

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА МИОКАРД ШИКАСТЛАНИШИНИНГ
ЭРТА ТАШХИСЛАШНИНГ КЛИНИК-ИНСТРУМЕНТАЛ ВА
БИОХИМИК МЕЗОНЛАРИ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

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

ТОШКЕНТ - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хидоятова Мухлиса Рахматиллаевна

Метаболик синдромда миокард шикастланишининг эрта ташхислашнинг
клиник-инструментал ва биохимик мезонлари..... 3

Хидоятова Мухлиса Рахматиллаевна

Клинико-инструментальные и биохимические критерии ранней
диагностики поражения миокарда при метаболическом
синдроме..... 23

Khidoyatova Mukhlisa Rakhmatillaevna

Clinical, instrumental and biochemical criteria for early diagnosis of
myocardial damage in metabolic syndrome..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА МИОКАРД ШИКАСТЛАНИШИНИНГ
ЭРТА ТАШХИСЛАШНИНГ КЛИНИК-ИНСТРУМЕНТАЛ ВА
БИОХИМИК МЕЗОНЛАРИ**

14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика

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

ТОШКЕНТ - 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib980 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz.) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Арипов Абдумалик Нигматович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Хайбуллина Зарина Руслановна тиббиёт фанлари доктори, Халимбетов Гуломжан Султанбаевич тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент Педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосида тузилган бир марталик кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ кун тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

О.В. Аблязов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш ҳузуридаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Метаболик синдром (МС) ва юрак-қон томир касалликларини (ЮҚТК) юқори хавфини ўзаро боғлиқлиги кўп йиллар давомида кузатилмоқда. МСнинг ҳар бир таркибий қисмлари ўзаро боғлиқ бўлиб, улар биргаликда ЮҚТКнинг янада жиддий оқибатларини пайдо бўлишига олиб келади. Ушбу касалликнинг катта ижтимоий аҳамияти шундаки, у қатор асоратлари туфайли эрта ногиронликка олиб келиб, ўлим хавфини 2 маротаба оширади. Дунёнинг кўп давлатлари юқумли касалликларни устидан муваффақият қозонгани билан ушбу янги юқумли бўлмаган касаллик дунё мамлакатларида соғлиққа катта хавф туғдирмоқда ва фавқулодда глобал муаммога айланиб «...соғлиқни сақлашга йирик харажатлар ва потенциал иқтисодий фаолиятда триллионларни ташкил этувчи йўқотишларга олиб келмоқда...»¹. Шу сабабли, МСда юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришларни эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларни олдини олиш тиббиётда энг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида юрак-қон томир хавфининг асосий белгиларини эрта аниқлаш ва коррекциялашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Аксарият тадқиқотчилар фикрига кўра, юрак касалликларини хавфини аниқлайдиган МСнинг асосий таркибий қисмлари бу инсулинга резистентлик (ИР) ва абдоминал семизликдир (АС). Шундай қилиб, ИР тушунчасига асосланган МС ушбу профилактик йўналиш билан чамбарчас боғлиқ. Бир қатор мутахассисларни фикрича, «...ИР атеросклерознинг ривожланишини дастлабки ва кеч босқичларида, гипергликемия эса дастлабки босқичларида муҳим рол ўйнайди...»². Бундан ташқари, ИР инсулиннинг қон томир деворига таъсирини қуйидагича ўзгартиради: инсулинга сезгир бўлган ҳолатда антиатероген ва инсулинга резистентлик ҳолатда проатероген. Афсуски, «...ушбу проатероген механизмлар одамларда ЮҚТК ривожланишига қандай таъсир кўрсатиши аниқ эмас...»³. Юракдаги ўзгаришларнинг ривожланишини эрта босқичларида чап қоринча диастолик дисфункциясини аниқлаш энг аҳамиятли ҳисобланади ва ушбу ўзгаришларга МСнинг таркибий қисмларини таъсирини ўрганиш ва эрта ташхислаш усулларини қўллаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда юқумли бўлмаган касалликлар ҳамда уларнинг хавф омилларининг олдини олиш, даволаш ва назорат қилиш, аҳолининг барвақт ўлим ҳамда касалланишини камайтириш бўйича изчил чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-

¹ Mohammad G. Saklayen. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Curr Hypertens Rep. - 2018. – Vol.20, №2. – P.12.

² Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease // Cardiovasc Res. - 2011. – 89. – pp. 516–524.

³ Ormazabal V et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // Cardiovasc Diabetol. – 2018. - 17:122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>

сон Фармониға мувофиқ «...соғлом турмуш тарзини шакллантириш, юқумли бўлмаган касалликлар ва уларнинг хавф омилларига қарши курашиш ҳамда олдини олиш бўйича мақсадли дастурларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш...» каби асосий йўналишлар белгиланган⁴. Ушбу вазифаларни ижросини таъминлаш, хусусан, сифатли ва замонавий ташхис қўйиш усулларидан фойдаланиш аҳоли орасида МСни ва унга боғлиқ бўлган юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва вақтида бартараф қилиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сон "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон "Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. Бир нечта проспектив тадқиқотлар (Hedblad B, 2002; Ausk K.J., 2010; Kim H.J., 2013), баъзиларидан ташқари (de Boer I.H., 2012; Welsh P, 2014; Kim K.S., 2015) юрак-қон томир ёки умуман ўлим хавфи юқори бўлиши гиперинсулинемия ёки НОМА-IR билан ўзаро боғлиқлигини кўрсатди. DECODE Insulin Study Group (2004) нинг мета-таҳлилида, қандли диабет касаллиги бўлган одамларда ЮҚТК сабабли ўлимнинг ошиши гиперинсулинемия билан бевосита боғлиқлиги аниқланган. 65 та тадқиқотларни ўз ичига олган (516,325 иштирокчини қамраб олган) мета-таҳлил (Gast K.V., 2012) натижалари юрак ишемик касалликлари (ЮИК)нинг нисбий хавфи глюкоза ва инсулин ошишига нисбатан НОМА-IR билан кўпроқ боғлиқлигини кўрсатди.

МС таркибий қисмларининг ЮҚТКни ривожланишига таъсири бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилганлигига қарамай, юракнинг функционал ўзгаришларини эрта ташхислаш тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас. (Rijzewijk LJ, 2008; Постоева А.В., 2014; Мустафаева А.Г., 2017). Дори воситаларини қўлланиши МСнинг асосий таркибий қисмларига ҳам, юракка ҳам таъсир қилиш масалалари доимий равишда ўрганилмоқда (C.L.Chan, 2010; G.Mancia, 2012; E.Standl, 2012). Умумий тиббий амалиётда ўз вақтида ташхис қўйиш, кенг қамровли даволаш ва МСда ЮИКни профилактика қилишни тавсия этиш лозим. Ушбу чора-тадбирларнинг муваффақияти учун

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сонли "Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги Қарори.

МСда юрак шикастланишини эрта ташхислаш усуллари ва ўз вақтида танланган даволашни жорий этиш муҳим аҳамиятга эга (Т.Шехедет, 2010; Э.Э. Гогин, 2012; О.А. Кошелская, 2015).

Ўзбекистонда МС муаммолари билан етакчи мутахассислар шуғулланмоқдалар: У.К.Қаюмов, А.Л.Аляви, Р.Д.Қурбонов, Ф.И.Хамрабаева, Г.М.Тулабоева, М.А.Хўжамбердиев ва бошқалар. Сўнгги йилларда ЮҚТКни даволаш ва олдини олиш борасида маълум ютуқларга эришилди, аммо ЮҚТКдан ўлим кўрсаткичи сезиларли даражада пасаймади. Бунинг сабабларидан бири МС таркибий қисмларининг таъсири ва юқори юрак-қон томир хавфи, хусусан, эрта босқичларда ташхис қўйишнинг объектив қийинчиликларини мавжудлигидир (У.К.Қаюмов, 2019; Р.Г.Оганов, 2009; И.Н.Бокарев, 2014; И.Э.; И.Е.Чазова, 2009). Ўтказилган тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, МСда юрак қон томир тизимини (ЮҚТТ) эртаўзгаришларини патогенези, клиник хусусиятлари, даволаш ва реабилитация самарадорлигини ошириш жиҳатлари, етарли даражада ўрганилмаган. МСда юрак ишемик касаллигини (ЮИК) профилактикаси ватерапия йўллари метаболик препаратлар билан биргаликда янада мувофиқлаштириш долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг «Метаболик синдром ва дисметаболизмнинг бошқа тоифалари: муаммолар ва ечимлар» (2012-2019 йиллар) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдром билан хасталанган беморларда миокард шикастланишини эрта ташхислаш ва метаболик синдром негизидаги юрак ишемик касаллигида кавергалнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичларга таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Экспериментал МСда аорта девори ва юрак тўқималарида морфологик ўзгаришларнинг хусусиятларини аниқлаш;

МСли беморларда эхокардиография (ЭХОКГ) ва тўқима миокардиал доплерографияси (ТМД) кўрсаткичлари бўйича юракнинг морфометрик ва функционал хусусиятларини баҳолаш;

МСли беморларда катестатиннинг даражаси билан инсулинга резистентлик ва липид алмашинуви кўрсаткичларини ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

МСли беморларда миокард шикастланишининг прогностик белгиларини ишлаб чиқиш;

Таҷрибадаги МСда ва МС+Зўриқиш стенокардияли беморларда кавергал ва 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (моногидрат) самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012 йилдан 2019 йилгача бўлган даврда МСли 44 ёшдан 53 ёшгача бўлган 103 нафар бемор (шулардан 58 нафари зўриқиш стенакардияли (ЗС) беморлар), назорат гуруҳига 20 нафар

МС белгилари бўлмаган деярли соғлом одамлар, шунингдек, тажрибага МСни моделлаштириш учун 48 та эркак қуёнлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг қон ва қон зардоби, ҳайвонларнинг юрак ва аорта тўқималарининг намуналари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, функционал, биокимёвий, иммуно-фермент, морфологик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

метаболик синдромда миокарддаги пролифератив-дистрофик ўзгаришлар, паренхиматоз ёғли дистрофия ва бўлмачалар деворларида метаболик некроз ўчоқларини пайдо бўлиши кардиомиоцитларнинг липид пероксидацияси ва антиоксидант тизимидаги ўзгаришлар сабабли ривожланганлиги исботланган;

метаболик синдромли юрак дисфункциясининг клиник белгилари бўлмаган беморларда тўқима миокардиал доплерографияси кўрсаткичларига кўра чап қоринча диастолик дисфункциясининг ривожланиши ва стресс юктамалардан кейин юрак-қон томир тизими реакциясининг тикланишини секинлашиши аниқланган;

метаболик синдромдаги миокарднинг ўзгаришларини ва бекарорлигини эрта ташхислашда ЭКГ билан ўтказилган юктамали тестлар(велоэргометрия) натижаларини ва тўқима миокардиал доплерографияси кўрсаткичларини комплекс баҳолаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

чап қоринча диастолик дисфункциясини эрта ташхислашда катестатин миқдорини аниқлаш диагностик аҳамиятга эгаллиги исботланган, бу гипертриглицеридемиянинг оғирлиги ва НОМА-IR индекслари билан боғлиқлиги, метаболик синдром ривожланишининг дастлабки даврларида катестатин миқдорининг камайиши негизида асосий патологиянинг салбий кечиши ва юрак-қон томир касалликларининг ривожланиш хавфи аниқланган;

маҳаллий антигипоксант бўлган кавергалнинг НОМА-IR индекси, дислипидемия ва юрак тўқимасида пролифератив-дистрофик ўзгаришлар камайишига таъсири аниқланиб, унинг самарадорлиги 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионатдан (моногидрат) юқорилиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

МСда миокарднинг шикастланишини эрта ташхислаш учун, ТМД билан ЭХОКГ натижалари орқали миокарднинг диастолик дисфункцияси (ДД) мавжудлиги ва ЮҚТТнинг юктамаларга реакциясини ҳисобга олган ҳолда, алгоритм ишлаб чиқилган;

МСли беморларда катестатинни аниқлаш юрак дисфункциясини эрта ташхислашни оптималлаштиришга имкон берган;

МСда базис терапияга кавергални қўшиб ЗСни терапевтик коррекциясини оптималлаштириш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, етарли миқдорда материалларга,

экспериментал, клиник, функционал, лаборатория усулларига асосланганлиги, МСда миокард шикастланишини эрта ташхислаш ва даволаш янгича ёндошуви натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосалар ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, улар МСда ЗСни ўзига хос хусусиятларини кечиши, даволаш ва прогнозни аниқлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга функционал врачлар ва кардиологларнинг фаолиятига муҳим ҳисса қўшади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МСда ЗСни эрта ташхислаш учун функционал, гуморал маркерларидан фойдаланиш ва кавергал ёрдамида МСли беморларда ЮИКни фармакокоррекциясини оптималлаштиришдан иборат бўлиб, бу касалликнинг клиник кечишини ва беморларнинг ҳаёт сифатини, юракнинг функционал кўрсаткичларини яхшилашга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдромда миокард диастолик дисфункциясини эрта ташхислаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Метаболик синдромли беморларда миокард диастолик функциясининг эрта бузилишларини ташхислашда тўқима доплерографияси» бўйича услубий тавсиянома тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 7 майдаги № 8н-д/104-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома метаболик синдромда миокард диастолик дисфункциясини эрта ташхислашни мувофиқлаштириш имконини берган;

метаболик синдромда миокард диастолик дисфункциясини ўрганиш ва ташхислашдан олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Самарқанд вилоят кардиология диспансери, Тошкент шаҳри «CLINIC PRO» тиббий диагностика маркази амалиётига татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 28 декабрдаги 8н-з/260-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши метаболик синдромда миокарднинг диастолик дисфункциясининг эрта намоён бўлишини ўз вақтида ташхислаш, беморларнинг вақтинча ишга лаёқатсизлик вақтини қисқартириш ва иқтисодий фойда олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та илмий анжуманларда, жумладан 9 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси Республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш,

5та боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, ҳамда объект ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий унинг натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Метаболик синдромнинг юрак-қон томир касалликлари ривожланиши билан боғлиқлиги. Метаболик коррекциянинг имкониятлари»** деб номланган биринчи бобида, адабиётлар таҳлили баён этилган. Унда МС ҳақида замонавий ғоялар, ЮҚТК ривожланишига унинг компонентларининг таъсири, катестатин тўғрисидаги маълумотлар ва МСда ЮИКнинг метаболик даволаш тамойиллари акс эттирилган адабиётларга батафсил шарҳ берилган.

Диссертациянинг **«Клиник-инструментал, биокимёвий, экспериментал тадқиқот усуллари ва материаллари»** деб номланган иккинчи бобида материаллар ва тадқиқот усуллари, шу жумладан клиник ва экспериментал материалларнинг умумий тавсифи, лаборатория, инструментал тадқиқот усуллари ёритилган.

Ишнинг экспериментал қисмида экспериментнинг моҳияти, тадқиқот усуллари (биокимёвий ва морфологик усуллар) тасвирланган. Тадқиқот ТМА Марказий вивариумида ўтказилди. Тажрибалар 48 та эркак қуёнларда 2 босқичда ўтказилди: ҳар бир қаторда 24 та қуён, ҳайвонларнинг оғирлиги 1600 гр. дан 2100 гр.ни ташкил этди. МС модели Каримов Х.Я. ва бошқаларнинг тавсияларига биноан амалга оширилди(2006). Вивариумнинг (жалб қилинмаган гуруҳ) одатий рациониди 6 та қуёндан ташкил топган эди. Қолганлари - 18 қуён жисмоний фаолиятсизликни юзага келтириш учун алоҳида ва тор камераларда сақланди. Ҳайвонларга ичимлик сифатида 5% шакар эритмаси берилди ва кунига тана вазнига 250 мг/кг дозада кристалли ХС асосий озуқага аралаштирилди. Кун ора ҳайвонларга 0,1 бирлик/100гр. тана вазнига дозада инсулин тери остига юборилди. Бутун эксперимент давомида ҳар ҳафта барча ҳайвонларнинг вазни ўлчаниб, қорин айланаси ўлчанди.

МСни моделлаштиришдан кейин ҳар бир босқичда ҳайвонлар 4 гуруҳга бўлинди, 1 гуруҳдаги (6 та қуён) МСли ҳайвонларда фармакокоррекция ўтказилмади, қолган ҳайвонларда МСни моделлаштириш фонида фармакокоррекция ўтказилди. Даволанишига қараб ҳайвонлар 3 гуруҳга бўлинди (ҳар бир гуруҳда 6 тадан қуён): 1-гуруҳнинг қуёнларига тана вазнига нисбатан 50 мг/кг дозада перорал, кунига бир маҳал, 30 кун давомида дистилланган сувда эритилган кавергал юборилди. 2-гуруҳ ҳайвонларига 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (моногидрат) ни тана вазнига

нисбатан 50 мг/кг дозада берилди. 3-гурух назорат гурухи бўлиб, тажрибага жалб қилинмаган ҳайвонлардан ташкил топди. Тажриба якунида барча қуёнлар эвтаназия қилинди.

Тадқиқотнинг клиник қисмида МСли 44 – 53 ёшдаги (уларнинг ўртача ёши $48,3 \pm 3,4$ га тенг) 103 нафар (16 аёл ва 87 эркак) беморлар текширувдан ўтказилди. Ушбу тадқиқот 2011 - 2019 йиллар оралиғида ўтказилди.

Асосий гуруҳ (n=58) ЗС ФС I, ФС II ва МС бўлган беморлардан ташкил топди. Таққослаш гуруҳига (n=45), ЮИК бўлмаган МСли беморлар жалб қилинди. Текшириш гуруҳи деярли соғлом одамлардан иборат эди (n=20). Батафсил таҳлил қуйидаги МС компонентларининг комбинациясини кўрсатди: 1. АС+АГ+ДЛП (65,0%); 2. АС+АГ+ДЛП+ГТБ (25,0%). Тадқиқотга ўткир миокард инфаркти, номуқум стенокардия, юрак клапанларининг гемодинамик аҳамиятли зарарланиши, жиддий юрак ритми бузилишлари, ўткир мия қон айланишини бузилиши, қандли диабет билан оғриган беморлар, сурункали обструктив ўпка касалликлари мавжуд бўлган беморлар киритилмади.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида даволашга қараб, асосий гуруҳ (ЗС+МС) беморлари 2 гуруҳга бўлинди: 1-гурух (n=23) – ЗС учун фақат асосий терапияни олган беморлар (талаб бўлган ҳолларда нитратлар ва ацетилсалицил кислотаси, бета-блокаторлар (карведилол), ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлари (АЎФИ), 2-гурух (n=35) - асосий терапиядан ташқари 12 ҳафта давомида кунига 0,9 гр. дозада кавергални қабул қилган беморларни ташкил қилди.

Базис терапияни қуйидаги дори воситалари ташкил этди: беморларнинг 92% аспирин, 100% нитрат, 94,2% бета-блокаторлар ва 11,5% ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторларини қабул қилишди.

Беморларнинг клиник ҳолатини баҳолаш учун анамнестик маълумотлар тўпланди, антропометрик кўрсаткичлар ўрганилди. Ҳаёт сифатини баҳолашга юқори эътибор қаратилди (Seattle Angina Questionnaire сўровномасига кўра). Барча беморларда ТМД билан ЭХОКГ, велоэргометрда (ВЭМ) ЭКГ стресс тести, биокимёвий текширувлар: умумий холестерин (УХС), триглицеридлар (ТГ), холестерин (ХС) жуда паст зичликдаги липопротеидлар (ЖПЗЛП), ХС паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП), ХС юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП), қонда глюкоза аниқланди ва 75 гр. глюкоза билан перорал глюкозага толерантлик тести ўтказилди. Қондаги катестатин даражаси ўрганилди, атерогенлик коэффициенти (АК), ТГ/ХС ЮЗЛПнинг нисбати, НОМА IR- инсулинга резистентлик индекси ҳисоблаб чиқилди ва ЗСнинг оптимал базис терапияси танланди.

Статистик ишлов бериш Microsoft Excel 2012 for Windows дастурининг статистик таъминот тўпламларидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули билан амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Экспериментал тадқиқотлар**» деб номланган учинчи бобида МСли қуёнларнинг юрак тўқимасидаги липидлар пероксидланиши маҳсулотларига ва антиоксидант тизим (АОТ) ферментларига, липид ва углевод алмашинувига таъсири ўрганилди.

Морфологик текширувлар хайвонларнинг аортаси ва юрагида яққол ва кенг тарқалган дистрофик, деструктив ва дисрегенератив ўзгаришларнинг ривожланишига олиб келди. Ҳайвонларнинг аортасида кўпроқ ўзгаришлар интимада қайд этилди. Аорта интима юзасидаги патоморфологик ўзгаришлар фибрин шаклланиши, тромбоцитлар, лейкоцитлар ва лимфоцитлар чўкиши ҳисобига иккинчи даражали ўзгаришларнинг ривожланишига олиб келди.

Юракда, эндокард ва интерстициал бириктирувчи тўқима томонидан строма-қон томир оқсил тартибсизлигини ривожланиши, эпикард ва миокард томонидан ёғ тўқималарининг миокардда кўпайиши ва кардиомиоцитларда паренхиматоз ёғ дистрофиясининг ривожланиши қайд этилди. МС учун хос бўлган бу патоморфологик ўзгаришлар лимфогистиоцитар хужайралари томонидан яллиғланиш инфильтрациясининг ривожланиши билан атрофия, метаболик миолиз ва кардиомиоцитларнинг некроз ўчоғи билан бирга юзага келди, ушбу ўзгаришлар кўпроқ бўлмачалар деворларида аниқланди.

МСли ҳайвонларда юрак мушагидаги липидлар пероксидланиши маҳсулотларидан малонли диальдегид (МДА) миқдори 8.19 ± 0.8 нмоль/гр.ни ташкил этди ва соғлом ҳайвонларга нисбатан юқори даражада эканлигини кўрсатди ($p < 0.01$). Юрак мушагида АОТ фаоллигининг сезиларли пасайиши кузатилди. Соғлом ҳайвонларга нисбатан супероксид дисмутазининг (СОД) даражаси 84,5% га ва каталазанинг даражаси 36.1% га пасайиши кузатилди ($p < 0.001$).

МС ҳайвонларда углевод ва инсулин метаболизмининг жиддий бузилишларига олиб келди. Қон зардобидаги глюкоза миқдори 42,4% га ($p < 0.01$) ва инсулин 47.8% га ($p < 0.001$) соғлом қуёнларга нисбатан ошди.

МСли ҳайвонларда соғлом ҳайвонларга нисбатан УХС 182,9% га ($p < 0.001$), ХС ЮЗЛП 311,7% га ($p < 0.001$) ва ХС ЗЖПЛП 76.2% га ($p < 0.01$) миқдорлари кўпайди. Бундан ташқари, бошқа кўрсаткичларнинг ўсишига нисбатан, ХС ЮЗЛПнинг 44,4% га ўсиши сезиларсиз эди. Қондаги ТГ миқдори 78,9% га ($p < 0.01$), АК эса соғлом ҳайвонлар кўрсаткичларидан 3,9 баравар ошди.

Диссертациянинг **«Метаболик синдромда юрак-қон томир касалликларининг ривожланишининг клиник-инструментал ва биокимёвий мезонлари»** деб номланган тўртинчи бобида МСли беморларда ҳаёт сифатини, биокимёвий ва инструментал текшириш усуллари ни ўрганиш натижалари келтирилган.

Беморларда жисмоний юкламага толерантликни баҳолашда (ВЭМ), юкламанинг ўртача кўрсаткичи ҳисобга олинди, бунда беморлар юрак уришининг субмаксимал тезлигига эришди (ёшига боғлиқ юрак максимал уришининг 80% га) ёки синама бошқа мезонлар туфайли тўхтатилди: АГ > 220/120 см.уст., юрак ритми жиддий бузилишлари, ST сегментининг ишемик депрессияси ва клиник белгилар: бош айланиши, бош оғриғи, патологик нафас қисилиши. Дастлаб МСли беморларда ўртача систолик артериал босим (САБ) назорат гуруҳидан (соғломлар) 29,4 см.уст. ошганлигини кўрсатди ($p < 0.001$). Иккала гуруҳдаги диастолик артериал босим (ДАБ) беморларнинг ярмидан кўпида 90 мм.см.уст.дан ошган эди. 58

нафар беморда юклама натижаси мусбат деб баҳоланди. Қайта тикланиш даврида 58 беморнинг 19 таси юрак уриш сони ва қон босимининг қайта тикланиши секинлашиши аниқланди. МСли юклама натижаси манфий бўлган беморларда (n=45) бажарилган юклама ўртача қуввати 85 ваттни ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги 21 нафар беморда (44%) юкламага ЮҚТТнинг жавоб тури гипертензив деб топилди.

Юракнинг морфометрик ва функционал параметрларини таҳлил қилиш беморларда ВЭМ тестини мусбат натижаларига кўра ЗСнинг тасдиқланган ташхисига қараб амалга оширилди (1-жадвал).

1-жадвал

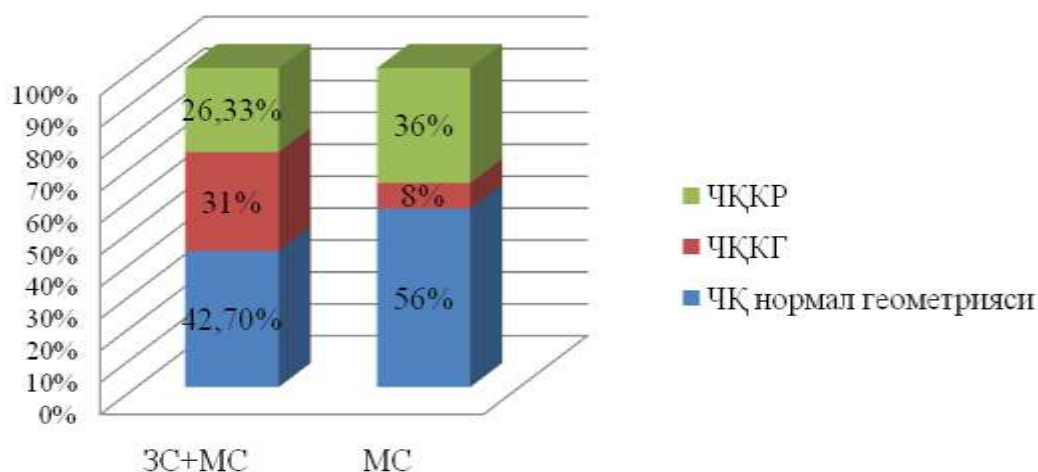
МСли беморларда юракнинг морфометрик ва функционал кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (ЗС+МС) (n=38)	Таққослаш гуруҳи (МС) (n=25)
ОФ, %	58,7±0,43	59,6±1,2
ҚФ, %	35,7±0,9	39,4±1,03
ЧҚ ҚДЎ	5,61±0,52	5,32±0,9
ЧҚ ҚСЎ	3,84±0,37	3,87±0,21
ЧҚОД, см	1,11±0,016	1,01±0,06*
ҚАТ, см	1,1±0,01	1,0±0,12*
ЧҚММ, г/м ²	138,2±1,9	132,4±4,7*

Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги кўрсаткичлар натижаларининг ишончлиги (p>0,05)

ЗС ва МСли беморлар гуруҳида чап қоринча орқа девори (ЧҚОД), қоринчалар аро тўсиқ (ҚАТ) ва ЧҚ миокард массасининг (ЧҚММ) юқори кўрсаткичи (p>0,05) аниқланди.

36% ҳолларда МСли беморлар ЧҚ концентрик ремоделланиши (ЧҚКР) юқори бўлишини кўрсатди (1-расм).



Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги кўрсаткичлар натижаларининг ишончлиги (p>0,05)

1-расм.МС ва ЗС+МС бўлган беморларда ЧҚ ЭХО геометриясининг турлари

Нормал ЧҚ ОФ бўлган диастолик дисфункция (ДД) учун диагностика алгоритмига асосан МСли (таққослаш гуруҳи) беморларнинг 14 тасида (56%) ЧҚ ДДси мавжудлигини кузатилди. ЧҚ ДДси аниқлашда энг сезгир бўлган кўрсаткичлар: E/e'>14 ўртача нисбати, ТМД пайтида митрал қопқоқнинг

фиброз ҳалқаларининг диастолик ҳаракати тезлиги.

ЗС+МСли касаллар гуруҳида барча ҳолатларида ЧҚ ДД нинг биринчи ва иккинчи даражалари аниқланди. 20 та беморда ЧҚ ДД нинг биринчи даражаси $E/A \leq 0.8$ ва $E \leq 50$ см/с нисбати билан ифодаланди, бу чап бўлмачадаги (ЧБ) нормал босимни кўрсатди. Иккита беморда ЧҚ ДД нинг биринчи даражаси $E/A \leq 0.8$ ва $E > 50$ см/с кўрсаткичлари билан ифодаланди, аммо ижобий мезонлардан фақат $TP > 2.8$ м/с кузатилди. Қолган 36 та беморда $0,8 < E/A < 2$ нисбати кузатилди, шундан 19 тасида ДД учун ижобий мезонларнинг етишмаслиги натижасида биринчи даражали ЧҚ ДД аниқланди; $TP > 2,8$ м/с, $E/e' > 14$ ва ЧБ хажми индекси кўрсаткичи > 34 мл/м² бўлган қолган 17 та беморда ЧҚ ДД иккинчи даражаси аниқланди.

Липид алмашувининг кўрсаткичларини таҳлил қилишда (2-жадвал) ЗСли беморларда дислипидемия тенденцияси кўпроқ аниқланди, ФС ўртасидаги фарқлар ишончсиз бўлди. ЗСли беморларда МСнинг мавжудлиги дислипидемиянинг оғирлигини кучайтирди, бу гипертриглицеридемия ва АК ошиши билан боғлиқ бўлди.

2-жадвал

Текширилган беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари

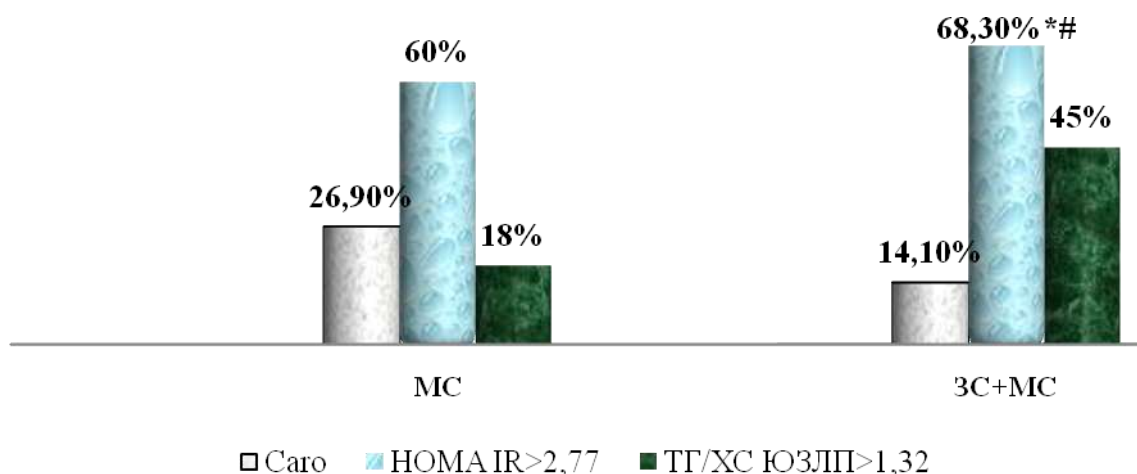
Текширув гуруҳлари	Контроль (n=20)	МС (n=45)	ЗС +МС	
			ФС I (n=27)	ФС II (n=31)
Липид алмашувини				
Умумий холестерин, ммоль/л	4,17±0,07	5,4±0,07*	5,5±0,09*	5,6±0,06*
Триглицеридлар, ммоль/л	1,14±0,04	1,8±0,04**	1,84±0,05**	2,05±0,05**#
ХС ПЗЛП, ммоль/л	2,24±0,07	3,70±0,07**	3,63±0,09**	3,70±0,06**
ХС ЮЗЛП, ммоль/л	1,40±0,04	0,99±0,02*	1,03±0,04*	0,93±0,02*
ХС ЖПЗЛП, ммоль/л	0,51±0,02	0,82±0,02*	0,84±0,02*	0,93±0,02*
АК, ш.б.	2,0±0,08	4,6±0,15**	4,5±0,20**	5,06±0,15**#
Оч қоринга қонда глюкоза, ммоль/л	4,39±0,12	5,30±0,15	5,72±0,16*#	5,77±0,19*#
75 гр Glu истеъмолидан кейинги қондаги глюкоза миқдори, ммоль/л	5,75±0,15	8,2±0,22*	8,24±0,28*	8,50±0,19*

Изоҳ: назорат ва гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг аҳамияти: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$; ЗС + МС ва МС гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг аҳамияти: # - $p < 0.01$

ЗС ва МСли беморларнинг 68,3% НОМА $IR > 2,77$ кўрсаткичи бўйича ИР деб топилди (2-расм).

Ушбу гуруҳдаги беморларнинг 45%да ТГ/ХС ЮЗЛПнинг нисбати > 1.32 сезгир кўрсаткич бўлиб, ЗС ва МСли беморларда ИРни аниқлаш учун ушбу нисбатни қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди. НОМА IR индексининг

кўрсаткичларига кўра, МС беморларининг ярмидан кўпи ИР деб топилди. ИРни аниқлаш учун ТГ/ХС ЮЗЛПнинг нисбати >1.32 ЗС ва МСли беморларда триглицеридемиянинг юқори даражаси билан боғлиқ бўлди.



Изоҳ: *-p<0.05 назорат ва гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлар натижаларининг ишончлилиги; #-p<0.01 ЗС + МС ва МС гуруҳлари ўртасидаги кўрсаткичлар натижаларининг ишончлилиги;

2-расм. Гуруҳлардаги ИР кўрсаткичлари.

Диссертациянинг мақсадларидан бири қонда катестатин миқдори билан ИР кўрсаткичлари ва липид алмашувинини ўзаро боғлиқлиги аниқлаш бўлди. МСли 20 нафар беморларда катестатин миқдори ўрганилди. МСни давомийлигига қараб беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 5 йилгача ва 5 йилдан ортиқ.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, катестатин миқдори, 5 йилдан ортиқ кечган МСли беморларда, 2,3 марта (p<0,001) назорат гуруҳига нисбатан ошди. МС 5 йилгача бўлган беморларда катестатинни миқдорини пасайиши кузатилди (3-жадвал).

3-жадвал

Соғлом ва МСли беморларда қондаги катестатин миқдори

Гуруҳлар	Катестатин (нг/мл)
назорат (n=15)	7,26±1,75
МС 5 йилдан ортиқ (n=13)	16,54±5,82*
МС 5 йилгача (n=7)	8,31±6,36

Изоҳ: * - p<0,001 назорат ва гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичлар натижаларининг ишончлилиги;

МС 5 йилгача бўлган беморларда клиник-метаболик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлик аниқланди (4-жадвал). Ушбу гуруҳда ўртача боғланиш катестатин ва ИР кўрсаткичларидан: ТГ/ХС ЛПВП>1,32 (r=-0,5745; p=0,0005) ва НОМА (r=-0,5122; p=0,0005); кучли қайта боғланиш ТГ (r=-0,7634; p=0,0001) ва САБ(r=-0,6742; p=0,0001); тўғри боғланиш ХС

ЮЗЛП ($r=0,6581$; $p=0,0001$) ўртасида аниқланди.

ЧҚ морфометрик ўзгаришларининг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилинганда ЧҚММИ ва катестатин даражаси ўртасида ҳеч қандай ишончли боғлиқлик аниқланмади. Миокард деворларининг нисбий қалинлиги ва катестатиннинг ўртасида кучсиз, аммо статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик қайд этилди, бу эҳтимол МСли беморларда ЧҚКР кўп учрашиши билан боғлиқ бўлди.

4-жадвал

МСли беморларда катестатинни клиник-метаболик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	r	p
ҚА	-0,3213*	0,002
ТВИ	-0,3095*	0,002
САБ	-0,6742**	0,0001
ДАБ	-0,4953**	0,0005
УХС	-0,5419**	0,0006
ТГ	-0,7634**	0,0001
ХС ЮЗЛП	0,6581**	0,0001
ХС ПЗЛП	-0,3008*	0,0147
Оч қоринга гликемия	-0,4571**	0,0005
ПГТТ	-0,6453**	0,0001
ТГ/ХС ЮЗЛП > 1,32	-0,5745**	0,0005
инсулин	-0,4763**	0,0005
НОМАIR	-0,5122**	0,0005

Изоҳ: кўрсаткичлар ўртасидаги натижаларининг ишончилиги: *- $p<0,05$; **- $p<0,001$

ЧҚ диастолик функциясининг кўрсаткичлари ва катестатин даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлили, ЧБ ҳажми индекси ва ўртача E/e' нисбати билан тесқари боғлиқликни кўрсатди (5-жадвал).

5-жадвал

Катестатинни ЧҚ диастолик функцияси кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	r	p
E/e' ўртача	0,652**	0,0001
DT мс	0,304*	0,0005
ЧБ ҳажми индекси, $мл/м^2$	0,541**	0,0001
Трикуспидал регургитация	0,312*	0,0005
E см/с	0,232*	0,0105

Изоҳ: кўрсаткичлар ўртасидаги натижаларининг ишончилиги: *- $p<0,001$; **- $p<0,0001$

Шундай қилиб, касаллик бошланишидан олдин ЮҚТТаъзоларининг шикастланишига йўналтирилган буфер сифатида кўриб чиқилган катестатин, МСнинг кўп метаболик ўзгаришлари билан ўзаро боғлиқ бўлди, унинг концентрациясининг пасайиши хужайраларда инсулинга сезгирликнинг пасайишига олиб келди. ХС ЗЮЛП даражасининг пасайиши, катестатин даражаси пасайиши билан бевосита боғлиқ бўлди, бу ҳолат, МСдаги ИР

синдроми таркибидаги метаболик касалликларни жиддийлигини тўлиқ акс этди.

Диссертациянинг «МСни метаболик коррекцияси йўллари» деб номланган бешинчи бобида тажрибада хайвонларида ва ЗС + МСли беморларда МСни компонентларини фармакокоррекция самарадорлиги ёритилган.

3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат (моногидрат) ва кавергал билан МСни фармакокоррекцияси гипергликемия ва гиперинсулинемияни сезиларли даражада пасайишига олиб келди, аммо соғлом хайвонларга нисбатан кўрсаткичлар юқори бўлиб қолди. Шу билан бирга, терапиянинг қиёсий самарадорлиги таҳлили кавергалда юқорироқ ифодаланган гипогликемик таъсирни аниқлади. Даволанган гуруҳлар орасидаги инсулин даражасидаги фарқлар ишончли бўлмади.

Кавергал билан фармакокоррекциядан сўнг липид алмашинувдаги ўзгаришлар янада яққолроқ бўлди. УХС ва ХС ПЗЛПнинг миқдори соғлом хайвонларга нисбатан 178,1% ва 245,5% га ошди, бу МСли хайвонларга нисбатан (назорат гуруҳи) 44,8% ($p < 0.001$) ва 47.2% га ($p < 0.001$) паст бўлди. ТГ ва ХС ЖПЗЛПнинг миқдори соғлом хайвонлар даражасида эди. ХС ЗЮЛП даражаси назорат гуруҳи билан таққослаганда 9,4% га ($p > 0,05$) ошди. АК назорат гуруҳи хайвонларига қараганда 1,7 баравар паст эди.

6-жадвал

Миокарддаги МДА, СОДва каталаза миқдори ва фармакокоррекциянинг таъсири

Гуруҳ	МДА, нмоль/г	СОД, ммоль/мин·мг оксилга	Каталаза, ммоль/мин·мг оксилга
Соғлом хайвонлар (n=12)	8,19±0,8	0,84±0,04	28,8±1,92
МС(n=36) P ₁	14,19±1,2 <0,002	0,13±0,03 <0,001	17,8±0,51 <0,001
Назорат (МС+H ₂ O)(n=12) P ₁	15,87±1,04 <0,001	0,14±0,03 <0,001	17,6±0,41 <0,001
МС+3метилгидразиний пропионат (50 мг/кг)(n=12) P ₁ P ₂	9,38±1,14 >0,05 <0,002	0,77±0,06 >0,05 <0,001	24,6±1,56 >0,05 <0,001
МС+кавергал(50 мг/кг)(n=12) P ₁ P ₂	9,68±1,1 >0,05 <0,01	0,81±0,06 >0,05 <0,001	25,5±1,58 >0,05 <0,001

Изох: p₁ – соғлом хайвонларга нисбатан кўрсаткичлар натижаларининг ишончилиги; p₂ – назорат гуруҳига нисбатан кўрсаткичлар натижаларининг ишончилиги

Фармакокоррекция фонида миокарддаги МДА даражаси, соғлом хайвонлардан биров ошган эди, аммо бу ҳам ушбу гуруҳлардаги МДА даражаси соғлом хайвонлар билан солиштириш учун етарли эди (6-жадвал).

Кавергал билан даволаш фонида ферментларнинг фаоллиги бироз юқорирак бўлди: СОД учун $0,81 \pm 0,06$ ва $0,77 \pm 0,06$ (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат билан солиштирганда), каталаза учун $25,8 \pm 1,58$ ва $24,6 \pm 1,56$.

Морфологик текширувлар МСнинг фармакокоррекциясидан кейин юрак ва аорта деворларидаги ривожланган макрофагал инфилтратсияни ва ёғ дегенерациясини бартараф қилишда 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат ва кавергал ижобий таъсир кўрсатди. Аорта деворидаги иккиламчи ўзгаришлар йўқолди. Ушбу сифат иккала синов дори-дармонларига ҳам хос эди, аммо, морфологик тадқиқотлар натижаларига кўра, ангио- ва кардиопротектив таъсирни кўпроқ кавергал кўрсатди.

ЮИК ва МСнинг базис терапияси таркибида қўшимча кавергални қўллаш беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати, липид, углевод алмашинуви, ИР кўрсаткичлари, юракнинг морфометрик ва функционал кўрсаткичлари ва жисмоний фаоллик - ЭКГ юкламали тест-ВЭМ натижаларига таъсири таҳлил қилинди.

Даволанишдан сўнг, барча ўрганилган гуруҳларда AS (хуружлар барқарорлиги) ва AF (хуружлар сони) шкалалари бўйича сўров натижалари сезиларли даражада яхшиланди: асосий терапия фонида 13,3% ва 8,3% га ($p < 0,05$), I ФС ва II ФС ЗС бўлган беморлар гуруҳида; 23,6% ва 27,3% га ($p < 0,001$), асосий терапия ва кавергал қабул қилган беморларда. Батафсил таҳлилда ушбу яхшиланишлар спорт пайтида беморларни жисмоний фаолликка яхши бардошлилиги билан изоҳланди. TS (даволанишдан қониқиш) ва DP (касалликка муносабат) шкаласи бўйича кавергални қабул қилган беморларнинг жавобларини таҳлил қилишда ($p < 0,0001$) энг яхши натижаларга эришилди. Кавергални қўшимча қабул қилиш стенокардия хуружлари сонининг сезиларли ва ишончли даражада пасайишига ва қисқа таъсир этувчи нитропрепаратлар қабул қилишни камайишига олиб келди, стенокардия хуружлари сони 2 мартадан кўпроқ камайди ($p < 0,001$).

Базис терапияни олган беморларда УХС ўртача миқдори ўзгармади, ТГ даражаси 2,7% га, ХС ЖПЗЛП 2,9% га пасайди, АК, ХС ПЗЛП деярли ўзгармади, ХС ЮЗЛП даражаси ўсишга мойил бўлди.

Базис терапия ва кавергал олган беморларда липидлар даражаси динамикаси таҳлили шуни кўрсатдики, ҳамма кўрсаткичларда ишончли ўзгаришлар кузатилди, УХС даражасидаги ўзгаришлар бундан мустасно. ТГ нинг ўртача даражаси 13% га ($p < 0,05$), ХС ПЗЛП 9,6% га ($p < 0,05$), ХС ЖПЗЛП 13,1% га ($p < 0,05$) пасайди. ХС ЮЗЛП даражаси 14,1% га ошди ($p < 0,05$) ва АК сезиларли даражада $4,32 \pm 0,24$ дан $3,36 \pm 0,19$ гача ($p < 0,05$) пасайди. ЗС ва МСли беморларда базис терапияга қўшимча кавергал қабул қилиш атероген липопротеинларни пасайиши ва антиатероген липопротеидларнинг кўпайишига олиб келди (7-жадвал).

Кавергалнинг базис терапияга қўшилиши углевод алмашинувининг сезиларли яхшиланишига олиб келди. Шундай қилиб, оч қоринга қондаги глюкоза миқдори ва 75гр. глюкоза истеъмолидан 2 соатдан сўнг глюкоза миқдори мос равишда 7,1% ($p > 0,05$) ва 18,6% ($p < 0,01$) камайди. Таққосланган

гуруҳларда глюкозага толерантлик тестларининг фарқи сезиларли бўлди ($p < 0.01$) (7-жадвал).

7-жадвал

ЗС ва МСли беморларда терапияни липид метаболизмига таъсирини қиёсий баҳолаш

Липид спектри	ЗС+МС базис терапия(n=23)		ЗС+МС базис терапия+кавергал (n=35)	
	дастлаб	даводан сўнг	даслаб	даводан сўнг
УХС, моль/л	5,2±0,11	5,18±0,15	5,44±0,10	5,12±0,11
ТГ, моль/л	1,88±0,03	1,82±0,03	1,85±0,06	1,61±0,03**
ХС ПЗЛП, ммоль/л	3,39±0,12	3,32±0,15	3,56±0,11	3,22±0,10**
ХС ЮЗЛП, ммоль/л	0,96±0,03	1,03±0,02*	1,04±0,05	1,21±0,06**
ХС ЖПЗЛП, ммоль/л	0,85±0,01	0,83±0,02	0,84±0,02	0,73±0,01**
АК, н.б.	4,47±0,21	4,05±0,19	4,32±0,24	3,36±0,19**
Оч қоринга глюкоза, ммоль/л	5,4±0,23	5,27±0,19	5,37±0,19	4,99±0,10**
75 гр Glu истеъмолидан сўнг қондаги глюкоза миқдори, ммоль/л	7,6±0,26	8,04±0,31	8,22±0,35	6,69±0,33**

Изоҳ: дастлабки кўрсаткичларга нисбатан натижаларнинг ишончлилиги: * - $p > 0,05$; ** - $p < 0,05$;

Углеводлар метаболизмининг ўзгаришининг таҳлили шуни кўрсатдики, ЗС ва МСли беморларда кавергални базис терапияга қўшилиши оч қоринга глюкоза миқдорининг пасайишига ва глюкозага толерантлик тестини натижасига сезиларли таъсир кўрсатади.

Асосий терапия фонида МС ва ЗС ли беморларда, иммуно-реактив инсулин (ИРИ)нинг оч қоринга $13,44 \pm 1,19$ ($p > 0,05$) даражагача камайишидан ва оч қоринга глюкоза миқдорини $5,27 \pm 0,19$ ммоль/л гача ($p > 0,05$) пасайганидан келиб чиқиб, НОМА IR кўрсаткичи даволанишдан кейин 11,3%га пасайди. Қўшимча кавергал олган беморларнинг гуруҳида, ИРИ и ва глюкоза даражасимос равишда $10,73 \pm 0,47$ ($p > 0,05$) гача ва $4,99 \pm 0,10$ ммол/л ($p < 0,05$) гача пасайгани хисобига, НОМА IR индекси 20% га ($p < 0,05$) пасайди.

Шундай қилиб, ЗС ва МСли беморларда ИР даражаси базис терапия ва кавергал таъсирида кўпроқ пасайди, бу биринчи навбатда ИРИ ва оч қоринга глюкозанинг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқ эди. Ушбу гуруҳдаги ТГ/ХС ЮЗЛПнинг нисбати ТГ/ХС ЮЗЛП $> 1,32$ нисбати билан белгиланадиган ИРнинг чегара даражасига яқинлашди.

ЧҚ ДДни митрал қон оқимида, Е чўққисининг А чўққисига (Е/А) нисбати билан аниқланди. Бу кўрсаткич кавергал олган беморларнинг 1/4 дан кўпроғида ишончли ($p < 0.05$) пасайди. Асосий даво фонида МК фиброз ҳалқасининг ҳаракатини таҳлил қилиш кўрсаткичларининг ишончсиз ўсишини кузатилди - е септал ва е латерал, мос равишда Е/е' нисбати пасайди, аммо ишончсиз (8-жадвал). Қўшимча кавергал олган беморларда ушбу кўрсаткичлар бошланғич кўрсаткичларга нисбатан сезиларли фарқга эга эди, бу Е нинг юқори тезлигини $64,04 \pm 2,3$ см/с гача пасайиши билан ҳам боғлиқ эди ($p < 0.01$).

Фақат базис терапияни олган ЗС+МСли беморлар гуруҳидаги ЧҚ ДФ ни баҳолаш учун аниқланган асосий кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилди: трансмитрал оқим тезлигининг нисбати (Е/А) ($p > 0,05$), ўртача Е/е' нисбати ($p > 0,05$), ТР нинг энг юқори тезлиги ($p < 0.05$) ва ЧБ ҳажми индекси ($p > 0,05$) пасайиши (8-жадвал). Ушбу гуруҳнинг барча беморларида дастлаб ЧҚ ДД нинг биринчи ва иккинчи даражалари аниқланди: 3 беморда иккинчи даражали ЧҚ ДД, қолган 10 тасида, биринчи даража. Асосий терапевтик дорилар билан даволаниш натижалари 12 беморда биринчи даражали ЧҚ ДД мавжудлигини кўрсатди ва фақат ТР > 2.8 м/с, Е/е' > 14 ва ЧБ ҳажм кўрсаткичи > 34 мл/м² билан тавсифланган иккинчи даражали ЧҚ ДД си битта беморда кузатилди. Аниқланган ДД нинг биринчи даражаси 6 беморда $E/A \leq 0.8$ ва $E \leq 50$ см/с нисбати билан тавсифланган, бу ЧБда нормал босимни ва қолган 6 беморда $0,8 < E/A < 2$ нисбатида бўлган.

Асосий терапия қўшимча кавергал олган барча беморларда $0,8 < E/A < 2$ нисбати билан I даражали ЧҚ ДДни аниқланди. Шундай қилиб, асосий терапиядан ташқари қўшимча кавергал олган ЗС+МСли беморларнинг гуруҳида ДДни баҳолаш учун олинган асосий кўрсаткичлардан трансмитрал оқим тезлигининг нисбати (Е/А) ($p > 0,05$), ўртача Е/е' нисбатининг ($p < 0.05$), ТР максимал тезлиги ($p < 0.05$) ва ЧБ ҳажми индекслари ($p < 0.01$) пасайиши кузатилди (8-жадвал).

8-жадвал

ЗС ва МСли беморларда базис терапия ва унга кавергал қўшилишини чап қоринчанинг диастолик функцияси кўрсаткичларига таъсир этиши.

Кўрсаткичлар	ЗС+МС базис терапия (n=13)		ЗС+МС базис терапия+кавергал (n=25)	
	дастлаб	даводан сўнг	дастлаб	даводан сўнг
Е/е'	10,14±0,72	9,16±0,65	12,5±1,88	10,13±0,47*
Е/А	0,98±0,12	1,13±0,09	1,21±0,08	1,20±0,05
ЧБ ҳажми индекси, мл/м ²	31,8±0,62	30,3±0,34	31,7±0,45	29,6±0,38*
ТР	2,86±0,12	2,71±0,14	2,62±0,07	1,56±0,36*

Изоҳ: * - кўрсаткичлар орасида натижаларнинг ишончлилиги ($p < 0,05$)

ЗС ва МС билан оғриган беморларда кавергалнинг асосий даволашга киритилиши барча беморларда ТР, ЧБ ҳажми индексининг пасайиши сабабли I даражали ЧҚ ДДнинг қайд этилишига олиб келди, беморларнинг 12 % да $E/A \leq 0,8$ ва $E \leq 50$ см/с нисбатлари фонида фақат Е/е' > 14 кузатилди. Олинган

натижалар шуни кўрсатадики, ЗС нинг кавергал билан фармакокоррекцияси, МС билан касалланган беморларда ЧҚ ДФси кўрсаткичларининг сезиларли яхшиланишига олиб келди ва ТМД натижаларига кўра, $E/e' > 14$ нисбати диастола бузилишини аниқлашда энг сезгир бўлди.

Аниқланган кавергалнинг ИР (НОМА ИР < 2.77) ва углевод алмашинувига ижобий таъсири ЧҚ ДФ кўрсаткичларининг яхшиланиши билан боғлиқ бўлди.

НОМА ИР < 2.77 ва E/e' нисбати ($r=0.641$; $p=0.0001$); ТР ($r=0.653$; $p=0.0001$) ва ЧБ хажми индекси ($r=0.581$; $p=0.0001$) ўртасида энг кучли боғланишлар аниқланди. Углевод алмашинувининг яхшиланиши ЧҚ ДФнинг барча кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди, айниқса E/e' ($r=0.523$; $p=0.0001$); ТР ($r=0.511$; $p=0.0001$). ИР намоён бўлишининг пасайиши ЧҚ ДФ кўрсаткичларининг яхшиланиши билан бирга келди. $E/e' > 14$ ва ЧБ хажми индекси нисбати ЗС ва МСнинг кўпгина клиник ва биокимёвий кўрсаткичлари билан яқин алоқада бўлган кўрсаткичларга айланди: ТВИ, БЎ, АГ, ЗС клиник кечиши, НОМА ИР < 2.77 , глюкозага толерантликни бузилиши, ХС ПЗЛП миқдори ошиши, ТГ, ХС ЮЗЛП нинг миқдорини камайиши.

Бажарилган юк ҳажмининг дастлабки кўрсаткичлари (Вт), иккала гуруҳдаги САБ ва ДАБ ўртача кўрсаткичлари статистик жиҳатдан деярли фарқ қилмади, бу кўрсаткичларнинг ўсиши ёки пасайиши бошланғич кўрсаткичнинг даражасига боғлиқлигини истисно этди.

Асосий терапияни олган беморларда бажарилган юкламанинг ўртача қуввати $91 \pm 24,3$ ваттни ташкил этди ва бошланғич кўрсаткичдан ўртача 7% га кўтарилди ($p > 0,05$). 12 беморда (46%) стрессга ЮҚТТ жавоб тури юкнинг дастлабки босқичларида САБнинг тез ўсишини ҳисобга олиб, гипертензив деб топилди. 6 та беморда (23%), тест натижалари ЗС I ФСга тўғри келди, шуни таъкидлаш керакки, даволанишдан олдин синов натижаси II ФСга мос келган эди. Қайта тикланиш даврида биринчи дақиқаларида беморларнинг ярмидан кўпида юрак уриш сони ва қон босимининг дастлабки кўрсаткичга пасайишни секинлашди. 5 та беморда, синов пайтида пайдо бўлган кучли холсизлик ва якка суправентрикуляр экстрасистолалар туфайли, натижа салбий “хусусиятлар” билан деб баҳоланди.

Асосий терапиядан ташқари кавергал олган беморларда бажарилган юкламанинг ўртача қуввати $110,5 \pm 36,4$ ваттни ташкил қилди ва бошланғич кўрсаткичга нисбатан 23% га кўтарилди ($p < 0.01$). Юклама чўққисида битта беморда қаттиқ нафас қисилиши, бош айланиши, кучли холсизлик шикоятлари бор эди, даволанишдан олдин тест мусбат бўлгани сабабли, салбий ва хусусиятлар билан деб баҳоланди. Бошқа барча беморларда юрак уриш сони субмаксимал даражасига етганда синама тўхтатилди. 100 Вт дан ортиқ юклама билан 6 та беморда (16%), ST сегментининг 1,5 мм га қия кўтарилиши кузатилди, юрак уриш сони минутига 120 мартадан ошди, бу коронар қон айланишининг нисбий етишмовчилигининг табиатини кўрсатмоқда, беморлар шикоят қилмадилар, аммо синовдан олдинги ижобий натижани инобатга олган ҳолда, юкламага толерантликни ортиши билан, ЗСнинг I ФС деб натижа ижобий деб баҳоланди.

Амалга оширилган юкламанинг қуввати ва даволанишдан кейин МСнинг энг муҳим клиник хусусиятлари ўртасидаги статистик аҳамиятли тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди: САД ($r=-0,4312$; $p=0,0001$) ва ($r=-0,4812$; $p=0,0001$); ДАД ($r=-0,4212$; $p=0,0001$) ва ($r=-0,4073$; $p=0,0001$); ТГ ($r=-0,3362$; $p=0,0001$) ва ($r=-0,5173$; $p=0,0001$); 75 гр глюкоза истеъмолидан 2 соат ўтгач ўртача қондаги глюкоза миқдори ($r=-0,3521$; $p=0,0001$) ва ($r=-0,5119$; $p=0,0001$); НОМА IR индекси ($r=-0,3216$; $p=0,0001$) ва ($r=-0,4592$; $p=0,0001$).

Кавергал билан даволанишдан сўнг, бажарилган юкламанинг кучи, 75 гр глюкоза юкламасидан сўнг қондаги глюкоза миқдори ($r=-0,5119$; $p=0,0001$), ТГ ($r=-0,5173$; $p=0,0001$) ва НОМА IR ($r=-0,4592$; $p=0,0001$) билан кучли қайта боғланишга эга бўлди.

Шундай қилиб, ЗС ФС I, ФС Пва МСли беморларда 3 ой (12 ҳафта) давомида асосий даво фонида кавергал қўлланилиши (дозаси кунига 900 мг) ҳаёт сифатини яхшилади (стенокардик хуружлар сонини камайтиради ва қисқа таъсир этувчи нитро дорилар дозасини камайтиради), липид спектри атероген фракцияларини (ХС ПЗЛП, ХС ЖПЗЛП, ТГ), 75 грамм глюкоза юкламасидан сўнг қондаги глюкоза миқдорини пасайишига олиб келади, ТГ/ХС ЮЗЛП $>1,32$ ва НОМА IR индекслари нисбати билан аниқланадиган ИР кўрсаткичларини яхшилади. ТМД текширув натижалари бўйича ЧҚ ДФС кўрсаткичларини яхшилади жисмоний юкламага чидамийликни оширади.

ХУЛОСАЛАР

“Метаболик синдромда миокард шикастланишининг эрта ташхислашнинг клиник-инструментал ва биохимик мезонлари” мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. МС кардиомиоцитларнинг липид пероксидацияси ва антиоксидант тизимидаги ўзгаришлар сабабли, миокардда тарқалган пролифератив-дистрофик ўзгаришлар, бўлмачалар деворларида метаболик некроз ўчоқларининг ривожланишига олиб келади.

2. Чап қоринчанинг диастолик дисфункциясининг ривожланиши МСнинг дастлабки босқичига хосдир, уни аниқлашда ТМДнинг кўрсаткичларидан митрал қопқоқнинг латерал ва медиал фиброз ҳалқаси (e') ҳаракати энг сезгир ҳисобланади.

3. Катестатин даражасининг пасайиши МС ривожланишининг дастлабки даврларида гипертриглицеридемия, ХС ЮЗЛП пасайиши, НОМА IR индексининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, асосий патологиянинг салбий кечиши ва юрак ишемик касаллиги хавфини кўрсатади.

4. МСли беморларнинг ҳолатини дастлабки баҳолашда жисмоний юкламали ЭКГ тестларининг тикланиш даврига урғу бериш, ТМД билан ЭХОКГни ўтказиш миокард функционал беқарорлиги ва ЧҚ ДД ривожланиши учун прогностик мезондир.

5. Кавергал билан МСни фармакокоррекцияси дислипидемия, НОМА IR ва юрак тўқималарида пролифератив-дистрофик ўзгаришларни сезиларли

даражада камайтиради. МС ва ЗСда базис терапия фонида кавергал юқори антиангинал таъсирга эга.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ
КРИТЕРИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика

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

ТАШКЕНТ -2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.2.PhD/Tib980.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель:	Арипов Абдумалик Нигматович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хайбуллина Зарина Руслановна доктор медицинских наук Халимбетов Гуломжан Султанбаевич доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Тошкентский Педиатрический медицинский институт

Защита состоится «___» _____ 2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2020 г.)

А.Г. Гадаев
Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Набиева
Учёный секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент
О.В. Аблязов
Председатель разового Научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор

медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Связь между метаболическим синдромом (МС) и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечалась в течение многих десятилетий. Каждый компонент МС, так или иначе, связан с другими компонентами и в комбинации они существенно повышают риск формирования более тяжёлых исходов ССЗ. Большая социальная значимость данного синдрома состоит в том, что он в связи с поздними осложнениями приводит к ранней инвалидности и в 2 раза повышает риск летальности. С успешным завоеванием инфекционных заболеваний в большинстве стран мира эта новая неинфекционная болезнь стала главной опасностью для здоровья в современном мире и глобальной проблемой, которая «...определяется большими расходами на здравоохранение и потерей потенциальной экономической активности, составляющей триллионы...»¹. Учитывая вышеизложенное, ранняя диагностика, лечение и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений при МС является актуальной проблемой современной медицины.

На мировом уровне особое внимание уделяется раннему выявлению и коррекции ключевых маркеров сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем, большинство исследователей сходятся во мнении, что основными компонентами МС, в наибольшей степени определяющие степень риска ССЗ являются инсулинорезистентность (ИР) и абдоминальное ожирение (АО). Это профилактическое направление тесно связано с МС на основе концепции ИР. По мнению учёных «...резистентность к инсулину играет важную роль на ранних и поздних стадиях атеросклероза, тогда как гипергликемия, по-видимому, связана исключительно с ранними стадиями атеросклероза...»². Кроме того, резистентность к инсулину, по-видимому, модифицирует действие инсулина на стенку сосудов: анти атерогенный в инсулин-чувствительном состоянии и про атерогенный в инсулин-резистентном состоянии. К сожалению, «...не ясно, в какой степени эти проатерогенные механизмы способствуют развитию ССЗ у людей...»³. На ранних стадиях повреждения миокарда важную роль играет выявление диастолической дисфункции левого желудочка, и изучение влияния компонентов МС на её развитие с применением методов ранней диагностики.

В нашей стране последовательно принимаются меры по профилактике, лечению и контролю неинфекционных заболеваний и факторов их риска, снижению преждевременной смертности и заболеваемости населения. В соответствии с Указом Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О

¹Mohammad G. Saklayen. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Curr Hypertens Rep. - 2018. – Vol.20,№2. –P.12.

² Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease // Cardiovasc Res. - 2011. – 89. – pp. 516–524.

³Ormazabal V et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease // Cardiovasc Diabetol. – 2018. - 17:122.<https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>

комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года разработан комплекс задач, направленных на «...разработку и реализацию целевых программ формирования здорового образа жизни, профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями и факторами их риска...»⁴. Разработки и исследования посвящённые ранним методам диагностики являются одним из основных направлений в достижении поставленных задач в данной области.

Данная диссертационная работа в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 г., а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несколько проспективных исследований (Hedblad B, 2002; Ausk K.J., 2010; Kim H.J., 2013), но не все (de Boer I.H., 2012; Welsh P, 2014; Kim K.S., 2015) показали, что гиперинсулинемия или НОМА-IR были связаны с более высоким риском сердечно-сосудистой или общей смертности. Метаанализ DECODE Insulin Study Group (2004) показал, что гиперинсулинемия независимо связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности у лиц без диабета. Полученные результаты метаанализа (Gast K.V., 2012), с включением 65 исследований (с участием 516,325 участников) показали, что относительный риск ИБС был выше при увеличении НОМА-IR, по сравнению с увеличением глюкозы и инсулина натощак.

Несмотря на большое количество исследований по изучению влияния компонентов МС на ССЗ, сведений о ранней диагностике функциональных нарушений сердца весьма незначительны (Rijzewijk LJ, 2008; Постоева А.В., 2014; Мустафаева А.Г., 2017). Вопросы медикаментозного воздействия как на основные компоненты МС так и на сердце находятся в процессе постоянного изучения (C.L.Chan, 2010; G.Mancia, 2012; E.Standl, 2012). Необходимо рекомендовать проведение своевременной диагностики, комплексного лечения и профилактики ССЗ при МС в широкой медицинской практике. Для успеха данных мер принципиальное значение имеет внедрение

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

методов ранней диагностики поражения сердца при МС и своевременная подобранная терапия (Т.Sehestedt, 2010; Е.Е.Гогин, 2012; О.А.Кошельская, 2015).

В Узбекистане проблемами МС занимаются ведущие специалисты: У.К.Каюмов, А.Л.Аляви, Р.Д.Курбанов, Ф.И.Хамрабаева, Г.М.Тулабоева, М.А.Хужамбердиев и другие. В последние годы достигнуты определённые успехи в лечении и профилактике ССЗ, однако ощутимого снижения летальности от ССЗ не достигнуто. Одной из причин этого является воздействие компонентов МС и высокий сердечно-сосудистый риск, в частности объективными трудностями диагностики на ранних этапах (У.К.Каюмов, 2019; Оганов Р.Г, 2009; И.Н.Бокарев, 2014; И.Е.Чазова, 2009). Как показывает анализ проведённых исследований, вопросы патогенеза, клинические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты повышения эффективности медикаментозного лечения ранних поражений сердечно-сосудистой системы (ССС) при МС изучены недостаточно. Актуальной проблемой является дальнейшая оптимизация режимов профилактики и терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и компонентов МС в комплексе с метаболическими препаратами.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей по теме «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма: проблемы и решения» (2012-2019).

Цель исследования: изучение ранних диагностических маркёров поражения миокарда у больных с МС и оценка влияния кавергала на клинико-лабораторные показатели при ИБС на фоне метаболического синдрома.

Задачи исследования:

выявить особенности морфологических изменений стенки аорты и сердечной ткани при экспериментальном МС;

оценить морфометрические и функциональные особенности сердца по данным эхокардиографии и тканевой миокардиальной доплерографии у больных с МС;

определить взаимосвязь уровня катестатина с показателями ИР, липидного обмена у больных МС;

разработать прогностические критерии повреждения миокарда у больных МС;

оценить эффективность кавергала и 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата (моногидрат) при МС в эксперименте и у больных с МС и стабильной стенокардией напряжения (СШ).

Объектом исследования явились 103 пациента с МС в возрасте 44-53 года (58 пациентов с СШ ФК I, II+МС, 45 пациентов с МС), 20 практически

здоровых лиц контрольной группы за период 2012-2019 гг., без признаков МС и экспериментальные животные 48 кроликов, самцов.

Предметом исследования явились кровь и сыворотка больных, образцы тканей сердца и аорты кроликов.

Методы исследования. В исследовании были использованы клинические, функциональные, биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано развитие пролиферативно-дистрофических изменений и паренхиматозной жировой дистрофии в миокарде, с появлением очагов метаболического некроза кардиомиоцитов в стенках предсердий, обусловленные изменениями в продуктах перекисного окисления липидов и антиоксидантной системе кардиомиоцитов;

установлено развитие ранней диастолической дисфункции левого желудочка у больных с метаболическим синдромом по данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) без клинических проявлений сердечной дисфункции и замедление восстановления реакции сердечно-сосудистой системы после стресс нагрузок;

разработаны рекомендации комплексной оценки результатов нагрузочных тестов с ЭКГ (велозергометрия) и тканевой миокардиальной доплерографии в ранней диагностике изменений и нестабильности миокарда при метаболическом синдроме;

доказана диагностическая значимость определения катестатина в ранней диагностике диастолической дисфункции левого желудочка, что коррелировало с выраженностью гипертриглицеридемии, индексом НОМА IR, в ранние периоды развития МС снижение уровня катестатина свидетельствовало о неблагоприятном течении основной патологии и риска развития ишемической болезни сердца;

установлено корригирующее влияние отечественного антигипоксанта кавергала на показатель НОМА IR, дислипидемию и на снижение пролиферативно-дистрофических изменений в сердечной ткани и эффективность его была выше, чем 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата (моногидрат).

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработан алгоритм диагностики поражения миокарда при МС с учётом результатов ЭХОКГ с ТМД на наличие диастолической дисфункции (ДД) миокарда, ВЭМ пробы на наличие положительных результатов и реакции ССС на нагрузку;

определение катестатина у больных МС даст возможность оптимизации ранней диагностики развития сердечной дисфункции;

разработан алгоритм оптимизации терапевтической коррекции ССН при МС с добавлением кавергала к базисной терапии.

Достоверность результатов исследования подтверждается

применёнными в исследованиях современными методами и подходами, достаточным количеством материала, полученными результатами экспериментальных, клинических, функциональных, лабораторных методов исследований, сопоставлением полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что они вносят существенный вклад в деятельность врачей-функционалистов и кардиологов играющих решающую роль в выявлении особенностей течения, лечения и прогнозирования ССЗ при МС.

Практическая значимость исследования заключается в использовании функциональных, гуморальных маркеров для ранней диагностики ССЗ при МС и оптимизации фармакокоррекции ИБС на фоне МС применением кавергала, что способствует улучшению клинического течения заболевания и качества жизни больных, функциональных показателей сердца.

Внедрение результатов исследования.

По результатам научного исследования по ранней диагностике диастолической дисфункции миокарда при МС:

утверждена методическая рекомендация на тему «Тканевая доплерография в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда у пациентов с метаболическим синдромом» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/104 от 7 мая 2019 г.). Внедрение научных результатов позволило оптимизировать раннюю диагностику диастолической дисфункции миокарда при МС.

Полученные научные результаты по исследованию и диагностике диастолической дисфункции миокарда при МС, внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе Самаркандского областного кардиологического диспансера, МДЦ СП ООО «CLINICPRO» города Ташкента (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/260 28 декабря 2019 г.). Результаты внедрения позволили своевременно диагностировать ранние проявления ДД миокарда при МС, выбрать правильную тактику дальнейшего ведения, сократить сроки временной нетрудоспособности больных ИБС и МС, и добиться экономической выгоды.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 115 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, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приводятся сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Связь метаболического синдрома с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности метаболической коррекции»** приводится подробный обзор литературы, в котором отражены современные представления о МС, влиянии его компонентов на развитие ССЗ, данные о катестатине и принципы метаболической терапии ИБС при МС.

Во второй главе диссертации **«Клинико-инструментальные, биохимические, экспериментальные методы и материалы исследования»** приводятся материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического и экспериментального материала, лабораторные, инструментальные методы исследования.

В экспериментальной части работы приведено описание характера эксперимента, методов исследования (биохимических и морфологических). Исследование выполнено в Центральном виварии ТМА. Эксперименты были проведены в 2 этапа на 48 кроликах – самцах: по 24 кролика в каждой серии, масса животных составила от 1600 до 2100 г. Модель МС была воспроизведена согласно рекомендациям Каримова Х.Я и соавт. (2006). 6 кроликов находились на обычном рационе вивария (интактная группа). Остальные – 18 кроликов, содержались в тесных клетках, по отдельности, для создания условий гиподинамии. Вместо воды животным давали 5% раствор сахара, а в корм каждый день смешивали кристаллический холестерин в дозе 250 мг/кг массы тела. Через день животным вводили инсулин в дозе 0,1 ед./100 гр. веса подкожно. В течении всего эксперимента, каждую неделю всех животных взвешивали и измеряли объем живота.

На каждом этапе после моделирования МС животных разделили на 4 группы, в 1 группе (6 кроликов) с МС фармакокоррекция не проводилась, остальным животным проводилась фармакокоррекция, на фоне моделирования МС. В зависимости от лечения животные были разделены на 3 группы (по 6 кроликов): кроликам 1-ой группы, вводили кавергал, растворенный в дистиллированной воде, перорально в дозе 50 мг/кг массы тела, ежедневно, в течение 30 дней. 2-ая группа получала 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата (моногидрат) в дозе 50 мг/кг массы тела. 3-

группу (контрольная), составили интактные животные. По окончании опыта всех кроликов подвергли эвтаназии.

В клинической части исследования обследовано 103 пациента (16 женщин и 87 мужчин) в возрасте от 44 до 53 лет. Средний возраст обследуемых больных составил $48,3 \pm 3,4$ лет. Исследование проводилось в период 2011 - 2019 гг.

Основную группу (n=58) составили пациенты с ССН ФК I, ФК II и МС. Группа сравнения (n=45) была представлена пациентами с МС без ИБС. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 20 человек, сопоставимых по полу, возрасту с основной группой. Детальный анализ показал следующие сочетания компонентов МС: 1. АО+АГ+ДЛП (65,0%); 2. АО+АГ+ДЛП+НТГ (25,0%). В обследование не включали больных с заболеваниями ССС: острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, с серьезными нарушениями ритма сердца, острыми нарушениями мозгового кровообращения, хронической обструктивной болезнью легких.

Во втором этапе работы в зависимости от проводимой терапии пациенты основной группы (ССН+МС) были разделены на 2 группы: 1 группа (n=23) - пациенты, получавшие только базисную терапию ССН (нитраты при необходимости, ацетилсалициловая кислота, бета-блокаторы (карведилол), ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), 2 группа (n=35) - пациенты дополнительно к базисной терапии принимавшие кавергал в дозе 0,9 г в сутки перорально в течении 12 недель.

Структура базисной терапии у больных ССН+МС была следующей: аспирин принимали 92% больных, нитраты – 37%, бета-блокаторы – 94,2%, ИАПФ – 11,5%.

Клиническое исследование обследуемых больных включало опрос больного и сбор анамнестических данных, исследование антропометрических показателей. Большое внимание уделялось оценке качества жизни (по Сиэтлском опроснику). Всем больным проводили ЭхоКГ с тканевой миокардиальной доплерографией (ТМД), нагрузочные ЭКГ пробы на велоэргометре (ВЭМ), весь комплекс биохимических обследований: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкоза в крови натощак и после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 гр. глюкозы, определяли уровень катестатина в крови, рассчитывали коэффициент атерогенности (КА), соотношение ТГ/ХС ЛПВП, индекс инсулинорезистентности НОМА IR, а также проводили подбор оптимальной базисной терапии ССН.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной

статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2012 for Windows.

В третьей главе диссертации **«Экспериментальное исследование»** изучено влияние МС у кроликов на состояние продуктов ПОЛ, активность антиоксидантной системы (АОС) в сердечной ткани, липидный и углеводный обмены.

Морфологические исследования показали развитие выраженных и распространенных дистрофических, деструктивных и дисрегенераторных изменений в стенках аорты и сердца животных. В аорте животных поражение структурных компонентов отмечалось больше всего со стороны интимы. Патоморфологические изменения на поверхности интимы аорты привели к развитию вторичных изменений в виде образования фибрина, оседания тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. В сердце со стороны эндокарда и интерстициальной соединительной ткани отмечается развитие стромасосудистых белковых дезорганизационных явлений, а со стороны эпикарда и миокарда проращение жировой ткани в миокард и развитие в кардиомиоцитах паренхиматозной жировой дистрофии. Эти патоморфологические изменения, характерные для МС сопровождались атрофией, метаболическим миолизом и очаговым некрозом кардиомиоцитов с развитием ответной воспалительной инфильтрацией лимфогистиоцитарными клетками, особенно эти явления были выражены в стенках предсердий.

Изучение продуктов ПОЛ в мышце сердца у кроликов с МС, показало достоверно высокий уровень МДА ($8,19 \pm 0,8$ нмоль/г) ($p < 0,01$) по сравнению с интактными животными. На фоне МС, отмечалось выраженное снижение антиоксидантной активности в сердечной мышце: уровень СОД был ниже интактного на 84,5%, а каталазы на 36,1% ($p < 0,001$). МС привел к выраженным нарушениям углеводного и инсулинового обмена у экспериментальных животных. Уровни глюкозы и инсулина в сыворотки крови повысились на 42,4% ($p < 0,01$) и 47,8% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с интактными кроликами.

У кроликов с МС, содержание ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП было повышено на 182,9% ($p < 0,001$), 311,7% ($p < 0,001$) и 76,2% ($p < 0,01$) соответственно по сравнению с интактными кроликами. При этом повышение содержания ХС ЛПВП на 44,4% по сравнению с интактными кроликами, относительно роста других показателей оказалось незначительным. Содержание ТГ в крови было повышено на 78,9% ($p < 0,01$). КА превышал значения интактных кроликов в 3,9 раза.

В четвертой главе диссертации **«Клинико-инструментальные и биохимические критерии развития ишемической болезни сердца при метаболическом синдроме»** представлены результаты инструментальных, биохимических методов исследования и качества жизни у больных МС.

При проведении ЭКГ пробы с физической нагрузкой (ВЭМ)

учитывалась пороговая мощность нагрузки, при которой пациенты достигали субмаксимальной ЧСС (80% от максимальной возрастной ЧСС) или тест прекращался по причине других критериев остановки пробы: АГ>220/120 мм.рт.ст., нарушения ритма, ишемическая депрессия ST сегмента и клинические признаки: головокружение, головная боль, выраженная одышка. Пациенты не различались по средней исходной ЧСС. Исходно среднее систолическое давление в группе пациентами с МС (n=103) превышали показатель контрольной группы на 29,4 мм.рт.ст (p<0,001). Диастолическое артериальное давление (ДАД) превысило в обеих группах величину 90 мм.рт.ст у более половины пациентов.

У 58 пациентов проба была оценена как положительная. В восстановительном периоде у 19 из 58 больных отмечалось замедление снижения ЧСС и АД.

У пациентов с МС с отрицательными пробами (n=45), средняя мощность выполненной нагрузки составила 85 Вт. У 8 пациентов в восстановительном периоде наблюдалась единичная желудочковая или суправентрикулярная экстрасистолия, у 2-х синоаурикулярная блокада 2 степени. Тип реакции ССС на нагрузку у 21 пациента (44%) в данной группе был определён как гипертензивный. В восстановительном периоде у 38 больных отмечалось замедление снижения ЧСС и АД.

Анализ структурно-функциональных параметров сердца проводили в зависимости от верифицированного диагноза ССН по результатам положительной ВЭМ пробы (табл. 1). В группе больных ССН и МС определялась большая толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП) и более высокий показатель индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (p>0,05).

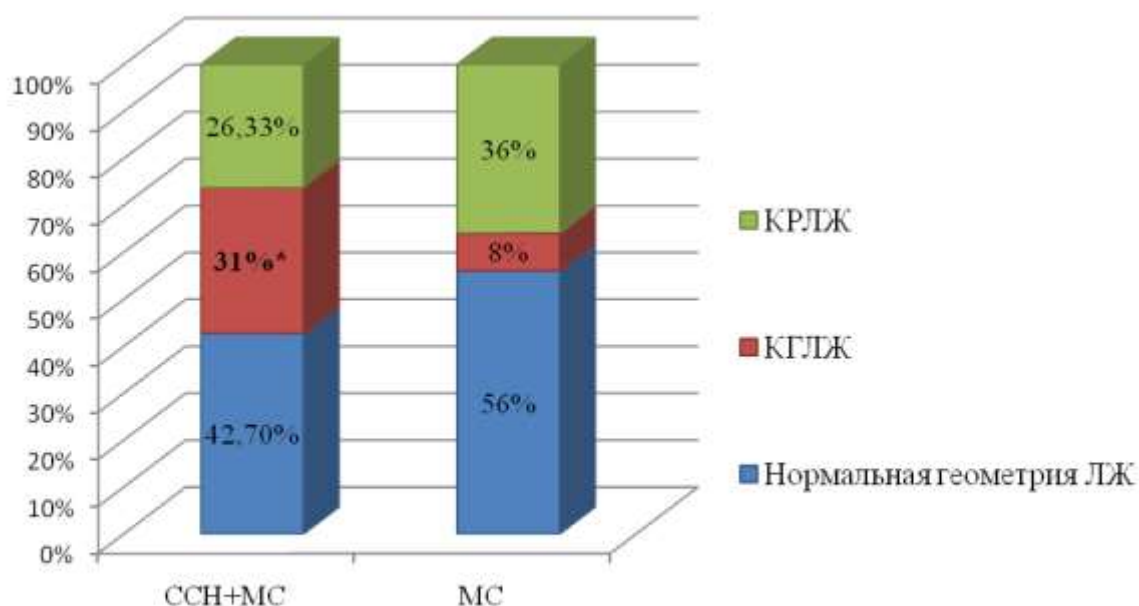
Таблица 1

Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов МС и больных ССН и МС

Параметры	Основная группа (ССН+МС) (n=58)	Группа сравнения (МС) (n=45)
ФВ, %	58,7±0,43	59,6±1,2
ФУ, %	35,7±0,9	39,4±1,03
КДР ЛЖ	5,61±0,52	5,32±0,9
КСР ЛЖ	3,84±0,37	3,87±0,21
ЗСЛЖ, см	1,11±0,016	1,01±0,06*
МЖП, см	1,1±0,01	1,0±0,12*
ИММЛЖ, г/м ²	138,2±1,9	132,4±4,7*

Примечание: *-достоверность различий между группами (p>0,05)

У обследуемых с МС отмечена высокая частота встречаемости концентрического ремоделирования ЛЖ (КРЛЖ) в 36% случаев (рис.1).



Примечание: *-достоверность различий между группами ($p > 0,05$)

Рис. 1. Типы ЭХО геометрии ЛЖ у пациентов с МС и ССН+МС

Исследование ДДЛЖ у пациентов с МС (группа сравнения) по алгоритму диагностики ДД при нормальной фракции выброса ЛЖ показало наличие ДДЛЖ у 24 пациентов (56%). Наиболее чувствительными были: среднее соотношение $E/e' > 14$, скорости диастолического движения фиброзных колец митрального клапана при проведении ТМД.

В группе пациентов ССН+МС у всех обследуемых определялись первая и вторая степени ДДЛЖ. У 20 пациентов отмечалась первая степень ДДЛЖ, которая характеризовалась соотношением $E/A \leq 0,8$ и $E \leq 50$ см/с, что свидетельствовало о нормальном давлении в левом предсердии (ЛП). У 2-х пациентов отмечалась ДДЛЖ первой степени с показателями $E/A \leq 0,8$ и $E > 50$ см/с, но с недостаточным количеством позитивных критериев ($TR > 2,8$ м/с). Соотношение $0,8 < E/A < 2$ отмечалось у остальных 36 обследуемых, из них у 19 установлена ДДЛЖ первой степени в результате недостаточности позитивных критериев ДД, 17 пациентов с ДДЛЖ второй степени, которая характеризовалась $TR > 2,8$ м/с, $E/e' > 14$ и индексом объема ЛП > 34 мл/м².

При анализе показателей липидного обмена (табл.2) различия в показателях дислипидемии между ФК были недостоверными. Наличие МС у больных ССН, усугубило выраженность дислипидемии. Характерным явилось более высокие уровни триглицеридемии и КА.

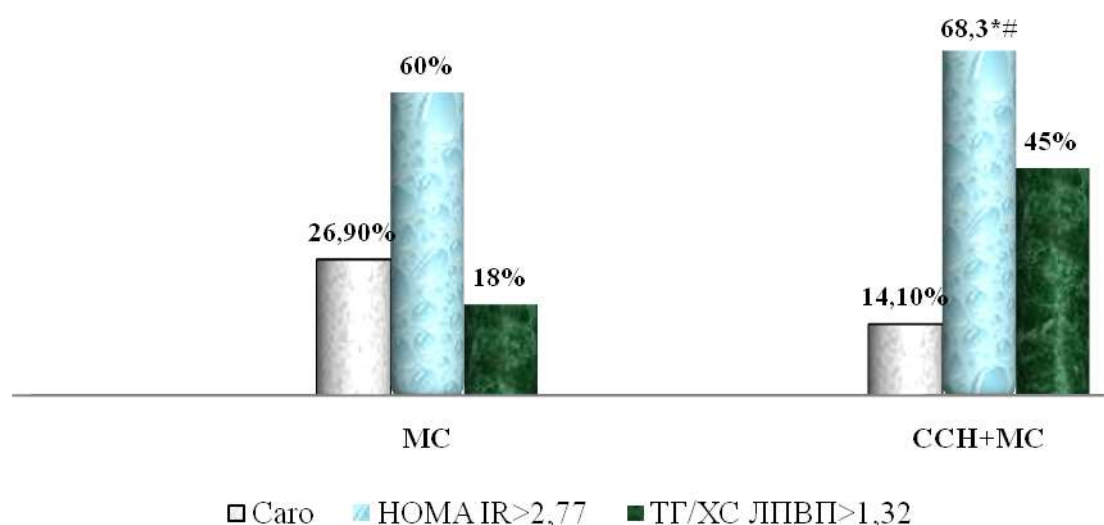
Таблица 2

Биохимические показатели крови у обследованных больных

Группы обследованных	Контроль(n=20)	МС (n=45)	ССН+МС	
			ФК I (n=27)	ФК II (n=31)
Липидный обмен				
Общий холестерин, ммоль/л	4,17±0,07	5,4±0,07*	5,5±0,09*	5,6±0,06*
Триглицериды, ммоль/л	1,14±0,04	1,8±0,04**	1,84±0,05**	2,05±0,05**#
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,24±0,07	3,70±0,07**	3,63±0,09**	3,70±0,06**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,04	0,99±0,02*	1,03±0,04*	0,93±0,02*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51±0,02	0,82±0,02*	0,84±0,02*	0,93±0,02*
КА, у.е	2,0±0,08	4,6±0,15**	4,5±0,20**	5,06±0,15**#
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,39±0,12	5,30±0,15	5,72±0,16*#	5,77±0,19*#
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приёма 75 гр Glu, ммоль/л	5,75±0,15	8,2±0,22*	8,24±0,28*	8,50±0,19*

Примечание: * – достоверность различий между контролем и группами при $p < 0,05$; ** - достоверность различий между контролем и группами при $p < 0,001$; # - достоверность различий между группами ССН+МС и МС при $p < 0,01$;

По показателю НОМА $IR > 2,77$ 68,3% обследованных ССН и МС были отнесены к ИР (рис.2).



Примечание: * – достоверность различий между контролем и группами при $p < 0,05$; # - достоверность различий между группами ССН+МС и МС при $p < 0,01$;

Рис. 2. Показатели ИР в исследуемых группах.

Соотношение ТГ/ХС ЛПВП > 1,32 встречалось в 45% случаев в данной группе больных, что указывает на целесообразность применения соотношения ТГ/ХС ЛПВП > 1,32 для определения ИР у больных ССН и МС. По показателям индекса НОМА IR для определения ИР более половины пациентов с МС были отнесены ИР. Соотношение ТГ/ХС ЛПВП > 1,32 для определения ИР явилось чувствительным тестом у больных ССН и МС, что связано с более высоким уровнем триглицеридемии.

Одним из аспектов диссертационной работы явилось изучение уровня катестатина и взаимосвязь с ИР и липидным обменом. Изучены уровни катестатина в сыворотке крови у 20 пациентов страдающих МС. В зависимости от длительности течения МС, больные были разделены на 2 группы: не более 5 лет и более 5 лет.

Результаты исследования показали, что средний уровень катестатина в группе больных болеющих МС: более 5 лет был повышен в 2,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$), менее 5 лет отмечалась тенденция к снижению (табл.3).

Таблица 3

Содержание катестатина в сыворотке крови у здоровых и пациентов с МС

Группы	Катестатин (нг/мл)
Контроль (n=15)	7,26±1,75
МС более 5 лет (n=13)	16,54±5,82*
МС менее 5 лет (n=7)	8,31±6,36

Примечание: *- достоверность результатов между показателями $p < 0,001$

Выявлены корреляционные взаимосвязи уровня катестатина с клинико-метаболическими показателями МС у больных с длительностью заболевания менее 5 лет (табл. 4). В данной группе отмечена средняя обратная связь между показателями ИР: соотношением ТГ/ХС ЛПВП > 1,32 ($r = -0,5745$; $p = 0,0005$) и индексом НОМА ($r = -0,5122$; $p = 0,0005$). Наиболее сильные обратные связи выявлены между уровнем катестатина и с ТГ ($r = -0,7634$; $p = 0,0001$); САД ($r = -0,6742$; $p = 0,0001$) и прямая связь с ХС ЛПВП ($r = 0,6581$; $p = 0,0001$).

Анализ взаимосвязи структурных изменений ЛЖ, не выявил достоверных связей между ИММЛЖ и уровнем катестатина. Была отмечена слабая, но статистически достоверная связь между относительной толщиной стенок миокарда и катестатином, что возможно было связано с высокой частотой встречаемости концентрического ремоделирования ЛЖ у обследуемых с МС.

Таблица 4

Корреляционные связи уровня катестатина с клинико-метаболическими показателями больных МС

Показатели	r	p
ОГ	-0,3213*	0,002
ИМТ	-0,3095*	0,002
САД	-0,6742**	0,0001
ДАД	-0,4953**	0,0005
ОХС	-0,5419**	0,0006
ТГ	-0,7634**	0,0001
ХС ЛПВП	0,6581**	0,0001
ХС ЛПНП	-0,3008*	0,0147
Гликемия натощак	-0,4571**	0,0005
ПТТГ	-0,6453**	0,0001
ТГ/ХС ЛПВП>1,32	-0,5745**	0,0005
инсулин	-0,4763**	0,0005
НОМА IR	-0,5122**	0,0005

Примечание: *- достоверность результатов между показателями: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Проведённый корреляционный анализ взаимосвязи показателей диастолической функции ЛЖ и уровня катестатина показал обратную среднюю связь с индексом объёма ЛП (ИОЛП) и соотношением E/e' среднее (табл. 5).

Таблица 5

Корреляционные связи уровня катестатина с показателями диастолической функции ЛЖ у больных МС

Показатель и	r	p
E/e' среднее	0,652**	0,0001
DT мс	0,304*	0,0005
ИОЛП, мл/м ²	0,541**	0,0001
ТР	0,312*	0,0005
Е см/с	0,232*	0,0105

Примечание: *-достоверность результатов между показателями ($p < 0,001$)

*-достоверность результатов между показателями ($p < 0,0001$)

Следовательно, катестатин, рассматриваемый в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов ССС до начала заболевания, взаимосвязан с большинством метаболических проявлений МС,

снижение его концентраций приводит к снижению чувствительности клеток к инсулину. Снижение уровня ХС ЛПВП прямо коррелировало со сниженным уровнем катестатина, что также наиболее полно отражает тяжесть метаболических нарушений в составе синдрома ИР при МС.

В пятой главе диссертации «Пути метаболической коррекции МС» представлены данные исследования по оценке эффективности фармакокоррекции кавергалом компонентов МС в эксперименте и у больных ССН и МС.

Фармакокоррекция МС 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионатом (моногидрат) и кавергалом способствовала к достоверному снижению гипергликемии и гиперинсулинемии, но при этом показатели оставались высокими по сравнению с интактными животными. В то же время анализ сравнительной эффективности терапии препаратами выявил более выраженный гипогликемический эффект у кавергала. Различия в уровне инсулина между лечеными группами были недостоверными.

После фармакокоррекции кавергалом изменения в показателях липидного обмена были более значимыми. Так, содержание ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с интактными животными было повышено на 178,1% и 245,5% соответственно, что на 44,8% ($p < 0,001$) и 47,2% ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля (МС). Содержание ТГ и ХС ЛПОНП оказалось на уровне показателя интактных кроликов, что говорит о выраженной гипотриглицеридемической активности препарата. Уровень ХС ЛПВП повысился на 9,4% ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой. КА в 1,7 раза был ниже показателя контрольных животных.

Уровни содержания МДА в миокарде, достигнутые на фоне применения препаратов, несколько превышали показатели интактных кроликов, но даже этого было достаточно для того, чтобы уровень МДА в этих группах был сопоставим с таковыми у интактных животных (табл.6).

На фоне применения кавергала активность ферментов оказалась несколько больше: $0,81 \pm 0,06$ и $0,77 \pm 0,06$ (н.д. по сравнению с 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионатом) для СОД, $25,5 \pm 1,58$ и $24,6 \pm 1,56$ для каталазы.

Общая интерпретация приведённой морфологической картины стенок сердца и аорты при МС после проведённой фармакокоррекции свидетельствует, что 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат и кавергал, использованные с целью коррекции этих повреждений, оказывают положительный эффект, выразившийся в устранении развившейся жировой дистрофии и макрофагальной инфильтрации, характерной для МС. Отмечается исчезновение вторичных изменений в стенке аорты. Данная тенденция была свойственна обоим испытываемым препаратам, тем не менее по результатам морфологических исследований, более выраженное ангио- и кардиопротективное действие проявлял кавергал.

Таблица 6

**Уровень МДА, СОД и каталазы в миокарде у животных и влияние
фамакокоррекции**

Группа	МДА, нмоль/г	СОД, ммоль/мин·мг белка	Каталаза, ммоль/мин·мг белка
Интактная (n=12)	8,19±0,8	0,84±0,04	28,8±1,92
МС (n=36) p ₁	14,19±1,2 <0,002	0,13±0,03 <0,001	17,8±0,51 <0,001
Контроль (МС+Н ₂ О) (n=12) p ₁	15,87±1,04 <0,001	0,14±0,03 <0,001	17,6±0,41 <0,001
МС+3-(2,2,2- триметилгидразиний) пропионат (50 мг/кг) (n=12) p ₁ p ₂	9,38±1,14 >0,05 <0,002	0,77±0,06 >0,05 <0,001	24,6±1,56 >0,05 <0,001
МС+кавергал(50 мг/кг) (n=12) p ₁ p ₂	9,68±1,1 >0,05 <0,01	0,81±0,06 >0,05 <0,001	25,5±1,58 >0,05 <0,001

Примечание: p₁ – достоверность различий с интактными животными; p₂– достоверность различий с контрольными животными

Проведено сравнительное изучение влияния кавергала в составе базисной терапии ИБС и МС на клинический статус, качество жизни, параметры липидного, углеводного обменов, показатели ИР, на структурно-функциональные параметры сердца и на результаты ЭКГ пробы с физической нагрузкой - велоэргометрия.

После проведённой терапии результаты опросника по шкалам достоверно улучшились во всех исследуемых группах: на 13,3% и на 8,3% (p<0,05), в группе больных ССН I и II ФК ССН с МС, на фоне базисной терапии; на 23,6% и 27,3% (p<0,001) соответственно у больных ССН и МС получавших базисную терапию и с добавлением кавергала. При более детальном анализе эти улучшения были обусловлены с лучшей переносимостью физических нагрузок при занятиях спортом. По вопросам шкал TS (удовлетворенность лечением) и DP (отношение к болезни), при анализе ответов пациентов, получавших кавергал, получены наиболее лучшие результаты (p<0,0001). Дополнительный приём кавергала способствовал существенному и достоверному уменьшению частоты

приступов стенокардии и снижению количества приёмов короткодействующих нитропрепаратов, количество приступов стенокардии уменьшилось более чем в 2 раза у пациентов принимавших кавергал ($p < 0,001$).

У больных получавших только базисную терапию средний уровень ОХС оставался без изменений, уровень ТГ снизился лишь на 2,7% ($p > 0,05$), ХС ЛПОНП на 2,9% ($p > 0,05$), показатели КА, ХС ЛПНП в динамике оставались практически без изменений, уровень ЛПВП имел лишь тенденцию к увеличению ($p > 0,05$) (табл.7).

Анализ динамики уровня липидов у больных ССН и МС, получавших кавергал на фоне базисной терапии, указывает, что все изменения носили достоверный характер, кроме изменений в уровне ОХС. Так средний уровень ТГ снизился на 13% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП на 9,6% ($p < 0,05$), ХС ЛПОНП на 13,1% ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛПВП повысился на 14,1% ($p < 0,05$), а КА достоверно уменьшился с $4,32 \pm 0,24$ до $3,36 \pm 0,19$ ($p < 0,05$). У больных ССН и МС на фоне базисной терапии отмечалось улучшение картины дислипидемии ($p > 0,05$). В группе больных ССН и МС, получавших кавергал на фоне базисной терапии было отмечено достоверное снижение атерогенных и повышение антиатерогенных липопротеидов (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная оценка влияния терапии на параметры липидного обмена у больных ССН и МС

Липидный обмен	ССН+МС базисная терапия (n=23)		ССН+МС базисная терапия+кавергал (n=35)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
ОХС, моль/л	$5,2 \pm 0,11$	$5,18 \pm 0,15$	$5,44 \pm 0,10$	$5,12 \pm 0,11$
ТГ, моль/л	$1,88 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,03^{**}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,39 \pm 0,12$	$3,32 \pm 0,15$	$3,56 \pm 0,11$	$3,22 \pm 0,10^{**}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,96 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,02^*$	$1,04 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,06^{**}$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,85 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,01^{**}$
КА, у.е	$4,47 \pm 0,21$	$4,05 \pm 0,19$	$4,32 \pm 0,24$	$3,36 \pm 0,19^{**}$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$5,4 \pm 0,23$	$5,27 \pm 0,19$	$5,37 \pm 0,19$	$4,99 \pm 0,10^{**}$
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приёма 75 гр Glu, ммоль/л	$7,6 \pm 0,26$	$8,04 \pm 0,31$	$8,22 \pm 0,35$	$6,69 \pm 0,33^{**}$

Примечание: * – достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p > 0,05$);
** – достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$);

Добавление кавергала к терапии привело к достоверному улучшению

показателей углеводного обмена. Так уровни глюкозы натощак и после нагрузки уменьшились на 7,1% ($p>0,05$), на 18,6% ($p<0,01$) соответственно. Различия в результатах глюкозотолерантного теста в сравниваемых группах были достоверными ($p<0,01$). Анализ динамики углеводного обмена показал, что добавление кавергала к базисной терапии у больных ССН и МС приводит к достоверному снижению уровня глюкозы натощак и более существенному влиянию на показатель глюкозотолерантного теста (табл.7).

Показатель НОМА IR у больных ССН с МС на фоне базисной терапии имел тенденцию к снижению на 11,3% ($p>0,05$), исходя из сниженного уровня ИРИ натощак до $13,44\pm 1,19$ у.е ($p>0,05$) и глюкозы натощак до $5,27\pm 0,19$ ммоль/л ($p>0,05$) после лечения. В группе больных дополнительно получавших кавергал индекс НОМАIR понизился на 20% ($p<0,05$), исходя из сниженного уровня ИРИ и глюкозы натощак после лечения до $10,73\pm 0,47$ у.е ($p<0,1$) и $4,99\pm 0,10$ ммоль/л ($p<0,05$) соответственно.

Итак, уровень ИР у больных ССН и МС был наиболее снижен под действием базисной терапии и кавергала, что в первую очередь было связано с достоверным снижением ИРИ и уровня глюкозы натощак. Показатель соотношения ТГ/ХС ЛПВП в данной группе почти приблизился к пороговому уровню ИР, определяемому по соотношению ТГ/ХС ЛПВП $> 1,32$.

Результаты лечения у всех обследованных пациентов не привели к достоверным изменениям морфометрических показателей и СФ ЛЖ, хотя имелась тенденция к улучшению.

ДД ЛЖ выявляли по оценке митрального кровотока, по соотношению пика Е к пику А (Е/А). Данный показатель на фоне терапии уменьшился: достоверно более чем у 1/4 пациентов, получавших кавергал ($p<0,05$). Анализ движения фиброзного кольца МК на фоне базисной терапии, показало недостоверное увеличение показателей - е септальный и е латеральный, соответственно соотношение Е/е' было снижено, но недостоверно (табл.8). У пациентов получавших дополнительно кавергал эти показатели имели достоверную разницу по сравнению с исходными показателями, что было также связано с достоверным снижением скорости пика Е до $64,04\pm 2,3$ см/с ($p<0,01$).

Оценка основных показателей, используемых для оценки ДФ ЛЖ в группе пациентов ССН+МС получавших только базисную терапию показало снижение: соотношение скоростей трансмитрального потока (Е/А) ($p>0,05$), снижение среднего соотношения Е/е' ($p>0,05$), пиковой скорости струи ТР ($p<0,05$) и индекса объёма ЛП ($p>0,05$) (табл.8). У всех обследуемых данной группы исходно определялись первая и вторая степени ДДЛЖ, в абсолютных цифрах: у 3-х вторая степень ДДЛЖ у остальных 10-ти первая степень. Результаты проведённого лечения с препаратами базисной терапии показали наличие ДДЛЖ первой степени у 12 пациентов, и только у 1-го пациента ДДЛЖ второй степени, которая характеризовалась ТР $> 2,8$ м/с,

$E/e' > 14$ и индексом объёма ЛП > 34 мл/м². Определённая первая степень ДДЛЖ, характеризовалась соотношением $E/A \leq 0,8$ и $E \leq 50$ см/с у 6 пациентов, что свидетельствовало о нормальном давлении в ЛП и у остальных 6-ти пациентов соотношением $0,8 < E/A < 2$.

В группе пациентов принимавших дополнительно к базисной терапии кавергал во всех случаях отмечалась ДДЛЖ первой степени с соотношением $0,8 < E/A < 2$. И так оценка основных показателей, использованных для оценки ДФЛЖ в группе пациентов ССН+МС получавших дополнительно к базисной терапии кавергал показало снижение: соотношения скоростей трансмитрального потока (E/A) ($p > 0,05$), снижение среднего соотношения E/e' ($p < 0,05$), пиковой скорости струи ТР ($p < 0,05$) и индекса объёма ЛП ($p < 0,01$) (таб.8).

Таблица 8

Влияние базисной терапии и добавления к ней кавергала на показатели диастолической функции левого желудочка у больных ССН и МС

Показатели	ССН+МС базисная терапия (n=23)		ССН+МС базисная терапия+кавергал (n=45)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
E/e'	10,14±0,72	9,16±0,65	12,5±1,88	10,13±0,47*
E/A	0,98±0,12	1,13±0,09	1,21±0,08	1,20±0,05
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	31,8±0,62	30,3±0,34	31,7±0,45	29,6±0,38*
ТР	2,86±0,12	2,71±0,14	2,62±0,07	1,56±0,36*

Примечание: *—достоверность различий в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$)

Включение кавергала в схему базисной терапии у больных ССН и МС привело к регистрации I степени ДДЛЖ у всех больных за счёт уменьшения скорости ТР, индекса объёма ЛП во всех случаях, только показатель $E/e' > 14$ отмечался у 12% больных, у которых отмечались соотношения $E/A \leq 0,8$ и $E \leq 50$ см/с. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение кавергала в составе комбинированной терапии ССН у больных с МС способствовало более значимому улучшению показателей ДФЛЖ и по результатам ТМД показатель $E/e' > 14$ являлся самым чувствительным в определении нарушений диастолы и эффективности фармакокоррекции.

Выявленное благоприятное влияние кавергала на ИР (НОМА ИР $< 2,77$) и углеводный обмен коррелировало с улучшением показателей ДФЛЖ.

Наиболее сильные связи были выявлены между НОМА ИР $< 2,77$ и соотношением E/e' ($r = 0,641$; $p = 0,0001$); ТР ($r = 0,653$; $p = 0,0001$) и ИОЛП ($r = 0,581$; $p = 0,0001$). Улучшение углеводного обмена привело к улучшению

всех показателей ДФЛЖ, особенно E/e' ($r=0,523$; $p=0,0001$); ТР ($0,511$; $0,0001$). Уменьшение проявлений ИР сопровождалось улучшением показателей ДФЛЖ. Соотношение $E/e' > 14$ и ИОЛП оказались показателями, имевшими тесную связь с большинством клинических и биохимических параметров МС при ССН: ИМТ, ОТ, АГ, клиническое течение ССН, $\text{НОМАIR} < 2,77$, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень ХС ЛПНП, ТГ, сниженный уровень ХС ЛПВП.

Исходные показатели объёма выполненной нагрузки (Вт), средние значения САД и ДАД в обеих группах различались статистически недостоверно, что исключало зависимость прироста или снижения показателей от исходного уровня.

У пациентов получивших базисную терапию средняя мощность выполненной нагрузки составила $91 \pm 24,3$ Ватт, привысив исходный средний показатель на 7% ($p > 0,05$). Тип реакции ССС на нагрузку у 12 пациентов (46%) был определён как гипертензивный, учитывая быстрый подъём САД в начальных ступенях нагрузки. У 6-ти пациентов (23%) показатели проведённого теста соответствовали ФК I ССН, следует отметить что до проведения лечения результат пробы соответствовал ФК II ССН. В восстановительном периоде у более половины больных отмечалось замедление снижения на первой минуте ЧСС и АД. У 5-х пациентов из-за резкой слабости и единичных суправентрикулярных экстрасистол, появившихся при проведении пробы, результат был оценён как отрицательный с особенностями.

У пациентов получивших в дополнение к базисной терапии кавергал средняя мощность выполненной нагрузки составила $110,5 \pm 36,4$ Ватт, привысив исходный средний показатель на 23% ($p < 0,01$). У 8-х пациентов (16%) при нагрузке более 100 Вт была зарегистрирована косовосходящая депрессия сегмента ST на 1,5 мм, при ЧСС более 120 ударов в мин., что указывало на относительный характер недостаточности коронарного кровообращения, при этом пациенты не предъявляли жалоб, но учитывая положительный результат пробы и наличие ИБС в анамнезе, результат был оценён как положительный, с повышением толерантности к физической нагрузке, ФК I ССН.

Выявлены статистически значимые обратные корреляционные зависимости между мощностью выполненной нагрузки и важнейшими клиническими характеристиками МС после лечения: САД ($r=-0,4312$; $p=0,0001$) и ($r=-0,4812$; $p=0,0001$); ДАД ($r=-0,4212$; $p=0,0001$) и ($r=-0,4073$; $p=0,0001$); ТГ ($r=-0,3362$; $p=0,0001$) и ($r=-0,5173$; $p=0,0001$); уровнем гликемии после нагрузки глюкозой ($r=-0,3521$; $p=0,0001$) и ($r=-0,5119$; $p=0,0001$) и индексом НОМА IR ($r=-0,3216$; $p=0,0001$) и ($r=-0,4592$; $p=0,0001$).

После лечения с добавлением кавергала мощностью выполненной нагрузки имела сильную обратную связь с уровнем гликемии после нагрузки глюкозой ($r=-0,5119$; $p=0,0001$), ТГ ($r=-0,5173$; $p=0,0001$) и индексом НОМА

IR ($r=-0,4592$; $p=0,0001$).

Таким образом, 3 месячная (12 недель) терапия кавергалом пациентов ССН ФК I и II при МС в дозе (по 900 мг в сутки) на фоне базисной терапии способствует улучшению качества жизни (уменьшает частоту приступов стенокардии и снижает количество приёмов короткодействующих нитропрепаратов), статистически значимому снижению атерогенных фракций ХС (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ), уменьшает уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки 75 гр глюкозы, способствует улучшению показателей ИР, определяемому по соотношению ТГ/ХС ЛПВП $>1,32$ и индексу НОМА IR, способствует более значимому улучшению показателейДФЛЖ по результатам ТМД и повышает толерантность к физической нагрузке.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-инструментальные и биохимические критерии ранней диагностики поражения миокарда при метаболическом синдроме» сформулированы следующие выводы:

1. МС приводит к развитию выраженных и распространенных пролиферативно-дистрофических изменений в миокарде, с появлением очагов метаболического некроза кардиомиоцитов в стенках предсердий, обусловленные изменениями в продуктах ПОЛ и антиоксидантной системе кардиомиоцитов.
2. Развитие диастолической дисфункции левого желудочка характерна для начальной стадии МС, в выявлении которого является самым чувствительным метод ТМД: показатель движения латерального и медиального фиброзного кольца митрального клапана (e').
3. Снижение уровня катестатина в ранние периоды развития МС коррелирует с выраженностью гипертриглицеридемии, снижением уровня ХС ЛПВП, индексом НОМА IR, что свидетельствует о неблагоприятном течении основной патологии и риска развития ИБС.
4. ЭКГ пробы с физической нагрузкой, с акцентом на постнагрузочный период, ЭХОКГ с ТМД проведённые при первичной оценке состояния больных с МС являются прогностическими критериями функциональной нестабильности миокарда и развития ДД ЛЖ.
5. Фармакокоррекция МС кавергалом способствует достоверному снижению дислипидемии, показателя НОМА IR и пролиферативно-дистрофических изменений в сердечной ткани. Применение кавергала в составе базисной терапии ССН на фоне МС оказывает высокий антиангинальный эффект.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.02
AT TASHKENT MEDICAL AKADEMY**

**TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL
EDUCATION**

KHIDOYATOVA MUKHLISA RAKHMATILLAEVNA

**CLINICAL-INSTRUMENTAL AND BIOCHEMICAL CRITERIA
OF EARLY DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL DAMAGE
IN METABOLIC SYNDROME**

14.00.25 - Clinical, laboratory and functional diagnostics

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

TASHKENT-2020

The dissertation topic of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2019.2.PhD/Tib980.

The dissertation was completed at the Tashkent Institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page at www.tipme.uz and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" at www.ziyo.net.

Scientific leader: **Aripov Abdumalik Nigmatovich**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Khaybullina Zarina Ruslanovna**
Doctor of Medical Sciences

Khalimbetov Gulomjan Sultanbaevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

Defence will be held « ____ » _____ 2020 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy St., 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation (PhD) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (No. ____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobiy, 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25.

An abstract of the thesis was sent out on _____ 2020 year.
(Protocol of maining № _____ from « ____ » _____ 2020 year)

A.G. Gadaev
Chairman of scientific council for the award of
a degree, Doctor of Medical Sciences

D.A. Nabieva
Scientific secretary of scientific council on the
award of a scientific degree, Doctor of Medical
Sciences

O.V. Ablyazov
Chairman of scientific seminar with scientific
council on awarding a degree, Doctor of Medical
Sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD Thesis)

The aim of research work: study of early diagnostic markers of myocardial damage in patients with MS and assessment of the effect of cavergal on clinical and laboratory parameters in IHD against the background of metabolic syndrome.

The object of research at the experimental stage was 48 rabbits, males: 24 rabbits in each series of the experiment. At the clinical stage, 63 patients aged 39-53 years (38 patients with stable angina pectoris (CCH), FC I, II + MS, 25 patients with MS) and 20 healthy subjects of the control group.

Subject of research: at the experimental stage: blood serum samples, tissue samples of the heart and aorta. At the clinical stage: serum samples.

Research Methods. The study used questionnaires, clinical, biochemical, enzyme immunoassay, instrumental, morphological and statistical methods.

The scientific novelty of the study:

for the first time in a comparative aspect, the effect of cavergal and mylodonium on the components of MS in the experiment was studied.

For the first time on the model of MS, the effect of cavergal on morphological changes in the wall of the heart and aorta was studied.

For the first time, the comparative effectiveness of treating patients with CCH and MS against the background of basic therapy and in combination with a cavernal was studied.

recommendations were developed for a comprehensive assessment of stress tests with ECG (bicycle ergometry (VEM)) and echocardiography with tissue Doppler echocardiography (TD) in the early diagnosis of changes and myocardial instability in MS.

the relative risk of development of each component of MS in the development and progression of coronary heart disease was calculated by indicators of the level of catestatin in the blood.

indications have been developed for the complex administration of cavergal and basic therapy for SSF in patients with MS

Implementation of research results.

According to the results of a scientific study on the early diagnosis of diastolic myocardial dysfunction in MS:

A methodological recommendation on “Doppler tissue diagnostics in the diagnosis of early disorders of myocardial diastolic function in patients with metabolic syndrome” was drawn up and approved (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 104 dated May 7, 2019). The introduction of scientific results allowed us to optimize the early diagnosis of myocardial damage in MS, and reduced the disability of patients from cardiovascular complications.

The obtained scientific results on research and diagnosis of early cardiac dysfunctions in MS, criteria for early stage-by-stage diagnostics and optimization of therapeutic correction pathways are implemented in practical public health and

are used in clinics of the Tashkent Medical Academy, Samarkand Regional Cardiology Dispensary, MDC JV CLINIC PRO LLC, Tashkent (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 104 dated May 7, 2019). The implementation results made it possible to timely diagnose the early manifestations of myocardial DD in MS, choose the right tactics for further management, reduce the time of temporary disability of patients with coronary artery disease and MS, and achieve economic benefits, improve the quality of life of patients.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, conclusions of the list of used literature. The thesis is 115 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдуллаев С.П., Хидоятова М.Р., Зарипов Н.Х. Роль метаболического синдрома в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2012. - №1. - С. 15-18. (14.00.00, №13)

2. Хидоятова М.Р., Якубов А.В., Нуриллаева Н.М., Мун О.Р. Современный взгляд на роль липидов и углеводов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. - №2. - С.92-96. (14.00.00, №8)

3. Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Арипов А.Н. The effect of a cavergal on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism in rabbits with metabolic syndrome // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2018. -№3. -С. 94-96. (14.00.00, №13)

4. Исраилов Р.И., Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х. Влияние кавергала на морфологические изменения в стенке сердца кроликов с метаболическим синдромом // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. – Ташкент, 2018. - №3. - С. 74-77. (14.00.00, №13)

5. Khidoyatova M.R., Inoyatova F.Kh., Aripov A.N. Efficacy of cavergal in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome // European journal of pharmaceutical and medical research. -2019. - 6(3). - P. 505-508 (14.00.00, IF-4,897)

6. Khidoyatova M.R., Inoyatova F.Kh., Aripov A.N. The role of katestatin in the physiology of the cardiovascular system and its connection with insulin resistance // Медицинский журнал Узбекистана. – 2019. -№5. - С.49-51. (14.00.00, №8)

7. Абдуллаева Ч.А., Хидоятова М.Р., Мадаминов С.А., Абдухаликов О.З. Оценка диастолической дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Тиббиёт ва спорт. – Ташкент, 2019. - №1. - С.50-51. (14.00.00, №23)

II бўлим (II часть; II part)

8. Якубов А.В., Хидоятова М.Р. Влияние кардиоспаса на морфологические изменения в стенке сердца при метаболическом синдроме // Врач-аспирант. - Москва, 2012. - №2.3 (51). - С. 479-483.

9. Шукурджанова С.М., Хидоятова М.Р. Оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом // Врач-аспирант. – Москва, 2014. -№1.4 (62). - С. 517-521.

10. Хидоятова М.Р., Абдуллаев С.П., Дадабаева Н.А. Эффективность кардиоспаса у больных стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом // Тезисы докладов II Международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук». – Тюмень, 2011. - С. 338.

11. Хидоятова М.Р. Морфологические изменения в стенке аорты и сердца кроликов при метаболическом синдроме и его коррекции // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2012. - №1-2. - С.141.

12. Хидоятова М.Р. Влияние фармакотерапии милдронатом и кардиоспасом на морфологические изменения в стенке сердца на экспериментальной модели метаболического синдрома // Материалы научно-практической конференции ТМА «Дни молодых учёных». - Ташкент, 10-12 апреля 2012. - С. 20-21.

13. Хидоятова М.Р. Структурные изменения в стенке аорты кроликов после экспериментального моделирования метаболического синдрома и его коррекции // Материалы научно-практической конференции ТМА «Дни молодых учёных». - Ташкент, 10-12 апреля 2012. - С. 21-22.

14. Хидоятова М.Р., Дадабаева Н.А., Джураева М.М. Особенности структурно-функциональных изменений сердца у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2012. - №2-3. - С.102-103.

15. Хидоятова М.Р., Абдуллаев Ф.Х., Нуритдинова Н.Б., Шукурджанова С.М. Прогностическое значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью // Тезисы докладов III Международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук». – Тюмень, 2012. - С.8.

16. Хидоятова М.Р., Якубов А.В., Нуриллаева Н.М., Исраилов Р.И. Влияние кардиоспаса на морфологические изменения в стенке аорты и сердца при метаболическом синдроме: Методическая рекомендация. – Ташкент, 2012. - 18 стр.

17. Хидоятова М.Р. Качество жизни у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2013. - спец выпуск 12. - С. 176-177.

18. Djuraeva M.M. Khidoyatova M.R. Functional structure changes of heart in patients with angina pectoris and metabolic syndrome // Материалы научно-практической конференции студентов магистратуры «Дни молодых учёных». - Ташкент, 9-10 апреля 2013. - С. 276-277.

19. Хидоятова М.Р., Иноятва Ф.Х., Исраилов Р.И. Морфологические изменения в стенке сердца кроликов после экспериментального моделирования метаболического синдрома и его коррекции // Материалы научно-практической конференции студентов магистратуры «Дни молодых учёных». - Ташкент, 9-10 апреля 2013. - С.115-116

20. Хидоятова М.Р., Шукурджанова С.М., Абдумаликова Ф.Б. Влияние метаболического синдрома на электрическую нестабильность миокарда левого желудочка // Всероссийская научно-практическая конференция

«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – Москва, 16-17 мая 2013. - С. 142.

21. Хидоятова М.Р., Нуриллаева Н.М., Нуритдинова Н.Б. Изменения в стенке аорты кроликов на экспериментальной модели метаболического синдрома и после его коррекции // Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». - Москва, 16-17 мая 2013. - С.142-143

22. Khidoyatova M.R. Clinical status and quality of life in patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome // Тезисы докладов IV Международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук». -Тюмень 2013. - С. 6.

23. Хидоятова М.Р., Бенденгер М.Н., Юлдашева Х.Ю. Компоненты метаболического синдрома у больных различными классами стабильной стенокардии напряжения // Тезисы докладов V Международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук». - Тюмень 2014. - С. 215-216.

24. Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х., Ярмухамедова С.Х., Абдуллаева Ч.А. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины». – Ташкент 13 апреля 2017. - С. 173-174.

25. Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х. Влияние кавергала на показатели углеводного и липидного обменов у кроликов с метаболическим синдромом // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины». - Ташкент апрель 2018. - С. 111-112.

26. Хидоятова М.Р., Арипов А.Н., Ярмухамедова Г.Х. Нарушение диастолической функции миокарда у пациентов с метаболическим синдромом// Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма: проблемы и решения». - Ташкент, апрель 2019. - С. 138-139.

27. Хидоятова М.Р., Арипов А.Н., Ярмухамедова Г.Х., Иноятова Ф.Х. Структурно-функциональные параметры сердца при метаболическом синдроме // Материалы XI конгресса кардиологов Республики Казахстан. – Алматы, 5-7 июня 2019. - С. 33.

28. Khidoyatova M.R. Insulin resistance and heart remodeling // Materials of the XV international scientific and practical conference Modern European Science-England 2019. - volume 10. - P.58-60.

29. Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х., Арипов А.Н., Абдуллаева Ч.А. Тканевая доплерография в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: Методическая рекомендация. – Ташкент, 2019. - 12 стр.

30. Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х., Абдуллаева Ч.А. Оценка толерантности к физической нагрузке у пациентов с метаболическим

синдромом // Российский национальный конгресс кардиологов. – Екатеринбург 2019. - С.202.

31. Ярмухамедова Г.Х., Хидоятова М.Р. Кардиологияда стресс юклама – Велоэргометрия: Учебно-методическое пособие. - Ташкент, 2019. – 43 стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 05.02.2020 йил
Бичими: 60x84 ¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100 нусха. Буюртма №19.

Гувоҳнома reestr №10-3719
«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилган.
Босмоҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.

