6 \pm 8,71 \cdot 10^9$ л.ни, таққослаш гуруҳида эса $256,0 \pm 11,32 \cdot 10^9$ л.ни ташкил этди ва бу мазкур кўрсаткичнинг ўртача 28,7% пасайишини кўрсатди ($P < 0,001$).

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда дискоцитларнинг фоиз миқдорини ишонarli пасайиши аниқланди ва бу кўрсаткич соғлом аёллардаги $85,4 \pm 1,21\%$ гача қарши $71,2 \pm 1,21\%$ ни ташкил этиб, дастлабки кўрсаткичлардан 16,6% паст бўлади ($P < 0,001$). Мазкур тоифадаги аёлларда дискоэхиноцитларнинг фоиз миқдори ўртача 1,8 марта кўтарилиб, таққослаш гуруҳидаги $11,4 \pm 0,32\%$ га қарама-қарши $20,8 \pm 0,71\%$ ни кўрсатади.

2-жадвал

МСли аёлларда гемостаз тизими тромбоцитлар бўғими кўрсаткичларининг қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	Таққослаш гуруҳи (n=14)	Менопаузадан олдинги даврда (n=40)	Менопаузадан кейинги даврда (n=48)
Дискоцитлар, %	$85,4 \pm 1,21$	$71,2 \pm 1,21^{***}$	$61,1 \pm 1,21^{***}$
Дискоэхиноцитлар, %	$11,4 \pm 0,32$	$20,8 \pm 0,71^{***}$	$20,8 \pm 1,86^{***}$
Сферозхиноцитлар, %	$1,54 \pm 0,11$	$4,04 \pm 0,13^{***}$	$5,61 \pm 0,44^{***}$
Сфероцитлар, %	$1,51 \pm 0,12$	$3,99 \pm 0,23^{***}$	$3,99 \pm 0,23^{***}$
Тромбоцитлар сони	$256,0 \pm 11,32$	$182,6 \pm 8,71^{***}$	$178,4 \pm 7,8^{***}$
Қондаги фаоллашган тромбоцитлар сони, %	$12,41 \pm 0,23$	$13,46 \pm 8,96$	$18,71 \pm 0,23^{***}$
Ристомицин ёрдамида тромбоцитларнинг агрегацияси даражаси, %	$94,8 \pm 6,51$	$128,3 \pm 6,93^{***}$	$118,71 \pm 1,17^{***}$
Адреналин ёрдамида тромбоцитларнинг агрегацияси даражаси, %	$80,4 \pm 5,76$	$70,8 \pm 5,43$	$76,8 \pm 6,53$
30 сония % тромбоцитлар агрегацияси тезлиги	$11,81 \pm 0,57$	$9,12 \pm 0,49^{***}$	$8,14 \pm 0,71^{***}$
Тромбоцитлар агрегацияси вақти (дақиқада)	$8,71 \pm 0,43$	$7,08 \pm 0,31^{**}$	$6,54 \pm 0,53^{**}$

Изоҳ: * – фарқлар таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли

(* – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$)

Ўхшаш динамика сфероэхиноцитларда ҳам кузатилган, хусусан, МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда сфероэхиноцитларнинг миқдори $4,04 \pm 0,31\%$ ни ташкил қилган, қолаверса, репродуктив ёшдаги соғлом аёлларда мазкур кўрсаткич $1,54 \pm 0,11\%$ гача тенг келиб, дастлабки қийматларга нисбатан 2,6 марта юқори бўлади ($P < 0,001$).

Ўхшаш динамика сфероцитларга нисбатан ҳам қайд этилди, яъни қон пластинкалари мазкур шаклининг фоиз миқдори дастлабки миқдорга нисбатан 2,6 марта юқорилиги аниқланди ($P < 0,001$).

Қон плазмасида тромбоцитлар миқдорининг сезиларли пасайиши ҳам кузатилди. МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда унинг кўрсаткичлари $178,4 \pm 7,81\%$ ни ташкил қилади, таққослаш гуруҳида эса мазкур кўрсаткич $256,0 \pm 11,2\%$ гача тенг бўлиб, у тромбоцитлар миқдорининг ўртача $30,3\%$ гача пасайганлигини кўрсатди ($P < 0,001$).

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда дискоцитлар фоиз миқдорининг сезиларли пасайиши кузатилди, ушбу қийматлар ўртача соғлом аёллардаги $85,4 \pm 1,21\%$ га қарама-қарши $64,42 \pm 5,56\%$ ни ташкил этади ва дастлабки кўрсаткичлардан $24,6\%$ паст бўлади ($P < 0,01$). Тромбоцитларнинг меърий шаклларидаги дискоцитларнинг камайиши қон пластинкаларининг патологик шакллари ишонарли ошиши билан бирга кечади.

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда дезинтоксикация жигар функцияси иштирокида гепатоз жароҳатида, айнан хужайра органеллининг маркерлари α -глутатион-S-трансфераза, қон фермент гуруҳи билан қиёсланганда $35,8\%$ юқори берди.

МСли аёлларда менопаузадан олдинги даврда ўрта молекуляр массали оксиллар (E_{250}) концентрациясининг $27,3\%$ ($P < 0,01$) сезиларли ошиши алоҳида ўрин эгаллайди ва у эндоген интоксикациядан далолат берган. Текширилган шахсларда ЛПО жараёнининг фаоллашуви альдегид миқдорига нисбатан олинган натижалар билан исботланди, унинг миқдори дастлабки кўрсаткичга нисбатан $45,1\%$ юқори берди ($P > 0,05$). Эндоген интоксикация фонидаги оксидланиш стресси ва цитокин хужум ўсма некрози омили миқдорининг ўртача $39,8\%$ га ортади.

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда ўрта молекуляр массали оксиллар (E^{254}) концентрациясининг $36,4\%$ га сезиларли ошиши қайд этилган ($P < 0,001$) ва бу қондаги турли молекуляр массали пептидларнинг цитокин билан боғлиқ жароҳатланиши натижасида юзага келган эндоген интоксикациядан далолат беради.

Аёлларда менопаузадан кейинги даврда кузатиладиган эндоген интоксикация ва метаболик синдром оксидланиш стресси сабабларидан бири бўлиб, у ўрта массали молекулалар миқдорининг ошиши билан боғланди. Текширилган шахсларда ЛПО жараёнининг фаоллашуви малон диальдегид миқдорига нисбатан олинган натижалар билан исботланган, унинг кўрсаткичлари дастлабки қийматларга нисбатан $58,8\%$ гача ошган ($P < 0,001$). Эндоген ин-

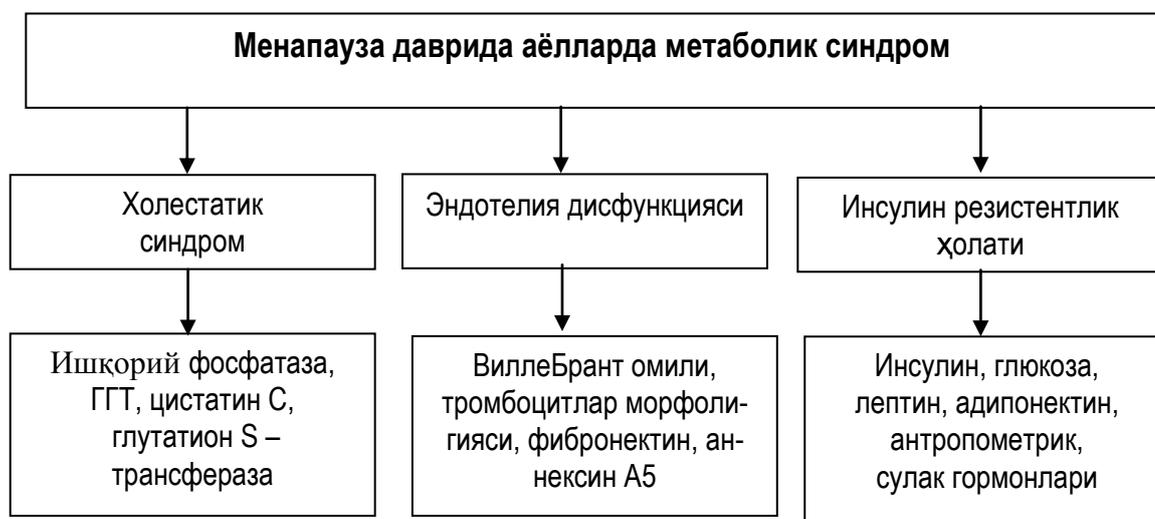
токсикация фонидаги оксидланиш стресси ва цитокин ҳужум ўсма-α некрози омили миқдорининг ўртача 67,7% га оширади.

Менопаузадан кейинги даврда қайд этиладиган эстрогенлар миқдорининг пасайиши, аста-секин эстроген танқислиги билан боғлиқ ҳолатга ўтиб, липидлар, айниқса, эркин ёғ кислоталарининг тўпланишига олиб келади. Бу, ўз навбатида, меъда ости безида инсулин секрециясини фаоллаштириб, жигар клиренсини пасайтиради ва гиперинсулинемиянинг ривожланишига олиб келади. Бундан ташқари, улар инсулиннинг рецепторлар билан бириктириш қобилиятини пасайтиради, ҳужайраларнинг глюкоза ютилиши ва утилизацияси бартараф этиб, гипергликемиянинг ривожланишига сабаб бўлади. МСли аёллардаги эндотелий дисфункцияси ва жароҳатланиши маркери кўрсаткичларини ўрганишнинг натижалари эндотелий ҳужайралари фаолиятининг бузилишидан далолат берган ва у адгезив оқсиллар синтезининг кучайиши, томирлар девори атромбогенлигининг ўзгариши билан бирга кечади.

Олинган натижалар асосида шунини айтиш жоизки, МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда кузатиладиган эндотелий дисфункцияси нафақат тромбоцитлар морфологиясининг ўзгариши, балки уларнинг адгезив ва агрегацион фаоллигини кучайиши билан ҳам бирга кечадики, у агрегацион фаолликни ристомизин-индуктори ёрдамида индуцирланиши билан тасдиқланди.

МСли аёлларда менопаузадан кейинги даврда кислород фаол шакллари-нинг ҳосил бўлиши ва эндоген интоксикация фонида гепатоцит митохондриялари мембрана тузилмаларининг бузилиши ҳисобига гиперферментемия рўй беради. Шунингдек, жигар макрофагал тизимининг фаоллашуви ҳам юз бериб, қондаги цистатин ва катепсин В концентрацияси ортиб кетган. Катепсин В фаоллигининг ошиши гепатоцитлар ўлими ва апоптоз жараёнининг тезлашуви сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Тадқиқот натижалари асосида аёлларда менопаузадан олдинги ва кейинги даврда МСни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди (5- расм).



5-расм. Лаборатор кўрсаткичлар бўйича менопауза давридаги аёлларни текшириш алгоритми

ХУЛОСА

1. Аёлларда менопауза даврида метаболик синдромнинг барча 5 та таркибий қисмлари - 58%, 4 та таркибий қисми – 28% ва 3 таркибий қисми - 14% ҳолатда қайд этилди. II ва III даражали семизликни учраши тез-тезлиги 27,9% ҳолатда кузатилиб, унинг метаболик синдром таркибий қисмларига боғлиқлиги аниқланди. Антропометрик кўрсаткичлар бел ва сон айланасининг 12,8 ва 8,4%, тана вазни индексининг 12,9%га ортиши билан тавсифланади.

2. Текширувдан ўтказилган аёлларнинг 88%да, айниқса, менопаузадан кейинги даврда қон зардободаги ёғ кислоталари миқдорининг 2,4 ва 3,5 марта, умумий холестерин, жуда паст ва паст зичликка эга липопротеидлардаги холестерин миқдорининг ортиши, юқори зичликка эга липопротеидлардаги холестерин миқдорининг камайиши, атерогенлик индексининг ортиши билан ифодаланувчи гипердислипидемия аниқланди

3. Метаболик синдром мавжуд аёллар учун наҳорги ва постпрандиалгипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинга нисбатан глюкозанинг толерантлигини бузилиши хос. Гиперурикемиянинг ривожланиши аниқланди. Уларнинг ривожланганлик ҳолати семизлик даражаси, инсулинга тобе бўлмаган қандли диабетнинг мавжудлиги ва менопаузанинг давомийлигига боғлиқ бўлди.

4. Метаболик синдром мавжуд аёлларда фолликулстимулловчи ва лютеинловчи гормонлар гиперфункцияси фонида эстрадиолнинг ишлаб чиқарилишини камайиши аниқланди. Унинг концентрацияси қон плазмаси ва аралаш сўлак таркибида, айниқса, менопаузадан кейинги даврда камайиши қайд этилди. Бу қон плазмасидаги эстрон миқдорида ўз аксини топиб, унинг мос равишда менопаузадан олдинги ва кейинги даврларда 3 ва 4 марта ошиши билан ифодаланади. Аралаш сўлакни стероид гормонларга текшириш ташҳисий аҳамиятга эга бўлиб текширувнинг мазкур усули гормонларнинг сўлак оқсиллари билан бирика олмаслик хусусиятига боғлиқ равишда уларнинг эркин шаклларидаги ўзгаришларни аниқлаш имконини беради.

5. Аёлларда менопаузадан кейинги даврда С-реактив оқсил, сийдик кислотаси, ўрта вазнли молекулалар ва липидларнинг перекисли оксидланиши маҳсулотларини кучли ортиши қайд этилиб, бу ГГТ, α -глутатион-S-трансфераза, цистатин-С, катепсин-В миқдорининг ортиши билан ифодаланувчи жигарнинг жароҳатланиши, холестатик ривожланиши ва унинг детоксикацион функцияларини пасайишини таъминлайди.

6. МС билан ассоциирланган менопаузадан олдинги ва кейинги даврида аёллардаги гормонал қайта ўзгаришлар фонида висцерал ёғ тўқимасининг керагидан ортиқ тўпланиши таққослов гуруҳлари аёлларида лептин ва резистин миқдорининг ортиши адипонектин миқдорининг 43 ва 70%га камайишини башорат белгиси ҳисобланади. Мазкур гормонларнинг қай даражада ўзгариши семизлик даражасига боғлиқ.

7. МС билан ассоциирланган, айниқса артериал гипертензия мавжуд аёлларда эндотелиоцитларнинг прокоагулянт хусусиятларини фаоллашишини таъминловчи эндотелий дисфункцияси ривожланиб, бу десквамацияланган эндотелиоцитлар, Виллебранд омили фибриноектин, эндотелин-1, аннексин А-5 ва гомоцистеинлар микдорининг ишонарли ортиши, плазминоген жадаллаштирувчи фаоллигининг пасайиши билан ифодаланади. Метаболик синдром мавжуд аёлларда айниқса, менопауза даврида дискоэхиноцитлар, сфероэхиноцитлар, сфероцитлар, фаоллашган тромбоцитларнинг сони ва уларнинг агрегацияланиш даражасини ортиши туфайли коннинг юқори коагуляцион фаоллиги аниқланди.

8. Семизлик учун – лептин, инсулинрезистентлик учун –НОМАиндекси эндотелий дисфункцияси учун –тромбоцитлар морфологияси, гемостаз учун аннексин А-5, гепатоцитлар учун – цистатион метаболик синдром ва турли дисфункционал ҳолатларни эрта ташҳислашнинг энг ахборий лаборатор маркерлари ҳисобланиб, уларни аниқлаш соғлиқни сақлашнинг турли даражаларида амалга оширилиши мумкин. Аёлларда менопауза давридаги МСнинг ташҳислаш алгоритмини ишлаб чиқиш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МУХАМЕДОВА НУРХОН ХАЛИМОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика

**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/Tib103.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещен на веб-странице научного совета по адресу www.tma.uz и информационно-образовательном портале «ziyonet» по адресу www.ziyonet.uz.

Научный консультант

Хаджиметов Абдугафур Ахатович
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Арипов Абдумалик Нигматович
доктор медицинских наук, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор

Султанов Саидазим Насирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Российская Федерация)

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

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100109, г Ташкент, ул. Тараққийёт 103.Тел./факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан: «_____» _____ 2017 года
(реестр протокол 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), высокая распространенность и смертность такого заболевания как метаболический синдром (МС) стала глобальной медицинско-социальной проблемой. На сегодняшний день распространенность ожирения, особенно в экономически развитых странах, стала принимать вид эпидемии. «Международный день оценки абдоминального ожирения» (International Day for Evolution of Abdominal obesity, IDEA) показывает то, что из 168000 человек в возрасте от 18 до 60 лет, 24% мужчин, 27% женщин страдают ожирением (ИМТ>30), 40% мужчин, 30% женщин имеют избыточную массу тела (25>ИМТ<30). Согласно прогнозам аналитиков, в мире к 2025 году количество больных страдающих ожирением увеличится в два раза, 40% мужчин и 50% женщин будут подвержены этому заболеванию³.

В мировом масштабе уделяется особое внимание 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. На сегодняшний день особое внимание уделяется оценке роли нейрогуморальных факторов регуляции и их взаимосвязи с прогрессированием МС и ассоциированных с ним заболеваний, а также разработке эффективных подходов по вторичной профилактике и лечению основных компонентов МС. Вышеуказанное определяет актуальность темы диссертации.

С первых дней независимости в нашей стране осуществлены конкретные целенаправленные меры по организации оказания населению кардинально обновленной и качественной медицинской помощи, внедрены эффективные модели здравоохранения и достигнуты положительные результаты. Благодаря реализованным мероприятиям, на высокий уровень была поднята система клиничко-лабораторной и функциональной диагностики. Наряду с этим ряд проблем существует в системе здравоохранения. Среди них важное значение

³Консенсус: Российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации определение, диагностические критерия, первичная профилактика и лечение // Consilium Medicum, 2015.- т12. - № 5. – С.5-11.

⁴Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах

обретает реализация новых подходов возникновения и раннего выявления заболеваний метаболического синдрома и их профилактика среди женщин в период менопаузы. В Стратегии ⁴ действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах предусмотрена «дальнейшая реализация комплексных мер по укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности»⁴. Исходя из этого, укрепление здоровья населения и предотвращение случаев прибавки избыточного веса и ожирения, уменьшение наблюдаемых у больных признаков имеет важное значение.

Проведенные в диссертации исследования в определенной степени служат осуществлению предусмотренных задач в «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», постановлениях «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 года ПП №1652, «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан » от 20 июня 2017 года ПП №3071 Президента Республики Узбекистан, а также в других нормативно-правовых актов, касающихся данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с V приоритетным направлением развития технологий в республике – «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵.

Научно-исследовательские работы по оптимизации ранней диагностики постменопаузальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом, изучению метаболических изменений в различных системах организма проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях, в том числе, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association (США), World Heart Federation (Швейцария), International Association of the Study of Obesity (Италия), International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Великобритания), Cardiovascular Institute (Франция), Cardiovascular Research Center (США), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Федеральный эндокринологический научный центр (Российская Федерация), Республиканский специализированный центр кардиологии, Республиканский специализированный научно-практический центр акушерства и гинекологии, Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

⁵Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на <http://heart.org>, <http://www.world-heart-federation.org>, [http://university of california](http://university_of_california), <http://www.sio-obesita.org>, <http://www.idf.org>, <http://smr.krasdmu.ru>.

В исследованиях, проведенных в мире по основным патогеническим механизмам развития МС, получен ряд научных результатов, в том числе показано, что возможным первичным звеном патогенеза МС является абдоминальное ожирение (АО), выявлены случаи изменения показателей инсулинрезистентности и нарушения липидного обмена (National Heart, Lung and Blood Institute, STOP-NIDDM Trial Research Group, International Atherosclerosis Society, США); обоснованы генетические факторы развития метаболического синдрома (American College of Endocrinology), обосновано значение маркеров дисфункции эндотелия при развитии МС и достижении точки усиления (American College of Cardiology, США); обосновано, что уровень ранней диагностики МС достаточно низкий и только в 22-25% случаев у больных МС своевременно выявляются клинические признаки (National Heart, Lung and Blood Institute, (США); выявлены ассоциированные заболевания, определяющие прогнозирование и уровень тяжести болезни (American Heart Association, США; World Heart Federation, Швейцария).

В мире проведен ряд исследований по ранней диагностике и раскрытию проблем оптимизации лечения, в частности, научные исследования по следующим приоритетным направлениям: выявление дисбаланса лептина и адренергической инсулинрезистентности; совершенствование выявления методов ранней диагностики ремоделирования дисфункции эндотелия; выявление нормативных особенностей гормональных жировой ткани, направленной на предотвращение МС в период менопаузы у женщин; разработка высокоэффективных методов ранней диагностики признаков менопаузы у женщин с МС в пре- и постменопаузальном периоде.

Степень изученности проблемы. Со времени описания американским терапевтом G. Raven синдрома X, на протяжении 28 лет, активно изучается МС ведущими специалистами мира (Abe A., 2010; Albert K. G., Eckel, Grundy S. M., 2009; Santoro, 2012). На сегодняшний день проводятся многочисленные исследования, посвященные проблеме МС, где отмечается, что многие вопросы патогенеза и диагностики МС остаются дискуссионными, а имеющиеся данные литературы противоречивы. Это связано, с одной стороны, с неполным определением механизмов формирования основных компонентов МС и объективными трудностями его диагностики на ранних этапах (Mottilo S., 2010; Chubenko E. A., 2009; Бокарев И. Н., 2014).

По мнению Fbabasi F., Strasser B., 2013; Дедова И. И., Шестаковой М. В., 2014; Мамедова М. Н., 2011; 2008; Каюмова У.К., 2012; Курбонова Р.Д., 2012 по прежнему остается невыясненным первичное звено механизма развития МС. Требуется дальнейшего изучения проблема о том, какую роль в развитии МС играют факторы неспецифического воспаления и связанные с ними метаболические нарушения и до какого уровня восстанавливается эта деятельность в процессах комплексного лечения (Safar T. D., 2013; Landsberg L., 2013). Не усовершенствованы основные критерии ранней поэтапной диагностики и прогнозирования МС особенно у женщин менопаузального периода. Недостаточно изучены патогенетические аспекты, приводящие к инсулинрезистентности у женщин менопаузального периода. Не изучена взаимосвязь

ремоделирования сосудистого эндотелия, взаимосвязь его с гормональным статусом (Straznicky N. E., 2013).

В нашей республике научные исследования по проблеме МС проводит У. К. Каюмов (2012), который отмечает, что основной необходимой задачей терапевтов и акушеров-гинекологов в Узбекистане является снижение заболеваемости и смертности от основных компонентов МС, особенно у женщин постменопаузального периода, где отмечается комплекс метаболических нарушений. В связи вышеизложенными данными, актуальной проблемой является разработка оптимальных методов диагностики метаболических нарушений у женщин менопаузального периода ассоциированной МС.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках Государственной научно-технической программы «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения, рациональных способов профилактики основных заболеваний» (2011-2014 гг.) и в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии.

Целью исследования является определение особенностей механизмов метаболических нарушений в различных системах организма женщин в пре- и постменопаузального периода ассоциированной МС для усовершенствования критериев ранней поэтапной диагностики, оптимизации путей терапевтической коррекции.

Задачи исследования:

изучить антропометрические показатели у женщин пре- и постменопаузальном периоде ассоциированной МС;

выявить особенности гиперурикемии у женщин в менопаузальном периоде ассоциированной МС;

изучить динамику углеводного обмена;

изучить динамику липидов и липидтранспортной системы крови;

выявить особенности показателей уровня эстрадиола в плазме крови и смешанной слюне у обследуемых женщин;

исследовать динамику изменений показателей гормонов жировой ткани (лептин, адипонектин и резистин);

определить прогностическую значимость маркеров дисфункции эндотелия и показателей системы гемостаза у женщин с МС в менопаузальном периоде;

определить наиболее информативные лабораторные маркеры для ранней поэтапной диагностики метаболических нарушений у женщин менопаузального периода ассоциированной МС.

Объектом исследования явились 128 женщин в пре- и постменопаузальном периоде ассоциированной МС в возрасте от 40 до 65 лет, контрольная группа из 40 женщин сопоставимого возраста без метаболического синдрома.

Предметом исследования взяты материалы анализа комплекса крови и

слюны у женщин с метаболическим синдромом в пре- и постменопаузальном периоде.

Методы исследования. Использованы клинические, биохимические, иммунологические, иммуноферментные, гематологические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлены функциональные изменения клеток эндотелия вен при прогнозировании развития артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы и увеличение количества адгезивных белков;

посредством выявления при помощи антропометрических показателей количества лептина в крови и эстрадиола в слюне усовершенствована система прогнозирования ожирения у женщин в период менопаузы;

выявлено более сильное проявление симптомов и отрицательных признаков у женщин в постменопаузальном периоде;

выявлено наличие взаимосвязи между венно-тромбоцитарной связкой, холестатическим синдромом и развитием тромбгеморрагических симптомов;

разработан механизм раннего подхода к диагностированию и прогнозированию метаболического синдрома у женщин периода менопауза.

Практические результаты исследования:

разработанные алгоритмы ранней поэтапной диагностики метаболических нарушений у женщин в пре- и постменопаузального периода ассоциированной МС с учетом скринингового и комплексного обследования;

результаты настоящего исследования способствуют углублению представлений о динамике изменений липидного, углеводного обменов, маркеров повреждений сосудистой стенки у женщин с МС в постменопаузальном периоде;

выявлены диагностическое и прогностическое значения концентрации эндотелина-1, гомоцистеина и десквамированных эндотелиоцитов крови для определения дальнейшей тактики ведения больных;

изучения взаимосвязи выявленных нарушений с маркерами инсулинорезистентности и ожирения позволяют разработать рациональный подход к оценке состояния различных систем организма у женщин в пре- и постменопаузальном периоде на фоне МС;

исследование эндотелиальной дисфункции, гормонов жировой ткани представляет дополнительную информацию для определения групп риска развития осложнений в различных системах организма.

Достоверность результатов исследования научного исследования обосновывается достаточным количеством обследованных женщин в пре- и постменопаузальном периодах, применением взаимодополняющих объективных клинических, биохимических, иммуноферментных, иммунологических, функциональных и статистических методов, позволяющих расшифровать механизм метаболических нарушений в организме и специфических особенностей профилактики. Полученные результаты и выводы соответствуют основным принципам доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что диагностика метаболического синдрома у женщин в пре- и постменопаузальный период и выявление гетерогенности патогенеза послужило почвой для ведения в республике глубоких исследований в будущем. Пополнены научные представления о маркерах воспаления на стенках вен в пре- и постменопаузальный период, изменениях в липидном и углеводном обмене, динамике концентрации в крови эндотелина-1, гомоцистина и десквамационных эндотелиоцитов, венно-тромбоцитарной связке системы гемостаза и деятельности гепатобилиарной системы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в создании возможности для совершенствования обоснованных с патогенетического аспекта мер диагностики метаболических нарушений у женщин в постменопаузальный период и разработан алгоритм поэтапной проверки женщин в менопаузальный период. Отдельные результаты по диагностике и лечению женщин в менопаузальный период могут быть использованы врачами.

Внедрение результатов исследования. На основе научных изысканий по нейрогуморальному механизму метаболического синдрома и терапевтическим методам:

получен патент на изобретение со стороны Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан по «Методу дифференциальной диагностики метаболического синдрома у женщин в фертильный и постменопаузальный период» (№IAP 20150226). Этот метод позволил выявить и спрогнозировать изменения при нарушении молекулярных биомаркеров, инсулинрезистентности, гипергомоцистеинемии и углеводно-липидного обмена;

с целью клинической диагностики метаболического синдрома у женщин в пре- и постменопаузальном периоде разработано и внедрено в практику здравоохранения методическое пособие «Система гемостаза». (Справка Министерства здравоохранения №8н-п/405 от 16 февраля 2015 года). Данное пособие послужило совершенствованию мер по раннему выявлению синдрома ДВС в период менопаузы у женщин.

научные результаты, полученные на основе дифференциальной диагностики метаболического синдрома и нового подхода к нему у женщин в пре- и постменопаузальный период, внедрены в систему здравоохранения, в частности, в практику 2, 3-й клиники Ташкентской медицинской академии, клиники Ташкентского государственного стоматологического института. (Справки Министерства здравоохранения №8н-д/21 от 30 марта 2016 года; №8н-д/3 от 30 января 2017 года). Внедрение в практику полученных научных результатов позволяет сократить продолжительность лечения больных на 70,1% посредством диагностики метаболического синдрома у женщин в пре- и постменопаузальный период, определения тактики лечения и повысить качества их жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследова-

ния были обсуждены, в том числе, на 7 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе, 5 в зарубежных и 14 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан. Получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации 179 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, 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 об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Метаболический синдром и взгляды по его наблюдению у женщин пре и постменопаузальном периоде**» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные метаболическому синдрому (МС). МС у женщин в пре- и постменопаузы, предикторы развития ожирения и инсулинорезистентности, современные методы диагностики проявлений метаболического синдрома у женщин пре- и постменопаузальном периоде, а также требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации «**Метаболический синдром, методы и материалы его клинико-функциональной диагностики у женщин в пре и постменопаузальный период**» проводится описание материалов и методов исследования, а также статистических методов, с помощью которых оценивались полученные результаты.

Работа основана на результатах исследования 128 женщин с МС, из которых было сформировано 2 группы: 1 группа женщины в пременопаузальном периоде - 40 (37,0%) женщин, 2-я группа - 48 (44,4%) женщин постменопаузальном периоде и контрольная группа здоровых добровольцев – 40 женщин сопоставимого возраста. Возраст больных составлял от 40 до 65 лет (средний возраст обследованных женщин составил $54,4 \pm 9,1$ года). Исследование проводили в 2-3- клиниках ТМА совместно с врачами эндокринологами, акушерами-гинекологами.

Обследование больных включало сбор жалоб, анамнеза, ЭКГ. Исследование биохимических показателей крови, включая содержание в сыворотке уровня базальной и постпрандиальной гликемии, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеинов низ-

кой плотности (ХС ЛПНП). ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), гликированного гемоглобина, мочевой кислоты проводили на биохимическом анализаторе «В-300 “SINNOWA» (Китай). Расчетным способом определяли коэффициент атерогенности. Исследования гормонального фона, инсулина, лептина, эстрадиола проводили на иммуноферментном анализаторе «MINDRAY MR-96A» Human (Германия).

Для оценки состояния женщин МС в период менопаузы определяли клинические, антропометрические и лабораторные показатели. Соматический пул белка определяли антропометрией и методом биоимпедансометрии (БИА). При антропометрии определяли массу тела, рост, окружность талии, окружность бедер. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс ОТ/ОБ. ИМТ вычисляли по формуле Кетле.

Критериями включения в группу исследования стали:

1. Наличие МС, диагностированного по критериям Международной Федерации диабета (2009 г.) при участии Американского национального института сердца, легких и крови, Американской ассоциации сердца, Мировой федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международного общества по изучению ожирения, в соответствии с которыми МС может быть диагностирован при наличии любых трех из пяти перечисленных признаков: гипертриглицеридемия (≥ 150 мг/дл или 1,7 ммоль/л) или нормальный уровень ТГ при соответствующей терапии; гипоальфахолестеринемия (< 50 мг/дл или 1,3 ммоль/л) или нормальный уровень ЛПВП при соответствующей терапии; НТГ или сахарный диабет 2-го типа по критериям ВОЗ от 1999 года; абдоминально-висцеральное ожирение (окружность талии > 80 см у женщин европейской расы); АГ (АД $> 130/85$ мм рт. ст. или гипотензивная терапия).

2. Наличие пременопаузального периода, диагностированного согласно следующим критериям: срок с момента последних менструаций не более 12 месяцев; наличие ≥ 2 проявлений климактерического синдрома при регулярном менструальном цикле.

Критерии исключения.

Тяжелые соматические заболевания почечная, печёночная, сердечная, дыхательная недостаточность. Заболевания, установленные из анамнеза: инсульт, инфаркт, онкологические заболевания; субкомпенсированное и декомпенсированное течение СД 2 по критериям ВОЗ. Пациентки с ранее диагностированными микрососудистыми осложнениями СД 2, нарушениями функции щитовидной железы. Первичная семейная гиперхолестеринемия, симптоматические артериальные гипертензии, курение, злоупотребление алкоголем.

В третьей и четвертой главе диссертации «**Диагностическая значимость биохимических и гематологических показателей у женщин с МС в пре- и постменопаузальном периодах**» приведена клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов.

У обследованных выявлены уверенные различия по возрасту: женщины в пременопаузе были моложе пациентов постменопаузального периода. Пре-

менопауза – это период от начала снижения функции яичников до наступления менопаузы. В среднем, пременопаузальный период начинается с 45 лет до наступления менопаузы. Этот период характерен снижением гормональной функции яичников. Клинически проявляется чередованием регулярных циклов с задержкой менструации от недели до нескольких месяцев. Продолжительность пременопаузы в среднем от 5 до 10 лет.

Постменопаузальный период начинается после менопаузы и длится до конца жизни, характеризуется почти полным прекращением функции яичников, т. е. резким снижением уровня эстрогенов.

Все больные имели заболевания и комплекс нарушений, формирующих метаболический синдром. Более половины обследуемых (58,0%) имели все пять компонентов метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, микроальбуминурия), в 28% случаев комбинацию из четырех и в 14% – из трех.

При антропометрическом исследовании оценивали окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см) и их соотношение (ОТ/ОБ); индекс массы тела (ИМТ).

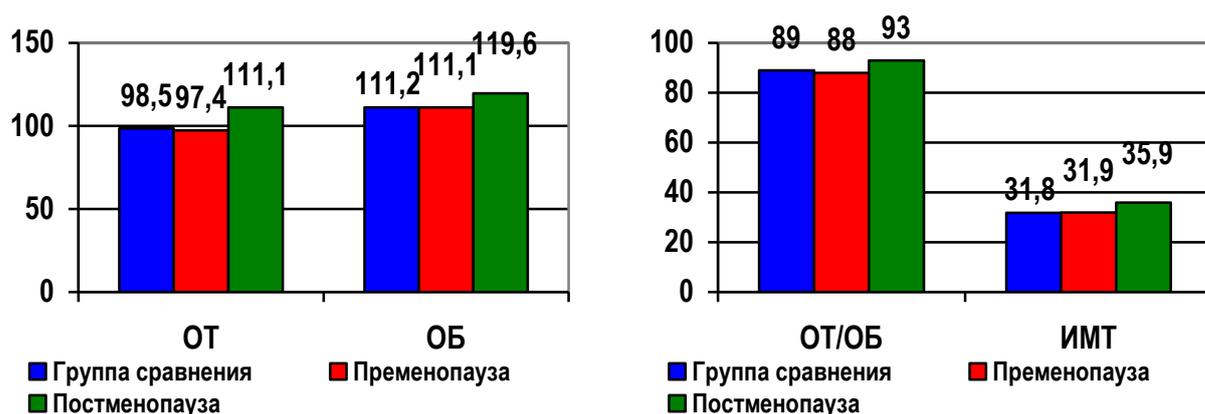


Рис. 1. Антропометрические показатели женщин с МС в пре и постменопаузальном периоде

По результатам исследования, у женщин с МС в постменопаузальном периоде объем талии увеличивается на 12,8%, объем бедер на 8,4 см. В пременопаузальном периоде значимые изменения не наблюдались (Рис.3.1). Отношение объем талии, объем бедер также повышается в среднем на 4,5%. Увеличение объема талии и бедер в постменопаузальном периоде сопровождается ростом ИМТ на 12,9%, а в пременопаузальном периоде показатель был выше 0,5%, чем в контрольной группе (рисунок №1). Значит, гормональная перестройка организма женщины в период менопаузы отражается на антропометрических показателях, более выраженных в постменопаузальном периоде.

Анализ основных компонентов МС у женщин в период менопаузы значимые изменения всех обменных процессов в пре- и постменопаузальном периодах. Степень ожирения в пременопаузальном периоде повышается в 4,5

раза, в постменопаузальном – в 5,8 раз. Состояние дислипидемии в пременопаузальном периоде повышается в 12,0 раз, в постменопаузальном в 16,7 раз по сравнению с показателями группы сравнения. Такая тенденция отмечена относительно нарушений углеводного обмена: в пременопаузальном периоде они превысили показатели контрольной группы в 3,6 раза, в постменопаузальном – в 8,5 раз.

Представленный анализ результатов исследований показал увеличение частоты избыточной массы тела в постменопаузальном периоде, выраженное ожирение I степени. У женщин с МС в пременопаузальном периоде самый высокий процент ожирения I степени, ожирения II и III степеней резко снижается. Схожая динамика частоты выявления избыточной массы тела среди женщин с МС в пременопаузе наблюдается в группе сравнения.

Частота ожирения II и III степеней наблюдались ниже у женщин с МС в пременопаузе, чем у пациенток в постменопаузе (16,3% случаев против 27,9% ($P < 0,05$) и 12,6% против 25,0% ($P < 0,05$)). Избыточная масса тела и наименьшая степень ожирения чаще встречались у женщин с МС в постменопаузальном периоде по сравнению с пациентками основной группы с пятикомпонентным МС: 27,9% случаев против 16,2% ($P < 0,05$) и 43,2% против 30,9% ($P < 0,05$). Анализ аналогичных данных у женщин с МС в пременопаузальном периоде, независимо от наличия в его составе АГ, значимых различий не выявил.

В группе сравнения и у пациенток в постменопаузе изначально предполагаются нарушения обмена углеводов. Однако НТГ и СД2 выявлялись чаще, чем в последней: 18,6 против 25,0% ($P < 0,05$) и 16,3% случаев против 50,0% ($P < 0,05$). У пациенток в пременопаузе нарушения обмена углеводов отмечены у 17 (28,3%). По видам нарушений углеводного обмена в группе сравнения и у женщин в пременопаузальном периоде значимые различия не выявлены.

Из представленных данных видно, что у женщин в пременопаузальном периоде с МС уровень СРБ незначительно выше по сравнению с пациентками группы сравнения. Во всех группах выявлено превышение СРБ выше референтных значений. Значимые различия определяются только у женщин в постменопаузальном периоде $13,9 \pm 2,2$ мг/мл и в группе сравнения $7,24 \pm 2,2$ мг/мл ($P < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что повышенный уровень СРБ у женщин в постменопаузе связан с МС (рис. 2).

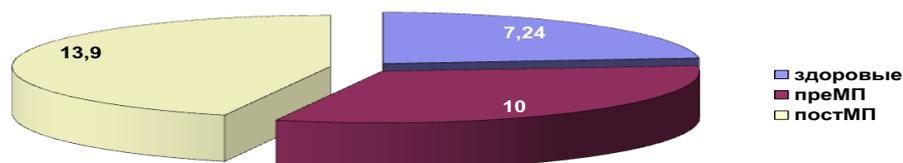


Рис. 2 Биохимические показатели СРБ у женщин с МС в пре

и постменопаузальном периоде, мг/мл

У пациенток с МС в менопаузе в первую очередь мы обратили внимание на уровень мочевой кислоты: в постменопаузе: $317,6 \pm 14,20$ мкмоль/л в группе сравнения $359,9 \pm 15,20$ мкмоль/л ($P < 0,05$).

Концентрация глюкозы крови (натощак) значительно увеличивается на 36,5% исходных величин ($P < 0,01$). Схожая динамика отмечена и после нагрузочной пробы, где уровень глюкозы превысил показатели группы здоровых лиц на 26,8% ($P < 0,001$). Повышение уровня глюкозы в крови сопровождается увеличением уровня инсулина в крови натощак. Концентрация инсулина у женщин с МС в пременопаузе повысилась в среднем на 38,0% по сравнению с группой здоровых лиц. Нагрузочная проба также сопровождалась увеличением концентрации инсулина в крови в среднем в 2,7 раза и была равна $42,01 \pm 0,03$ мкЕД/мл ($P < 0,001$).

Особый интерес представляет динамика углеводного обмена у женщин МС в постменопаузальном периоде. Анализ полученных результатов исследования показывает повышение уровня глюкозы натощак у женщин с МС в постменопаузе на 41% по сравнению с женщинами МС в пременопаузальном периоде. Нагрузочная проба также сопровождается динамикой, отмеченной относительно концентрации инсулина в крови. Концентрация инсулина в крови (натощак), у женщин с МС в постменопаузальном периоде превысила данные пациенток в пременопаузальном периоде в 1,5 раз ($P < 0,05$). Состояние гиперинсулинемии также отмечено и после нагрузочной пробы. Содержание инсулина в крови превысило показатели группы сравнения в 3 раза ($P < 0,05$). При этом индекс инсулинорезистентности при сопоставлении результатов двух групп превысил исходные значения в 2 раза, следовательно, в постменопаузальном периоде у женщин МС налицо состояния гиперинсулинемии.

У больных группы сравнения и постменопаузального периода было предположено углеводное нарушение еще задолго до этого, но у больных постменопаузального периода было больше выявлено НТГ и СД 2-го типа: соответственно 25,0% против 18,6% ($P < 0,05$) и 50,0% против 16,3% ($P < 0,05$). У больных пременопаузального периода углеводный обмен был выявлен у 17 (28,3%) женщин. При анализе видов нарушений углеводного обмена не были обнаружены значимые различия у женщин группы сравнения и пременопаузального периода.

Уровень общего холестерина в крови у женщин с МС в пременопаузальном периоде превысил показатели группы сравнения на 20,5% и в среднем был равен $6,18 \pm 0,24$ мМоль/л ($P < 0,01$). Схожая динамика отмечена относительно триглицерида в плазме крови, где его уровень превысил исходные значения на 44,4% ($P < 0,001$). Иная динамика наблюдалась относительно липопротеида высокой плотности у женщин с МС в пременопаузальном периоде. Содержание ЛПВП изучалось в пределах величин группы сравнения.

Содержание ХС ЛПВП у женщин пременопаузальном периоде увеличивается на 3,9% при сопоставлении с показателями группы сравнения. Иная

динамика отмечена относительно ХС ЛПНП, где его содержание у обследуемых женщин пременопаузального периода превысило исходные значения группы сравнения на 9,1% и в среднем было равно $2,76 \pm 0,47$ ммоль/л. Схожая динамика отмечена относительно динамики ХС ЛПОНП, где его показатели в среднем составили $0,64 \pm 0,07$ ммоль/л, что на 12,3% выше показателей группы сравнения.

Содержание ХС ЛПВП у женщин в постменопаузальном периоде ниже, чем в группе сравнения. ХС ЛПНП женщин в постменопаузе превысило исходные значения группы сравнения на 11,0% и в среднем составило $2,81 \pm 0,12$ ммоль/л. Показатели ХС ЛПОНП в среднем составили $0,78 \pm 0,05$ ммоль/л, что на 36,8% выше показателей группы сравнения.

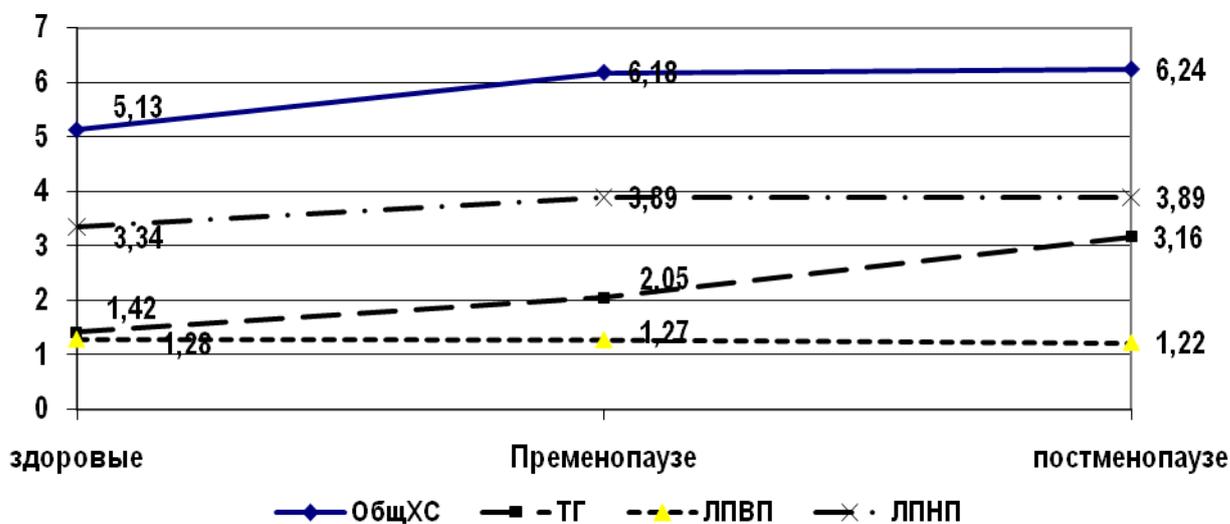


Рис. 3. Данные показатели липидограммы у женщин МС в пре- и постменопаузальном периоде (ммоль/л)

Наблюдаемые нарушения менструальных циклов в различные периоды обусловлены увеличением фолликулярной фазы, ассоциированной повышением уровня ФСГ при более стабильных показателях эстрадиола.

У женщин с МС в пременопаузе уровень эстрадиола в плазме крови снижается на 3,0%, в смешанной слюне – на 5,0% по сравнению с показателями у здоровых женщин. В периода постменопаузы у женщин с МС концентрация эстрадиола в плазме крови снижается на 94,9% ($P < 0,001$), в смешанной слюне – на 62,4% ($P < 0,001$).

Содержание ФСГ в крови у женщин с МС в пременопаузе значительно повышается в 1,75 раз и составляет $29,53 \pm 1,74$ мЕД/мл против $16,84 \pm 1,08$ мЕД/мл в группе сравнения ($P < 0,001$). Эстрадиол у женщин с МС пременопаузальном периоде снижается в среднем на 6%.

Содержание ФСГ в крови у женщин с МС в постменопаузе значительно повышалось в 1,9 раза и составило $32,0 \pm 2,71$ мЕД/мл, против $16,84 \pm 1,08$ мЕД/мл в группе сравнения. Показатели эстрадиола у обследуемых женщин с МС в постменопаузальном периоде имеют тенденцию к снижению в среднем на 51,0%.

ЛГ концентрация превысила исходные значения на 49,6% и была равна $13,4 \pm 0,89$ пМоль/л ($P < 0,001$).

Следовательно, на фоне снижения уровня эстрадиола, мы наблюдаем уверенный рост ФСГ и ЛГ, который указывает на нарастающую недостаточность фолликулов.

Концентрация тестостерона в этот период у женщин с МС заметно падает, причем у большинства женщин яичники секретируют тестостерон незначительно больше (на 17,0%), чем до менопаузы. Уровень андростендиона у обследуемых женщин с МС в постменопаузальном периоде в сравнении со здоровыми женщинами снижается в среднем на 46,0%.

Концентрация лептина в плазме крови у женщин с МС в пременопаузальном периоде возрастает и в среднем превысила результаты группы сравнения в 5,2 раза ($P < 0,001$). Концентрация адипонектина в исследуемых группах была различной. У женщин с МС в пременопаузальном периоде уровень адипонектина в крови в среднем был равен $5,89 \pm 0,44$ мкг/мл, что на 43,0% ниже исходных величин группы сравнения ($P < 0,001$). Динамика резистина была схожа с динамикой показателей лептина. Концентрация резистина в плазме крови у женщин с МС в пременопаузальном периоде превысила группы сравнения в 1,8 раза ($P < 0,001$) (рис. 4).

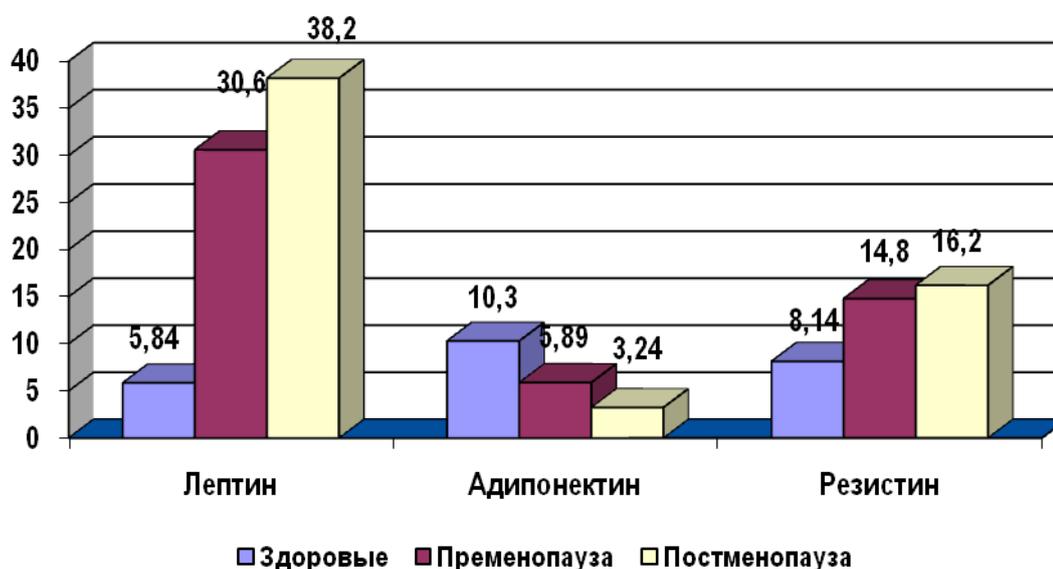


Рис. 4. Показатели гормонов жировой ткани у женщин с МС в пре- и постменопаузе (нг/мл)

Концентрация лептина в плазме крови у женщин с МС в постменопаузальном периоде возрастает в среднем в 6,5 раза ($P < 0,001$). Концентрация адипонектина была равна $3,24 \pm 2,13$ мкг/мл, что на 68,7% ниже, чем в группе сравнения. Концентрация в среднем была в 2,0 раза ($P < 0,001$) выше по сравнению с группой контроля.

У женщин МС пременопаузальном периоде отмечено повышение числа десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови в 2,3 раза по сравнению со здоровыми женщинами ($P < 0,05$). Концентрация фактора Виллебранда повышается в среднем на 23,2% при сопоставлении с группой сравнения. Уро-

вень фибронектина в плазме крови у обследуемых пациентов превысил исходный уровень на 51,6%, а фибриногена на 35,3% ($P < 0,001$) (табл. 1).

Дисфункция эндотелиоцитов сопровождается повышением ингибитора активатора плазмогена-1, концентрация которого у женщин с МС в пременопаузальном периоде в среднем была равна $10,8 \pm 0,89$ Ед/мл, что в 4,3 раза больше, чем в группе сравнения. Высокие значения ИАП-1 не вызывают усиление фибринолиза за счет синтеза протеина-С, активатором которого является тромбомодулин. Показатели тромбомодулина и протеина-С находятся в пределах показателей группы сравнения.

Таблица 1

Показатели маркера дисфункции и повреждения эндотелия у женщин МС пре- и постменопаузальном периоде

Показатели	Группа сравнения (n=14)	Пременопаузе (n=40)	Постменопаузе (n=48)
Дискваммированные эндотелиоциты плазмы крови 1×10^4 /л	$2,03 \pm 0,17$	$4,58 \pm 0,33^{***}$	$5,64 \pm 0,43^{***}$
Фактор Виллебранда %	$93,21 \pm 7,14$	$114,8 \pm 9,51$	$127,1 \pm 8,01^{**}$
Фибронектин мкг/мл	$108,4 \pm 8,71$	$164,3 \pm 7,64^{***}$	$81,3 \pm 11,32$
Ингибитор активатора плазминогена – I ИАП-I Ед/мл	$2,54 \pm 0,14$	$10,8 \pm 0,89^{***}$	$14,9 \pm 0,89^{***}$
Тромбомодулин, нг/мл	$4,01 \pm 0,08$	$3,48 \pm 0,14^{**}$	$3,94 \pm 0,21$
Протеин С, Ед/мл	$0,94 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,08$
Эндотелин – I пМоль/л	$2,13 \pm 0,12$	$3,57 \pm 0,18^{***}$	$2,71 \pm 0,18^{**}$
Аннексин А5 нг/мл	$1,34 \pm 0,11$	$2,53 \pm 0,17^{***}$	$14,9 \pm 0,89^{***}$
Активность активатора плазминогена (t-ра) ед/мл	$0,13 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02^{**}$	$0,04 \pm 0,01^{***}$
Фибриноген, г/л	$3,09 \pm 0,14$	$4,18 \pm 0,24^{***}$	$4,42 \pm 0,38^{**}$
Гомоцистеин мкМоль/л	$9,82 \pm 0,74$	$12,71 \pm 0,93^*$	$16,3 \pm 0,91^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

В постменопаузальном периоде у них уверенно повышены десквамированные эндотелиоциты в плазме крови в 2,8 раза при сравнении со здоровыми женщинами ($P < 0,001$). Концентрация фактора Виллебранда повышается в среднем на 36,4% при сопоставлении с группой сравнения.

Уровень фибриноектина в плазме крови у обследованных пациентов превысил исходный уровень на 67,2% ($P < 0,001$), а фибриногена на 43,0% ($P < 0,01$). Следовательно, постменопаузальный период у женщин с МС сопровождается не только дисфункцией эндотелиальных клеток сосудов, но и активацией тромбоцитов за счет повышения адгезивных факторов.

Дисфункция эндотелиоцитов сопровождается повышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1, концентрация которого у женщин с МС в постменопаузальном периоде в среднем была равна $14,9 \pm 0,89$ Ед/мл, что в 5,9 раза больше, чем в группе сравнения. Высокие значения ИАП-1 не привели к усилению фибринолиза за счет синтеза протеина С, активатором которого является тромбомодулин. Тромбомодулин и протеин-С находятся в пределах показателей группы сравнения.

Между тем дисфункция эндотелиальных клеток у женщин с МС в постменопаузальном периоде усиливает синтез эндотелина-1, концентрация которого в среднем составила $4,01 \pm 0,33$ пМоль/л, что в 1,9 раза выше исходных величин ($P < 0,001$), что указывает на активацию эндотелия, который в нормальных условиях фактически не синтезируется.

Анализ полученных результатов исследования показал на значительное сокращение времени показателя - активированного времени рекальцификации у женщин с МС в пременопаузальном периоде в среднем на 28,9% ($P < 0,001$). Показатель АЧТВ у женщин с МС в пременопаузе составил, $29,2 \pm 1,87$ сек, при этом у 10 обследованных отмечалось его укорочение менее чем на 28 секунд. Показатель АЧТВ среди пациенток пременопаузального периода оказался значительно ниже, чем в группе сравнения, составив 29,8% ($P < 0,05$).

Анализ полученных результатов исследования, показал на уверенное сокращение во времени показателя – активированного времени рекальцификации у женщин с МС в постменопаузальном периоде в среднем на 34% ($P < 0,05$). Активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) используется как скрининг тест для оценки внутреннего каскада свертывания плазмы, так как в данном тесте используются реагенты, содержащие фосфолипиды контактной активации, а не тканевые факторы, как в показателях АВР. В нашем исследовании показатель АЧТВ у женщин с МС в постменопаузе составил $27,3 \pm 1,27$ сек, при этом у 10 обследованных отмечалось его ускорение менее 26 сек. При статистическом анализе показатель АЧТВ среди пациенток в постменопаузальном периоде оказался значительно ниже, чем в группе сравнения, составив 25,0% ($P < 0,001$).

Высокая коагуляционная активность крови у обследуемых женщин в период постменопаузы сочетается с высокой активностью протеазы, что приводит к повышению уровня сериновой протеазы тромбина. В ответ на это печень начинает усиленно синтезировать антитромбин III (естественный коагулянт), который связывает тромбин в присутствии эндогенного гепарина. У женщин с МС в постменопаузе хронометрическая и структурная гиперкоагуляция приводит к усиленному потреблению антитромбина III у обследуемых пациенток на 20,3% ($P < 0,01$).

У женщин с МС в пременопаузе количество тромбоцитов составило $182,6 \pm 8,71 \cdot 10^9$ л, тогда как в группе сравнения оно было равно $256,0 \pm 11,32 \cdot 10^9$ л, что указывает на снижение в среднем на 28,7%.

У женщин с МС в пременопаузе отмечено уверенное снижение процентного содержания дискоцитов, где ее значения в среднем составило $71,2 \pm 1,21\%$ против $85,4 \pm 1,21\%$ у здоровых женщин, что на 16,6% ниже исходных величин ($P < 0,001$). У пациенток в постменопаузальном периоде уверенно повышается содержание дискоэхиноцитов, которые инициируют внутрисосудистое тромбообразование. Содержание дискоэхиноцитов было повышено в среднем в 1,8 раз и составило $20,8 \pm 1,86\%$ против $11,4 \pm 0,32\%$ в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей тромбоцитарного звена системы гемостаза у женщин с МС в пре- и постменопаузальном периоде

Показатели	Группа сравнения (n=14)	Женщины с МС в пременопаузе (n=40)	Женщины с МС в постменопаузе (n=48)
Дискоциты%	$85,4 \pm 1,21$	$71,2 \pm 1,21^{***}$	$61,1 \pm 1,21^{***}$
Дискоэхиноциты %	$11,4 \pm 0,32$	$20,8 \pm 0,71^{***}$	$20,8 \pm 1,86^{***}$
Сфероэхиноциты %	$1,54 \pm 0,11$	$4,04 \pm 0,13^{***}$	$5,61 \pm 0,44^{***}$
Сфероциты %	$1,51 \pm 0,12$	$3,99 \pm 0,23^{***}$	$3,99 \pm 0,23^{***}$
Количество тромбоцитов	$256,0 \pm 11,32$	$182,6 \pm 8,71^{***}$	$178,4 \pm 7,8^{***}$
Число активированных тромбоцитов крови %	$12,41 \pm 0,23$	$13,46 \pm 8,96$	$18,71 \pm 0,23^{***}$
Степень агрегации тромбоцитов ристоминцином, %	$94,8 \pm 6,51$	$128,3 \pm 6,93^{***}$	$118,71 \pm 1,17^{***}$
Скорость агрегации тромбоцитов адреналином %	$80,4 \pm 5,76$	$70,8 \pm 5,43$	$76,8 \pm 6,53$
Скорость агрегации тромбоцитов за 30 сек % мин	$11,81 \pm 0,57$	$9,12 \pm 0,49^{***}$	$8,14 \pm 0,71^{***}$
Время агрегации тромбоцитов (мин)	$8,71 \pm 0,43$	$7,08 \pm 0,31^{**}$	$6,54 \pm 0,53^{**}$

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Сходная динамика отмечена относительно сфероэхиноцитов, в частности, их процентное содержание у женщин с МС в пременопаузе составило

4,04±0,31%. Сфероэритроциты у женщин с МС в постменопаузе составили 5,6±0,94, у здоровых женщин репродуктивного возраста оно было равно 1,54±0,11%, что в 2,6 раза ($P<0,001$) превысило исходные значения.

Относительно сфероцитов наблюдалась сходная динамика, т.е. процентное содержание данной формы кровяной пластинки превысило исходный уровень в 2,6 раза ($P<0,001$).

У женщин МС постменопаузе отмечено значимое снижение процентного содержания дискоцитов, где их значения в среднем составляет 64,42±5.56% против 85,4±1,21% у здоровых женщин, что на 24,6% ($P<0,01$) ниже исходных величин. Снижение нормальных форм тромбоцитов (дискоциты) сопровождалось уверенным повышением патологических форм кровяных пластинок.

Одним из маркеров повреждения гепатоцитов, а именно клеточных органелл, является α -глутатион-S-трансфераза, участвующая в детоксикационной функции печени. Данный фермент в крови у женщин с МС постменопаузального периода повышен на 35,8% по сравнению с группой фермента крови.

У женщин с МС в пременопаузальном периоде наблюдается значимое увеличение концентрации белков средней молекулярной массы (E_{250}) на 27,3% ($P<0,01$), что свидетельствует об эндогенной интоксикации. Увеличение процесса ПОЛ у обследуемых лиц подтверждено полученными результатами относительно альдегида, уровень которого превысил исходные значения на 45,1% ($P>0,05$). Окислительный стресс и цитокиновая атака на фоне эндогенной интоксикации сопровождалась повышением уровня фактора некроза опухоли в среднем на 39,8%.

У женщин с МС в постменопаузальном периоде наблюдается значимое увеличение концентрации белков средней молекулярной массы (E_{254}) на 36,4% ($P<0,001$), что свидетельствует об эндогенной интоксикации, обусловленной связанным с цитокином повреждением пептидов различной молекулярной массы в крови.

Наблюдаемая эндогенная интоксикация и метаболический синдром у женщин в постменопаузальном периоде являются одной из причин окислительного стресса, который ассоциируется также с нарастанием пула молекул средней массы. Увеличение процесса ПОЛ у обследованных лиц подтверждается полученными результатами, относительно уровня конечного продукта ПОД – малонового диальдегида, уровень которого превысил исходные значения на 58,8% ($P<0,001$). Окислительный стресс и цитокиновая атака на фоне эндогенной интоксикации сопровождалась повышением уровня фактора некроза опухоли - α в среднем на 67,7%.

Снижение уровня эстрогенов, которое отмечается в постменопаузальном периоде, постепенно переходя в состояние, обусловленное дефицитом эстрогенов и состоянием гиперинсулинемии, приводит к тому, что происходит накопление липидов, особенно свободных жирных кислот, которые активируют секрецию инсулина поджелудочной железой, снижают ее печеночный клиренс, тем самым делая вклад в прогрессирование гиперинсулинемии.

Кроме этого, они снижают способность связывания инсулина с рецепторами и тормозят поглощение и утилизацию глюкозы клетками, способствуя развитию гипергликемии.

Представленные результаты исследования показателей маркера дисфункции и повреждения эндотелия у женщин с МС в постменопаузальном периоде свидетельствуют о дисфункциональных нарушениях эндотелиальных клеток, что сопровождается усилением синтеза адгезивных белков, изменением тромбогенной и антромбогенности сосудистой стенки, изменяя тонус сосудов и апоптических факторов.

На основании полученных результатов исследования можно отметить, что наблюдаемая дисфункция эндотелиоцитов у женщин с МС в постменопаузе сопровождается не только изменением морфологической картины тромбоцитов, но также усилением адгезивной и агрегационной активности в процентном отношении, что подтверждается при индуцировании агрегационной активности индуктором – ристомидином.

У женщин с МС в постменопаузальном периоде на фоне образования активных форм кислорода и эндогенной интоксикации отмечается гиперферментемия за счет нарушения мембранных структур митохондрий гепатоцитов. Наблюдается также стимуляция макрофагальной системы печени, что выражается в увеличении концентрации цистатина и катепсина-В в крови. Повышение активности катепсина-В может быть одной из причин гибели гепатоцитов и ускорения апоптоза.

По результатам наших исследований составлен алгоритм диагностики у женщин в пре и постменопаузальном периоде с МС (рис. 5).

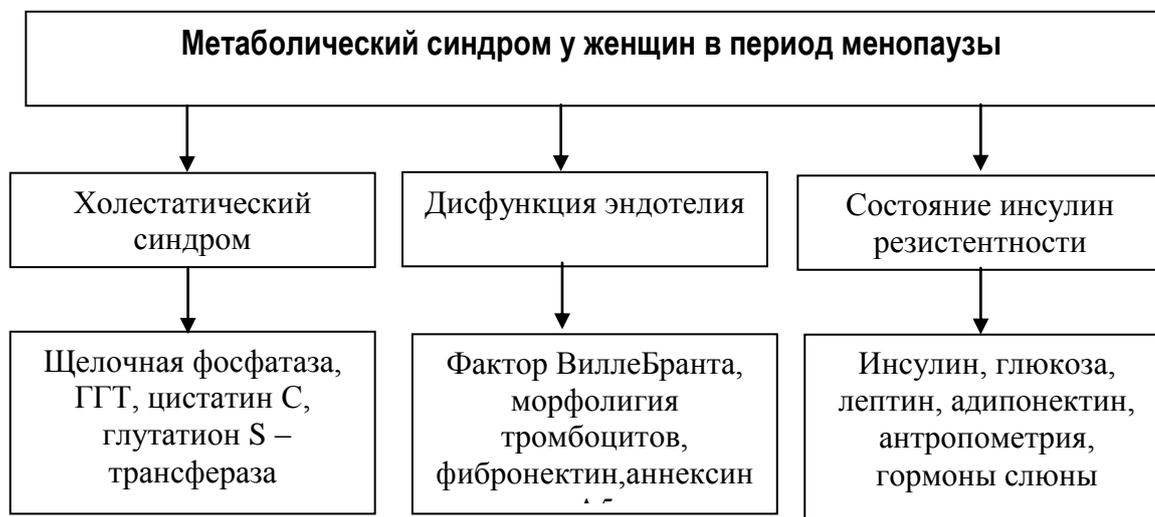


Рис. 5. Алгоритм обследования женщин в период менопаузы лабораторным показателям

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Женщины в постменопаузальном периоде в 58% случаях имели все 5 компонентов, в 28% – 4 компонента и в 14% случаях – 3 компонента метаболического синдрома. Частота ожирения II и III степеней наблюдалась в

27,9%. Выявлена зависимость ожирения от числа компонентов метаболического синдрома. Антропометрические показатели характеризуются увеличением объема талии и бедер на 12,8 и 8,4%, индекса массы тела – на 12,9%.

2. У 88% обследованных женщин выявлена гипер- и дислипидемия, проявляющаяся в повышении количества жирowych кислот в сыворотке крови в 2,4 и 3,5 раза, общего холестерина и холестерина в липопротеидах очень низкой и низкой плотности, снижением холестерина в липопротеидах высокой плотности и повышением индекса атерогенности, особенно в постменопаузальном периоде.

3. Для женщин с метаболическим синдромом характерна наташакковая и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия, нарушение толерантности глюкозы к инсулину. Выявлено развитие гиперурикемии. Выраженность их зависела от степени ожирения, наличия инсулиннезависимого сахарного диабета и длительности менопаузы.

4. У пациенток с метаболическим синдромом на фоне гиперфункции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов отмечено снижение продукции эстрадиола. Концентрация его в плазме крови и смешанной слюне снижена, особенно у пациентов в постменопаузе. Это отражается на содержании эстрогена в плазме крови, что проявляется в повышении его в 3 и 4 раза соответственно пре- и постменопаузальному периоду. Исследование смешанной слюны на наличие стероидных гормонов имеет диагностическое значение, так как позволяет выявить изменения их свободных форм, что связано с неспособностью гормонов связываться с белками слюны.

5. У женщин в период постменопаузы более выражено повышается содержание С-реактивного белка, мочевой кислоты, молекул средней массы и продуктов перекисного окисления липидов, обуславливая риск поражения печени, развития холестатического синдрома и снижения ее детоксицирующих свойств. Это проявляется в повышении активности ферментов ГГТ и α -глутатион-S-трансферазы, уровня цистатина-С и катепсина-В.

6. Избыточное накопление висцеральной жировой ткани на фоне гормональных перестроек у женщин с метаболическим синдромом в пре- и постменопаузе является предиктором повышения уровня лептина и резистина и снижения уровня адипонектина на 43 и 70% группах женщин в пре- и постменопаузе. Выраженность изменения этих гормонов зависела от степени ожирения.

7. У женщин с МС развивается дисфункция эндотелия, проявляющаяся уверенным увеличением числа десквамированных эндотелиоцитов, фактора Виллебранда, фибриноектина, эндотелина 1, аннексина А-5 и гомоцистеина, снижением активности активатора плазминогена, особенно у пациенток с наличием артериальной гипертензии, обуславливая активизацию прокоагулянтных свойств эндотелиоцитов. Отмечена высокая коагуляционная активность крови пациенток с метаболическим синдромом, особенно в период менопаузы, вследствие увеличения числа дискоэхиноцитов, сфероэхиноцитов и сфероцитов, количества активированных тромбоцитов и степени их агрегации.

8. Наиболее информативными лабораторными маркерами ранней диагностики метаболического синдрома и различных дисфункциональных состояний являются для ожирения – лептина, инсулинорезистентности – индекс НОМА, дисфункции эндотелия – морфология тромбоцитов, гемостаза – аннексина А-5, гепатцитов – цистатиона, выявление которых может выполняться на различных уровнях здравоохранения. Разработан алгоритм диагностических критерий тяжести метаболического синдрома у женщин в период менопаузы, что имеет диагностическую ценность.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT THE TASHKENT
MEDICAL ACADEMY ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF
DOCTOR OF SCIENCES**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

MUKHAMEDOVA NURKHAN KHALIMOVNA

**DIFFERENTIATED APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF
METABOLIC SYNDROME IN WOMEN DURING PRE- AND
POSTMENOPAUSAL PERIODS**

140.00.25 – Clinical-laboratory and functional diagnostics

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

TASHKENT – 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in № B2017.1. DSc/Tib103.

Doctoral dissertation is carried out at Tashkent Medical Academy

Abstract of dissertation in three (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific Council at (<http://webmail.tma.uz>) and Informative educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net.)

Scientific consultant: **Khadjimetrov Abdugafur Ahatovich**
Doctor of biological sciences, professor

Official opponents: **Aripov Abdumalik Nigmatovich**
Doctor of medical sciences, professor

Ishigov Ibrahim Agaevich
Doctor of medical sciences, professor

Sultanov Saidazim Nasirovich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Passia medical academy of continuing vocational education (Russian Federation)**

Defense will take place « ____ » _____ 2017 at ____ at the meeting of Scientific council 27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel /fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mai.ru)

It is possible to review with doctoral dissertation in Information - resource center of Tashkent Medical Academy (it is registered with № ____) (Address: 100109, Tashkent, Faraby, 2. Tel /fax: (+99871) 150-78-25

Abstract of dissertation sent out « ____ » _____ 2017.
(Protocol of meeting № . ____ from « ____ » _____ 2017).

A. G. Gadayev
Chairman of the council on
awarding of scientific degree of doctor
of sciences M.D, professor

B. Kh. Shagzatova
Scientific secretary of scientific council on
awarding of scientific degree of doctor
of sciences M.D, professor

A. L. Alyavi
Chairman of the council on
awarding of scientific degree of doctor
of sciences M.D, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral thesis)

Topicality and relevance of the theme of dissertation. According to the World Health Organization (WHO) metabolic syndrome (MS) due to the widespread and high level of mortality is considered a global medical and social problem. According to analysts, by 2025 the number of obese patients in the world will double, 40% of men and 50% women will suffer from this disease¹. Today, it is important to raise the level of medical care to a new level in accordance with the Strategy² for the five priorities of the Republic of Uzbekistan in 2017-2021, including the prophylaxis and diagnostics of menopausal diseases, the use of modern technologies and the provision of high-quality, It plays a crucial role in improving the quality of life among different layers.

The purpose of the research work is to define the characteristics of the mechanisms of metabolic disorders in various systems of the body women in pre- and postmenopausal period associated for plant-representative criteria early phased optimization diagnostic therapeutic ways of correction.

The object of the research:

to examine the anthropometric indices in women with MS during pre- and postmenopausal periods associated MS;

to identify the features of hyperuricemia values in women with MS in menopausal period associate MS;

to study the dynamics of carbohydrate metabolism, to study the dynamics of lipids and blood lipid-transporting system; to identify the features of estradiol levels in the blood plasma and mixed saliva of women with MS in menopausal period; to study the dynamics of change of parameters of adipose tissue hormones (leptin, adiponectin and resistin);

to assess the risk of cholestatic syndrome in women with MS during pre- and postmenopausal periods; to determine the prognostic value of markers of endothelial dysfunction and hemostasis system parameters in women with MS during menopausal period;

to identify the most informative laboratory markers for the evaluation of metabolic disorders in women with MS during menopause.

The object of the research 128 women with MS in pre- and postmenopausal periods aged from 40 to 65 years, 40 women of the control group at the similar age without MS.

The scientific novelty of the research it is as follows:

functional changes in endothelial vein cells were revealed in predicting the development of arterial hypertension in women during menopause and increasing the number of adhesive proteins;

¹ Consensus: Russian experts on metabolic syndrome in the Russian Federation definition, diagnostic criteria, primary prevention and treatment // Consilium Medicum, 2015.- t.12. - № 5. – S..5-11.

²The strategy for the five priority areas of the Republic of Uzbekistan in 2017-2021 years.

through the detection of an amount of leptin in the blood and an estradiol with anthropometric measures in saliva, a system for predicting obesity in women during menopause has been improved;

revealed a stronger manifestation of symptoms and negative signs in postmenopausal women;

revealed the existence of a relationship between the vein-platelet ligament, cholestatic syndrome and the development of thrombohemorrhagic symptoms;

the mechanism of the early approach to diagnosing and predicting the metabolic syndrome in women of the menopause period has been developed.

The practical research results:

developed algorithms for early stage-by-stage diagnostics of metabolic disorders in women in the pre- and post-menopausal period of associated MS, taking into account screening and complex examination;

the results of this study contribute to deepening the understanding of the dynamics of changes in lipid, carbohydrate metabolism, markers of damage to the vascular wall in women with MS in the postmenopausal period;

diagnostic and prognostic values of endothelin-1 concentration, homocysteine and desquamated blood endotheliocytes were determined to determine the further tactics of patients management; study of the relationship of the revealed disorders with insulin resistance markers and obesity allow to develop a rational approach to the evaluation of the state of various body systems in women in the pre- and postmenopausal period against the background of MS; the study of endothelial dysfunction, fatty tissue hormones provides additional information for determining risk groups for the development of complications in various body systems.

Introduction of the research results. On the basis of scientific research on the neurohumoral mechanism of the metabolic syndrome and therapeutic methods:

the patent for the invention was received by the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan on the "Method of differential diagnosis of the metabolic syndrome in women in the fertile and post-menopausal period" (IAP 20150226). This method allowed to identifying and predicts changes in the violation of molecular biomarkers, insulin resistance, and hyperhomocysteinemia carbohydrate-lipid metabolism; for the purpose of clinical diagnosis of the metabolic syndrome in women in the pre- and post-menopausal period, a methodical manual "Hemostasis System" was developed and introduced into health care practice. (Certificate of the Ministry Health of Uzbekistan Republic №8n-d/405 from 16 february 2015 year). This manual served to improve the measures for the early detection of DIC syndrome in menopause in women;

scientific results obtained on the basis of differential diagnosis of the metabolic syndrome and a new approach to it in women in the pre- and post-menopausal period were introduced into the healthcare system, in particular, to the practice of the 2nd, 3rd clinic of the Tashkent Medical Academy and the clinic of the Tashkent State Dental Institute. (Information from the Ministry of Health No. 8n-d / 21 of march 30, 2016, № 8n-d / 3 of January 30, 2017). Introduction of the obtained scientific results into practice makes it possible to shorten the duration of treatment of patients by 70.1% by diagnosing the metabolic syndrome in pre- and postmeno-

pausal women, determining treatment tactics and improving their quality of life.

The outline of the thesis. Women in the postmenopausal period in 58% of cases had all 5 components, in 28% - 4 components and in 14% cases - 3 components of the metabolic syndrome. The incidence of obesity II and III degrees was observed in 27.9%. The dependence of obesity on the number of components of the metabolic syndrome was revealed. Anthropometric indicators are characterized by an increase in the waist and hips by 12.8 and 8.4%, the body mass index by 12.9%; 88% of the examined women showed hyper- and dyslipidemia, manifested in an increase in the number of fatty acids in the serum of 2.4 and 3.5 times, total cholesterol and cholesterol in very low and low density lipoproteins, a decrease in cholesterol in high-density lipoproteins and an increase in the atherogenic index, especially in the postmenopausal period; For women with metabolic syndrome, naschasic and postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia are characteristic, a violation of glucose tolerance to insulin. The development of hyperuricemia was revealed. Their severity depended on the degree of obesity, the presence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the duration of menopause; in patients with metabolic syndrome, against the background of hyperfunction of follicle-stimulating and luteinizing hormones, a decrease in the production of estradiol was noted. Its concentration in blood plasma and mixed saliva is reduced, especially in patients in postmenopausal women. This is reflected in the content of estrone in the blood plasma, which is manifested in an increase in its 3 and 4 times, respectively, pre- and postmenopausal period. The study of mixed saliva for the presence of steroid hormones is of diagnostic importance, since it allows to revealing changes in their free forms, which is due to the inability of hormones to bind to proteins of saliva.

In women during the postmenopausal period, the content of C-reactive protein, uric acid, middle weight molecules and lipid peroxidation products is more pronounced, causing a risk of liver damage, development of the cholestatic syndrome and reduction of its detoxifying properties This is manifested in an increase in the activity of enzymes GGT and α -glutathione-S transferase, the level of cystatin-C and cathepsin-B; Excessive accumulation of visceral adipose tissue on the background of hormonal rearrangements in women with metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women is a predictor of increased levels of leptin and resistin and a reduction in adiponectin levels in 43 and 70% of women in pre- and postmenopausal women. The severity of the changes in these hormones depended on the degree of obesity; Women with MS develop endothelial dysfunction, manifested by a confident increase in the number of desquamated endotheliocytes, von Willebrand factor, fibrinectin, endothelin 1, annexin and homocysteine, a decrease in the activity of the plasminogen activator, especially in patients with arterial hypertension, causing the procoagulant properties of endotheliocytes to activate. High coagulation activity of blood of patients with metabolic syndrome was noted, especially during the menopause, due to an increase in the number of disco- and spherocinocytes and spherocytes, the number of activated platelets and the degree of their aggregation.

The most informative laboratory markers for the early diagnosis of metabolic

syndrome and various dysfunctional conditions are for obesity - leptin, insulin resistance - HOMA index, endothelial dysfunction - platelet morphology, hemostasis - annexin A-5, hepatocytes - cystathion, detection of which can be performed at various levels of health care. An algorithm has been developed for the diagnostic criteria for the severity of the metabolic syndrome in women during menopause, which is of diagnostic value.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мухамедова Н.Х., Хаджиметов А.А. Роль эндотелиопатии в развитии метаболического синдрома // Вестник ТМА. - Ташкент, 2013. - №2. - С. 62-64 (14.00.00; №13).

2. Mukhamedova N, Kh. Dysfunction of the tubules during the diabetes of the nephropathy // Аллергология и иммунология журнал. – Россия, 2013. - № 2. - С. 127-129 (14.00.00; №120).

3. Мухамедова Н. Х., Новые в диагностике Метаболического синдрома у женщин в постменопаузальном периоде // Медицинский Журнал Узбекистана, - 2014. - № 6. - С. 82-85 (14.00.00; №8).

4. Мухамедова Н. Х. Патогенитические аспекты метаболического синдрома у женщин в пре- и постменопаузальном периоде // Медицинский журнал Узбекистана. - 2014, - №6. - С. 117-121 (14.00.00; №8).

5. Mukhamedova N, Kh. Differentiated approach in harmonic status in women of pre postmenopausal period // East west European Sciences Review. - 2014.- № 9-10. - P. 84-86 (14.00.00; №19).

6. Mukhamedova N. Kh. Differentiated approach endotheliopathy in the development of in women metabolic syndrome // East west European Sciences Austria. - 2014. - № 5. - С. 29-31 (14.00.00; №19).

7. Мухамедова Н. Х., Ёдгоров И. Особенности метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста и постменопаузального периода с метаболическим синдромом // Медицинский Журнал Узбекистана, 2015. - № 3. - С. 25-28 (14.00.00; №8).

8. Мухамедова Н. Х., Показатели углеводного обмена у женщин с МС постменопаузе // Инфекция, иммунитет и фармакология Ташкент, 2016.-№ 3.- С.56-61 (14.00.00; №7).

9. Мухамедова Н. Х., Ходжиметов А. А. Показатели коагулограммы обследованных женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2016. - № 4. - С. 71-74 (14.00.00; №7).

10. Мухамедова Н. Х. Показатели тромбоцитарного звена системы гемостаза у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2016. - №2. - С. 116-121 (14.00.00; №7).

11. Мухамедова Н. Х. Диагностическое значение показателя холестатического синдрома у женщин с МС в пременопаузальном периоде // Медицинский Журнал Узбекистана. - 2016. - № 6. - С.78-82 (14.00.00; №8).

12. Мухамедова Н. Х. Способ, дифференцированный диагностики метаболического синдрома у женщин фертильного и постменопаузального периода // Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. Ташкент, - 2016. - № 1. – С.8-9 (№ IAP 20150226).

13. Мухамедова Н.Х., Гулямиддинов С., Жураев У., Взаимосвязь различных компонентов метаболического синдрома у женщин в пре – и постменопаузальном периоде // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2017. - №2.1 (95). – С. 379-380 (14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; II part)

14. Мухамедова Н. Х., Юлдашева Г. Х., Хамрабаева Ф. И. Особенности диагностики хронического панкреатита у больных с метаболическими нарушениями // Молодой учёный Медицина: вызовы сегодняшнего дня // Международная научная конференция г. Челябинск, 2012. - С. 82-84.

15. Мухамедова Н. Х., Хаджиметов А. А. Диагностическая ценность исследования дисфункции эндотелиоцитов в развитии метаболического синдрома // Рес. научно-практической Конференции ”Метаболический синдром междисциплинарные проблемы и их решения”. - ТашИУВ, 2013. – С. 31-32.

16. Mukhamedova N, Kh. Dysfunction of the tubules during the diabetes of the nephropathy // Международный конгресс. - Москва, 2013.- Том 14, XVIII, №2. – 2013. - С. 127-128 (ISSN 1562-3637).

17. Мухамедова Н. Х. К механизму дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме у женщин репродуктивного и постменопаузального периода // Молодой учёный. - 2015. - Казань, № 17. - С. 683-686 (ISSN 2072 – 0297).

18. Мухамедова Н. Х. Значение эндотелиальной дисфункции у женщин в постменопаузальном периоде // “Обмен веществ при адаптации и повреждении” материалы XIII Российской научно-практической конференции с международным участием. - Ростов-на-Дону, 2014. - С. 78-80 (ISSN 978-5-7453-0507-8).

19. Мухамедова Н. Х. Дифференцированный подход в оценке гормонального статуса и липидного обмена у женщин с МС менопаузального периода // Сборник статей по материалам XXXI Международной заочной науч-

но-практической конференции Научная дискуссия: Вопросы Медицины. – Москва, 2014. - №11(24). - С. 102-106 (ISSN 2309-2750).

20. Мухамедова Н. Х., Ахмадалиев Н. Н. Оценка риска развития холестатического синдрома у женщин инсулинорезистентностью в постменопаузальном периоде // Журнал европейская академия естествознания. - 2014. - №1. - С. 71-74 (ISSN 2073 - 4972).

21. Mukhamedova N. Kh. Especialiy changes homocysteine in women of cheidearing age with metabolic syndrome // 8 th International scientific conference «Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings». - New York, 2014. - №30. - С. 20-22 (ISSN 978-1-9402260-20-4).

22. Мухамедова Н. Х. Особенного дифференциального возраста с метаболическим синдром // ВДНХ, Москва. - 2015. - С.15.

23. Mukhamedova N. Kh. Diagnostic value of endothelial dysfunction in the development of metabolic syndrome // Materials of The Eth scientific –practical Conference Part I. - Tashkent, 2017. - S. 22-23.

24. Isiamova N.U., Mukhamedova N. Kh. Modern approaches in the diagnosis of diagnosing postmenopausal sindrom in women // YOUNS SCIENTIST Topical issues in edicine Conference. - Tashkent, 2017. - S. 130.

Автореферат « Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди. (« » 2017 йил)

Босишга рухсат этилди: _____ йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,7. Адади: 100. Буюртма: № _____.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди

