

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий ИЛМий КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМАТОВА МЕХРИНИСО НАСРИДИНОВНА

**ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИК СИНДРОМИДА ТОМИР ТРОМБОЦИТАР
ГЕМОСТАЗ ҲОЛАТИ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология
14.00.05 – Ички касалликлар**

**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)

Исматова Мехринисо Насридиновна

Инсулинрезистентлик синдромида томир тромбоцитар

гемостаз ҳолати..... 3

Исматова Мехринисо Насридиновна

Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при синдроме

инсулинрезистентности..... 23

Ismatova Mehriniso Nasridinovna

State of platelet hemostasis in insulinresistance syndrome..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий ИЛМий КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМАТОВА МЕХРИНИСО НАСРИДИНОВНА

**ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИК СИНДРОМИДА ТОМИР ТРОМБОЦИТАР
ГЕМОСТАЗ ҲОЛАТИ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология
14.00.05 – Ички касалликлар**

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

ТОШКЕНТ–2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Tib442 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбарлар:

Махмудова Азиза Джумановна
тиббиёт фанлари доктори

Қаюмов Улугбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сулейманова Дилора Нағаловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тўлабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2020 йил «22» декабрь соат 19.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 730 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «10» декабрь куни тарқатилди.
(2020 йил «10» декабрь 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

Ш.А. Бабаджанова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Тиббиёт фани ва амалиётининг долзарб муаммолардан бири инсулинрезистентликга асосланган метаболик синдром (МС) ни ўз ичига олади. Замонавий таърифга кўра, «инсулинрезистентлик» мақсадли тўқималарни, биринчи навбатда, жигар, мушак ва ёғ тўқималарини инсулин билан рағбатлантиришга биологик жавобнинг бузилиши сифатида тавсифланади. «...инсулинрезистентлик глюкоза ўзлаштирилишини ёмонлаштиради, бу эса бета-хужайралар ва гиперинсулинемия билан инсулин ишлаб чиқаришнинг компенсацион ўсишига олиб келади...»¹. Шу жумладан, «...инсулинрезистентликнинг метаболик таъсири гипергликемия, артериал гипертензия, дислипидемия, висцерал семизлик, гиперурикемия, яллиғланиш белгилари, эндотелиал дисфункция ва протромботик ҳолатни юзага келади...»². Бунинг оқибатида, юрак қон-томир тизими, овқат ҳазм қилиш тизими, буйрак, асаб тизими бошқа аъзолар касалликлари юзага келади. Инсулинрезистентлик синдроми мавжуд бўлганда, бу касалликлар эрта ривожланиб оғир кечади ва турли хил асоратлар кузатилади.

Жаҳон миқёсида метаболик синдром ривожланишида катта аҳамиятга эга бўлган хавф омилларини аниқлаш борасида, метаболик синдром ривожланишида асосий хавф омилларининг таъсирини баҳолаш, инсулинрезистентлик синдроми мавжуд беморларда гиперкоагуляцион синдром ривожланишида гемостаз тизими ва тромбоксан А2 кўрсаткичларининг фаоллигини аниқлаш, метаболик синдромнинг алоҳида таркибий қисмларида гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро корреляцион боғланишларни баҳолаш йўналишларда илмий изланишлар олиб борилмоқда. Юқоридагилар билан бир қаторда метаболик синдром ва унинг хавф омиллари билан боғлиқ гемостаз тизими бузилишларини эрта ташхислаш, юрак-қон томир ҳамда эндокрин тизими касалликлари асоратларини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини халқаро стандартлар асосида сифатли ривожлантириш, юқумли бўлмаган касалликлар ва уларнинг хавф омилларини олдини олиш, шу жумладан, метаболик синдромда гемостаз тизими бузилишлари билан боғлиқ юрак қон-томир тизими касалликларини (ЮҚТК) олдини олиш, шунингдек, тегишли вазифаларни амалга ошириш учун «...соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш, касаллик ва уларнинг хавф омиллари бўйича мақсадли дастурларни ишлаб чиқиш ва амалга ошириш...»³ долзарб аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–

¹ Freeman A., Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

² Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Arch. Pharm. Res. 2019 May;42(5):383-392.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари” тўғрисидаги Қарори.

5590–сон фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-4063 Қарори, 2020 йил 12 ноябрдаги «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4891 Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI. «Тиббиёт ва фармакология» йуналиши бўйича бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг кўплаб мамлакатларида МС ни ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Маълумки, 2-тип қандли диабет, юрак қон-томир ва бошқа касалликларни ривожланишида метаболик синдром муҳим роль ўйнайди. (International Diabetes Federation Atlas, 9th edition, 2019; ADA, 2019; World health organisation, 2017). Метаболик синдромни ўрганиш дунёнинг бир қатор илмий-тадқиқот марказларида устувор йўналиш ҳисобланади. Халқаро тадқиқотларнинг натижаларига кўра, гипергликемия аксарият ҳолларда гиперкоагуляцияга олиб келади (Carr ME., 2002). Аммо ҳозирга қадар гипергликемия ва коагуляцияга мойилликни кучайтирадиган аниқ механизмлар тўлиқ ўрганилмаган. Шу жумладан, Россия Федерацияси олимлари фикрига кўра, метаболик синдромда гемостаз бузилиши цитокинлар билан боғлиқ деб изоҳланган (Damsgaard CT, Biloft-Jensen A, Tetens I, et al., 2017). 1983-йилда Hughes ва ҳаммуаллифлар ретинопатия ёки қон томир касалликларининг клиник белгилари бўлмаган 37 та қандли диабетнинг 2 типни бўлган беморларнинг тахминан ярми гиперактив тромбоцитлар мавжудлигини кўрсатишди ва бу самарали эугликемияга эришилганда тикланиши мумкин. Ушбу тадқиқотлар қон томир касалликлари аниқланмаган беморларда ўтказилганлиги, гиперкоагуляция қон томир асоратларини ривожланишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади. Шундан сўнг кўплаб тадқиқотларда қандли диабет касалликларида гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатди ва кўпинча қон томир жароҳати билан боғлиқ белгилар пайдо бўлишидан олдин юзага келиши аниқланди ((Rowley WR, 2017; Zaccardi F., 2017. Шу билан бирга, мавжуд адабиётларда гемостаз тизимининг бузилиши ва унинг МС ҳамда унинг асосий таркибий қисмларини (шу жумладан, гипергликемия) турли хил касалликларнинг коморбид ҳолати ва ўлимни шакллантиришга таъсир кўрсатадиган алоҳида хусусиятлари ҳақида етарли маълумотлар йўқ. Шунинг учун, гемостаз хавфини ва прогнозини баҳолаш зарурлигига асосланиб, МС нинг асосий таркибий қисмларининг таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказиш керак.

Ўзбекистонда ўтган 30 йил давомида МС бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Аҳоли ўртасида метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари (Каюмов У.К., 1991, 2019; WHO, 2014; Исмаилов С.И., 2019; Ўринов О., Алиханова М.Н., 2018) тарқалиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Соғлиқни сақлаш амалиётининг асосий йўналиши учун қандли диабетнинг хавф омилларини (Шагазатова Б.Х., 2013). скрининг ва интеграл баҳолаш дастури ишлаб чиқилган. Шунингдек, инсулинрезистентлик синдроми ва 2 тип қандли диабетда ЮИК клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари ўрганилган. Хусусан, МС мавжуд бўлган беморларда ЮИК кўпроқ атипик ёки оғриқсиз кечиши исботланган (Исмаилов К. Я., 2003). Метаболик синдром сурункали буйрак касаллигининг клиник кечишида ҳам катта аҳамиятга эга. (Каримов М. М., 2015). Ўзбекистон аҳолисида қандли диабет ва метаболик синдромда нефропатияга олиб келувчи генотип ҳақида маълумотлар келтирилган. (Даминова К. М., 2011). Сурункали пиелонефрит (Аслонов И. Ж., 2010) ривожланишида хавф омилли сифатида МС нинг муҳим роли кўрсатилган. Подагрининг клиник кечишида инсулинрезистентликнинг ўрни аниқланган. (Абдуҳақимова Н. А., 2011). МС симпатoadренал тизимни фаоллаштириш орқали юрак-кон томирларига таъсир кўрсатиши тўғрисида маълумотлар мавжуд. (Ўзбекова Н. Р., 2014).

Шу билан бирга, ушбу тадқиқотларнинг аҳамияти катта бўлса ҳам, биз ўрганган адабиётларда ҳозирга қадар МС нинг асосий таркибий қисмлари ва уларнинг биргаликда келган турли тоифаларида гемостаз бузилишларининг аҳамияти ҳақида етарли маълумот йўқ. Юқорида баён этилганларни ҳисобга олиб, республика шароитида МС мавжуд беморларда гемостаз бузилиши хавф омилларини баҳолаш ва юрак қон-томир касалликларини олдини олиш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг илмий иш бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ 002276 «Метаболик синдром ва унинг ички касалликлар шаклланиши ва кечишидаги ўрни» (2015-2019) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: метаболик синдром хавф омиллари ва гемостаз тизими ҳолатини аниқлаш асосида, уни эрта ташхислаш ҳамда даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

метаболик синдром ривожланишида асосий хавф омилларининг таъсирини баҳолаш;

инсулинрезистентлик синдроми мавжуд беморларда гиперкоагуляция синдроми ривожланишида томир тромбocитар гемостаз ва тромбоксан А2 кўрсаткичларининг фаоллигини асослаш;

метаболик синдромнинг алоҳида таркибий қисмларининг гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро корреляцион боғланишларни баҳолаш;

метаболик синдром ва унинг хавф омиллари билан боғлиқ гемостаз тизими бузилишларини эрта ташхислаш ва олдини олиш учун мобил дастур ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ретроспектив 366 нафар бемор амбулатор картаси ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг кардиология бўлимидан 40-60 ёшдаги 90 нафар бемор, назорат гуруҳи учун 60 нафар соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида анкета сўровнома, гемостаз тизими ва биокимёвий кўрсаткичларни миқдорий аниқлаш учун беморлар ва шартли соғлом шахсларнинг веноз қони ва қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари Тадқиқотда саволномалар, эпидемиологик усуллар, умумий клиник, биокимёвий, гемостазиограмма ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

метаболик синдромда тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация фаоллигининг кучайиши ва тромбоксан В2 миқдорининг ошиши, гиперкоагуляция шаклланишига олиб келиши исботланган;

инсулинрезистентлик синдромида углеводлар ва липидлар алмашинувининг ўзгариши, қон томир деворининг ўтказувчанлиги бузилиши оқибатида томир тромбоцитар гемостаз фаоллиги кучайиб, тромбоксан В2 миқдорининг ошишига сабаб бўлиши исботланган;

илк бор метаболик синдром таркибий қисмлари (гиперлипидемия, қон босими ошиши, Кетле индекси ўзгариши) билан тромбоцитлар агрегацияси кучайиши ўртасидаги ўзаро боғлиқлик мавжудлиги аниқланган;

инсулинрезистентлик синдроми мавжуд беморларда гемостаз бузилишида комплекс даво таркибига бигуанидлар ва антиагрегантлар қўллаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

инсулинрезистентлик синдроми мавжуд беморларда гемостаз бузилиши (қон гиперкоагуляцияси) хавф омилларини эрта аниқлаш чора тадбирлари, адгезия ва агрегация ҳамда тромбоксан А2 кўрсаткичларини аниқлаш, тромбогенез бузилишида антиагрегацион терапия қўллашни баҳолаш такомиллаштирилган;

инсулинрезистентлик синдромда беморлар учун гемостаз бузилиши ривожланишининг эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

инсулинрезистентлик синдромли беморларда юрак-қон томир касалликлари хавф омиллари ва ташхислаш мезонларини ҳисобга олган ҳолда, тромбоэмболик асоратлар хавфини эрта аниқлашга қаратилган алгоритм ишлаб чиқилган;

мобил дастур ёрдамида инсулинрезистентлик синдроми мавжуд беморларда гемостаз бузилиши ва тромбоэмболик асоратлар ривожланиш хавфини башорат қилиш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқот ишида қўлланиладиган назарий ёндашувнинг тўғрилиги, тасдиқланган замонавий, бир-бирининг ўрнини тўлдирувчи клиник, асбобий, лаборатор, гемостазга

оид текшириш усуллари ҳамда етарли беморларнинг сони, ўтказилган таҳлиллар, натижаларнинг аниқлиги ва статистик ишлов берилганлиги билан изоҳланади. Олинган натижалар хорижий ва маҳаллий тадқиқот маълумотлари билан таққосланганлиги ва хулосалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти гемостазнинг ҳолати билан МС нинг асосий таркибий қисмларининг қиёсий аҳамияти ҳақида аниқ маълумотлар олинган бўлиб, унинг таркибий қисмлари аҳамияти гемостаз тизими бузилишларининг мавжудлиги ва даражасига боғлиқ эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гемостазнинг асосий кўрсаткичлари ва МС нинг таркибий қисмлари билан коморбид боғланишни танқидий баҳолаш ҳамда ушбу синдромга эрта ташхис қўйиш ва олдини олиш, хавф даражасини баҳолаш, уларни даволаш усуллари такомиллаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларини турли тоифаларида гемостаз касалликларининг қиёсий аҳамиятини аниқлаш бўйича ўтказилган илмий тадқиқотлар асосида:

«Метаболик синдромда тромбоцитар гемостазни меъёрлаштириш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги 8н-д/317-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома метаболик синдромнинг хавф даражасини баҳолашнинг аниқлигини ошириш имконини берган.

«Метаболик синдромда гемостаз тизимини баҳолаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги 8н-д/317-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гемостаз тизими ҳолатини баҳолаш турли хил асоратлар хавфини камайтириш ва ногиронликнинг олдини олиш имконини берган.

МС мавжуд беморларни ўз вақтида даволаш ва олдини олиш тадбирларини ўтказиш, турли хил асоратлар, ногиронлик хавфини камайтириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш соҳаси амалиётига, жумладан, Республика шошилич тез ёрдам илмий маркази Бухоро филиали, Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси, Бухоро шаҳридаги 3-сон оилавий поликлиникаларнинг клиник амалиётига тадбиқ этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 6-ноябрдаги 8-з/147-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши метаболик синдромга аниқ ташхис қўйиш усуллари такомиллаштириш, даво муддатларини қисқартириш ва тромбоэмболик асоратларни камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестацияси комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 та республика ва 1 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти ҳамда ушбу ишга талаб асослаб берилган, диссертациянинг мақсади ва вазифалари баён этилган, ишнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилиниши, нашр қилинган ишлар ҳамда диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг – **«Гемостази меъёрлаштириш бўйича замонавий ғоялар ва инсулинрезистентликнинг этиопатогенетик аҳамияти ҳамда бошқа хавф омиллари»** деб номланган биринчи бобида метаболик синдромнинг тарқалиши ва гемостаз дисрегуляциясидаги роли тўғрисидаги замонавий маълумотлар баён қилинган. Шу жумладан, гемостаз бузилишларининг оғир кечиши ва асоратлар ривожланишида метаболик синдром таркибий қисмларининг ўрни ва патогенетик боғлиқлиги таҳлил қилинган. Гемостаз тизими ҳолатини ва тромбоксан А2 нинг патологик жараёнлардаги ролини ўрганиш, метаболик синдромни эрта ташхислаш ҳамда даволаш долзарб ва зарур эканлиги асосланган.

Диссертациянинг иккинчи **«Клиник материаллар ва тадқиқот усулларининг хусусиятлари»** бобида беморларнинг умумий тавсифи, лаборатория, асбобий ва статистик усулларни ўз ичига олган.

Диссертацияда икки қисмли тадқиқот иши натижалари ишлатилган. Тадқиқотнинг бир қисми, Бухоро шаҳрида истиқомат қилувчи 90 нафар метаболик синдроми мавжуд беморларда олиб борилган. Иккинчиси, Тошкент шаҳри аҳолиси ўртасида ўтказилган (366 киши) истиқболли тадқиқот натижаларини ўз ичига олади. Дастлабки текширувдан сўнг, барча беморлар 12 йил давомида кузатилган ва қайта текширилган. Тадқиқотда жами 456 нафар шахслар бўлиб, назорат гуруҳи учун 60 нафар соғлом шахслар танланган. Жами кузатувларда бўлганлар 516 кишидан иборат бўлиб, улар қуйидагича гуруҳларга ажратилганлар. Метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари мавжуд бўлган гуруҳ ва улар орасидан қуйидаги таққослаш кичик гуруҳлари: а) инсулин резистентлик синдроми аниқланган, антиагрегант ва антикоагулянт қабул қилган шахслар А (n=45); б) инсулин

резистентлик синдроми бўлган антиагрегант, антикоагулянт ва метформин қабул қилган беморлар В (n=45). Барча гуруҳлар асосий демографик ва клиник кўрсаткичлар бўйича таҳлил қилинган.

«Тадқиқот материаллари ва усуллари» Тиббий кўрик қуйидаги усулларни ўз ичига олди: сўровнома, биокимёвий, асбобий тадқиқотлар. ЎЗР ССВ этика қўмитасида тасдиқланган сурункали юқумли бўлмаган касалликларни (У.К.Каюмов, 2019) текшириш учун сўровномадан фойдаланилди (№2/36-1020 28.02.2019й.). Ушбу сўровнома беморларнинг турли ижтимоий, демографик, психологик хусусиятларини акс эттиради.

Асбобий усуллар: - ЭКГ умум қабул қилинган 12 тармоқларда тинч ҳолатда олинган ва унинг ёрдамида миокард инфаркти, миокардда ишемик ўзгаришлар, гипертрофия, ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари аниқланган; - қон босимини баҳолашда икки марта ўтказилган ўлчовларнинг ўртача қийматлари камида 2 дақиқа оралиғида ҳисобга олинган. ЖССТнинг артериал гипертензиянинг (АГ) (2007) таснифига мувофиқ қуйидаги тоифалар ажратилган: оптимал қон босими систолик қон босим (СҚБ) <120; диастолик қон босими (ДҚБ) <80 мм.сим.устуни; меъёрида (СҚБ < 120-129; ДҚБ < 85-84); юқори меъёрида (СҚБ 130-139; ДҚБ 85-89); 1 даража АГ (СҚБ 140-159; ДҚБ 90-99); 2 даража АГ (СҚБ 160-179; СҚБ 100-109); 3 даража АГ (СҚБ > 180; ДҚБ > 110). Қон босими кўрсаткичларини баҳолашда тавсия этилган тартибларга қатъий амал қилинди.

- ортиқча тана вазни (ОТВ) Халқаро семизлик гуруҳининг (1997) тавсияларига мувофиқ баҳоланди ва Кетле индексида (КИ) қайд этилди ҳамда бу кўрсаткич 25-29 бўлганида ортиқча тана вазни (ОТВ) деб, ≥ 30 бўлганда семизлик деб қабул қилинди.

Қоннинг биокимёвий таҳлиллари ўтказилди. Бунинг учун билак венадан камида 12 соат очликдан кейин қон олинган:

- липид метаболизмининг ҳолати триглицеридлар (ТГ), β -липопротеидлар (β -ЛПП) ва холестерин (ХС) даражалари ёрдамида ўрганилди. Унда қуйидаги дислипидемия мезонларига асосланилди: гиперхолестеринемия (ГХ) - ХС >6,1 ммоль/л; гипертриглицеридемия (ГТГ) – ТГ >1,7 ммоль/л, гипербетталипопротеидемия (ГВЛИП) – β -липопротеид микдори >55 оптик бирлик;

- глюкозага толерантлик ҳолати ЖССТ (1999) мезонларига кўра, стандарт глюкоза толерантлик тести (ГТТ) кўрсаткичлари асосида баҳоланди. Гликемия оч қоринга ва 250 мл. сувда эритилган 75 грамм глюкоза ичирилгандан сўнг 2 соатдан кейин ўрганилди. Натижаларни баҳолаш мезонлари қуйидагича амалга оширилди (ммоль/л да): глюкоза учун меъёрий толерантлик; оч қоринга гликемия даражаси <6,1 ва 2 соатдан кейин гликемия <7,8; оч қоринга гликемия бузилиши: оч қоринга гликемия даражаси $\geq 6,1$ аммо <7,0 ва 2 соатдан кейин гликемия <7,0; глюкозага толерантлик бузилиши (ГТБ) юкламадан кейинги (постпрандиал гипергликемия): оч қоринга гликемия >7,0 ва гликемия 2 соатдан кейин $\geq 7,8$ ва <11,1; қандли диабет: гликемия оч қоринга $\geq 7,0$ ва 2 соатдан кейинги гликемия $\geq 11,1$. Глисемик егри чизикнинг симптоадrenal босқичи

фаолиятининг бузилиши шакар юкланмадан бир соат кейин глисемия даражаси билан баҳоланди (глюкоза юкланмадан бир соат кейин глисемия $\leq 8,8$). Шакар юкланмадан икки соатдан кейин 7,8 дан юқори глисемия даражасида, лекин 11.1дан кам булганида глисемик егри чизикнинг иккинчи босқичи патологияси қайд етилди (вагоинсуляр босқичи).

- глюкозилланган гемоглобин (HbA1c) таркиби веноз қондад олиниб калорометрик усул билан аниқланди. HbA1c 5,7%дан паст даражаси нормал деб хисобланди; HbA1c 5,7%дан 6,4%гача бўлганида глюкозага толерантликни бузилиши деб баҳоланди (ГТВ) ва HbA1c даражаси 6,4%дан ортиқ бўлганида қандли диабет аниқланди.

- инсулинга резистентлик - НОМА-IR индекси = нахорги инсулин (мкЕд/мл) x нахорги глюкоза (ммоль/л)/22,5 ёрдамида инсулин резистентлик холати аниқланди. НОМА-IR индексининг кўрсаткичи 2,7 бирликдан ошганда инсулинрезистент холати аниқланган.

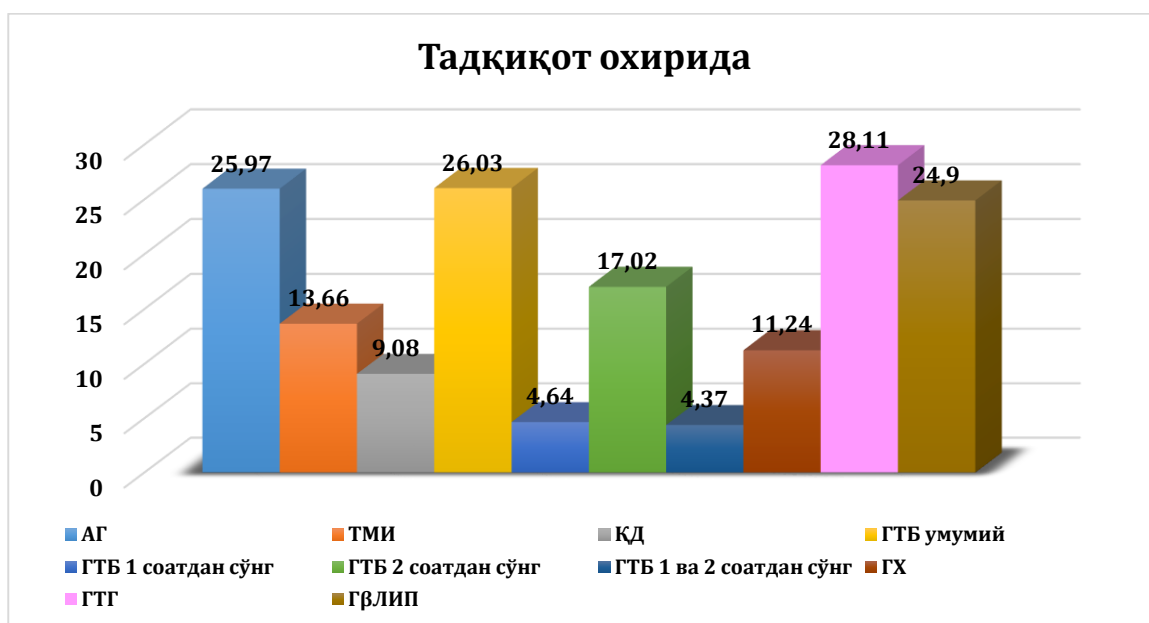
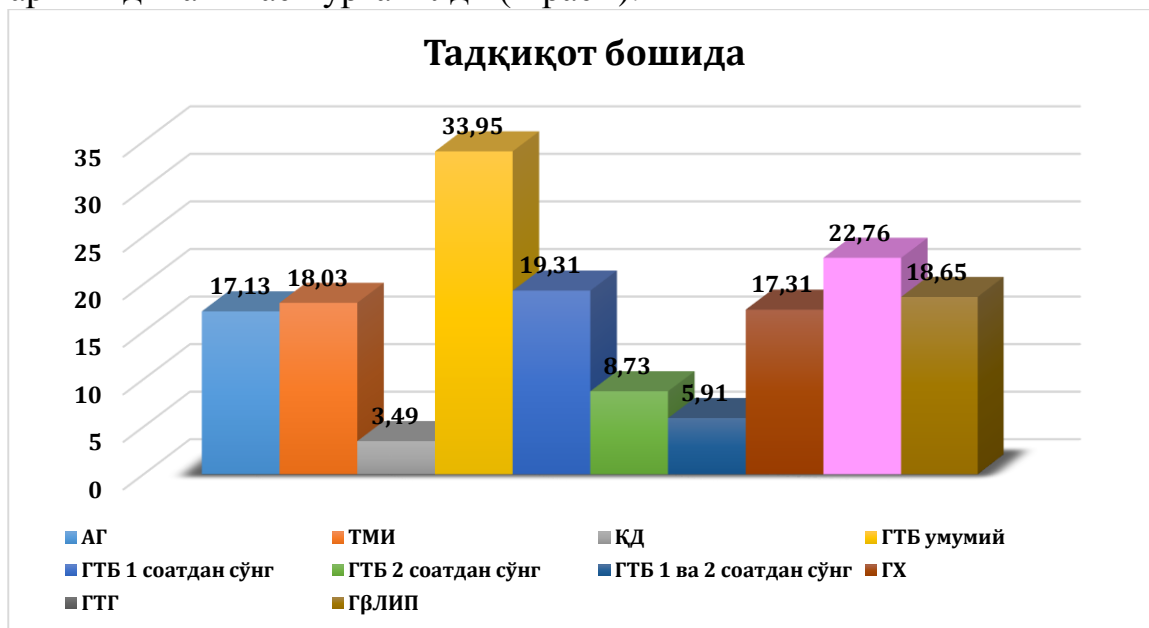
Гемостаз тизимини ўрганиш буйича қуйидаги текшириш усуллари амалга оширилди: 1. Томир-тромбоцитар гемостазни тавсифловчи тестлар веноз қондаги тромбоцитлар сонини аниқлаш, тромбоцитларни адгезияси (АДГ) ва агрегациясини (АГТ), индуцирланган АДФ (1,0-0,5 ммоль) реактиви билан тромбоксан А2 нинг стабил метаболити тромбоксан В2 аниқлашни ўз ичига олган. 2. Коагуляцион гемостазга оид текширишлар: қон ивиш вақти, тромбин вақти, протромбин индекси, халқаро нисбий бирлик(ХНБ), фибриноген, қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ).

Гемостаз тизимини ўрганиш томир-тромбоцитар ва иккиламчи гемостаз холатини тавсифловчи бир неча параметрлар бўйича амалга оширилди. ПТИ, ПТВ, ҚФТВ, ХНБ фибриноген кўрсаткичлари таҳлили Human Glot Junior (НС – 4127 Germany) коагулометрида амалга оширилди. Тромбоцитлар адгезия ва агрегацияси эса АЛАТ-2 «БИОЛА» (АСС 748,Россия) анализаторида АДФ реактиви билан килинди. Тромбоксан А2 стабил метаболити тромбоксан В2 иммунофермент таҳлили усулида Mindray (Хитой) анализаторида «Генотехнология» (Тошкент) лабораториясида амалга оширилди.

Материаллар статистикаси биомедикал тадқиқотларни таҳлил қилиш учун мўлжалланган MedCalc дастуридан (<https://www.medcalc.org>) фойдаланган. Юқори кўрсаткичлар, миқдорий кўрсаткичларнинг ўртача қийматлари ва уларнинг ўртача квадрат фарқлари ($M \pm \delta$) ҳисоблаб чиқилган. Маълумотлар кетма-кетлигининг миқдорий кўрсаткичлари ўртасидаги алоқани ўрганиш корреляция таҳлиллари ёрдамида амалга оширилди (корреляция коэффиценти -r). Ўрганилаётган кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги Стьюдента (t) мезонлари ёрдамида баҳоланди.

Диссертациянинг **«Метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларининг тарқалиши ва даражалари динамикасини ўрганиш»** деб номланган учинчи бобида кардиоваскуляр хавфни юзага келишида гемостаз кўрсаткичларининг аҳамиятини объектив баҳолаш ва биргаликда келган касалликлар ҳамда хавф омиллари билан боғлиқлиги таҳлили келтирилган, чунки, гемостазиограмма кўрсаткичларининг метаболик синдромни асосий таркибий қисмлари билан алоқаси катта қизиқиш уйғотади. Шу билан бирга,

ундан олдин АГ, ҚД ва ГТБ, дислипидемия, семизлик ва ОТВ кўрсаткичлари ўзгариши динамикаси ўрганилди (1-расм).



1-расм. 12 йил давомида хавф омилларининг тарқалиш динамикаси (%)

Маълумки, ЮИК хавфини етарли даражада баҳолаш хавф омилларига нисбатан эпидемиологик вазиятга, уларнинг даражаларига ва тарқалишига, шунингдек, ушбу кўрсаткичларнинг динамикасига боғлиқ. Бирламчи скрининг ва қайта кўрикда АГ сони 1,5 марта ошганлиги аниқланди. Шунини таъкидлаш керакки, кўпчилик популяцияон тадқиқотларда аҳолининг ёши ортиши билан АГ сонини ҳам ўсишига олиб келиши қайд этилган. ҚДнинг тарқалиши 2,6 мартага ошган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бир қатор истиқболли тадқиқотлар натижалари асосида дунёда ҳар 10 йил ичида ҚД тарқалишининг икки баробар ортиши кузатилади. Олинган маълумотлар ўрганилаётган популяцияда ҚД

тарқалишининг ўсиш суръати дунё аҳолиси кўрсаткичларига нисбатан анча юқорилигини кўрсатди.

Тадқиқот давомида ГТБ сони 1,4 мартага камайди. Бироқ, гликемик эгрилик турли босқичларида бузилишнинг тарқалиш динамикаси ноаниқ эди. Шундай қилиб, симпатоадренал фаза гликемик эгрилиги бузилиши билан боғлиқ глюкозага толерантликни бузилишлари сони камайиши билан, вагоинсуляр фаза гликемик эгриликда сезиларли ўзгариш мавжуд. Симпатоадренал ва вагоинсулар фазаларнинг гликемик эгрилиги бузилишининг тарқалишининг салбий динамикаси аниқ эмас.

Глюкозага толерантликни бузилишлари сони тарқалиш динамикасининг бундай кўриниши ва гликемик эгрилик турли босқичларининг бузилиши, бемор ёши ошгани сайин инсон организмида юзага келадиган физиологик ва патогенетик хусусиятларга боғлиқ. Ёш улғайган сари симпатоадренал тизимининг фаолияти камаяди, бу гликемик эгрилик 1 фазасининг фаолиятига боғлиқ ва маълум даражада глюкоза юкламасидан кейин 1 соат ичида гипергликемия билан боғлиқ, бу глюкозага толерантликни бузилиш сонининг пасайиши оқибати деб тушунтирилади. Шу билан бирга, гликемик эгрилик 2 босқичининг бузилиш сонининг ошиши турли хил контринсуляр омилларнинг ёш ортиши туфайли инсулин фаоллигининг пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

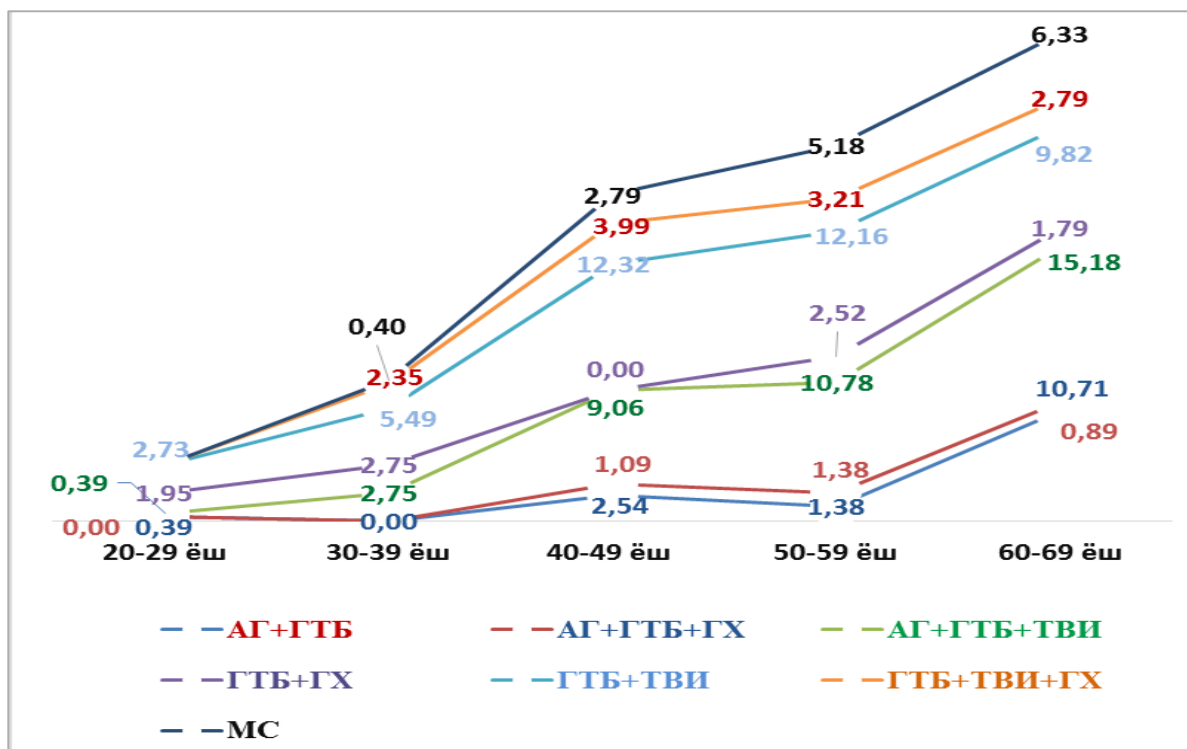
Кузатиш даврида ортиқча тана вазни булган шахсларни сони сезиларли даражада пасайгани кузатилди. Қатор, жумладан, мустақил мамлакатлар ҳамдўстлиги давлатлари, хусусан, Россияда ушбу муаммога бағишланган ҳолат турмуш тарзи ва овқатланиш табиатидаги ўзгаришлар билан изоҳланади. Шунингдек, гиперлипидемия турларининг тарқалиши динамикасида ҳам ноаниқликлар бор. Глюкозага толерантликни бузилиши ва β -гиперлипидемия тарқалишининг сезиларли ўсиши билан бир қаторда, гиперхолестеринемия сонининг пасайиши кузатилди. Олинган натижалар турли хил гиперлипидемияларнинг тарқалишининг ҳар томонлама динамикасида янада чуқурроқ ўрганиш учун, махсус тадқиқотлар ўтказиш лозимлигини кўрсатади.

Олинган натижалар, жаҳонда аҳоли умр кўришининг узайиши сабабли, АГ тарқалиши кўпаймоқда деган хулосага келиш мумкин. Ёш ортиши билан гипергликемик ҳолатларнинг тарқалиши ҳам ортади. ҚД сони ва гликемик эгрилик вагоинсулар фазасининг бузилишлари ҳамда симпатоадренал фаза гликемик эгриликлари ўзгаришларининг тарқалиши камаяди.

Тана вазни индекси кўрсаткичларини ёш ошгани сайин камайиши аҳолининг ўсиш ва вазн хусусиятларининг ўзгаришларини тўлиқ акс эттирмайди. Шунинг учун тана оғирлигини гуруҳларда алоҳида ўсиш ва тана вазни индекси динамикасини ўрганиш мақсадга мувофиқ.

Гиперхолестеринемия аниқланган беморлар ва унинг даражаларини ёшга қараб ўсиши ўз вақтида профилактика чораларини ўтказиш учун ушбу хавф омилни фаол аниқлашнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

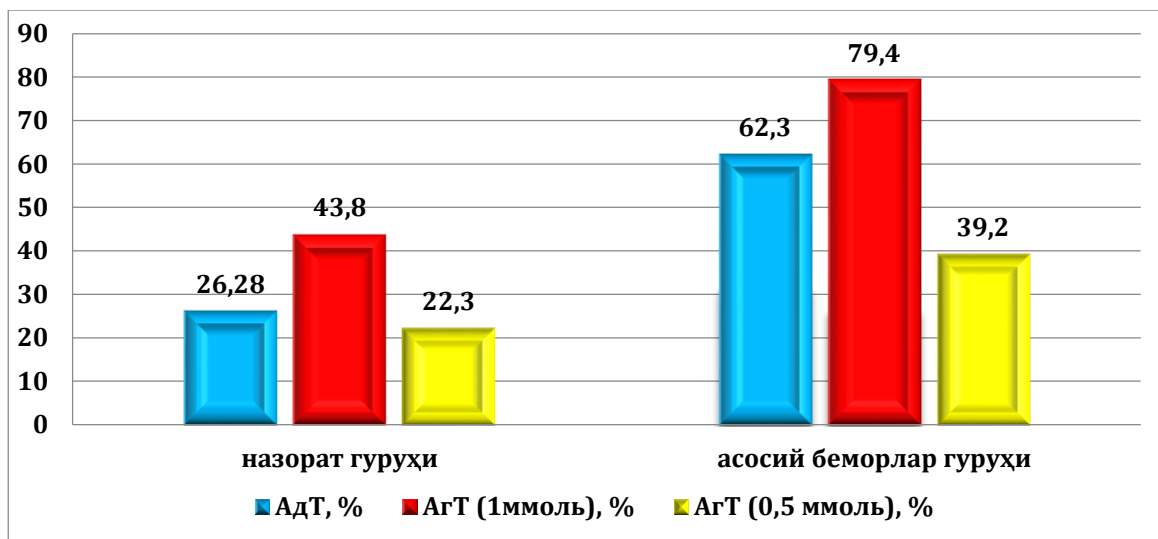
Холестериннинг турли ёшдаги кишиларда унинг турлича ўзгариши кузатилиши аниқланди (2-расм).



2-расм. Хавф омиллари бўйича ўрганилаётган турли комбинацияларнинг ёш гуруҳларида тарқалиши (%)

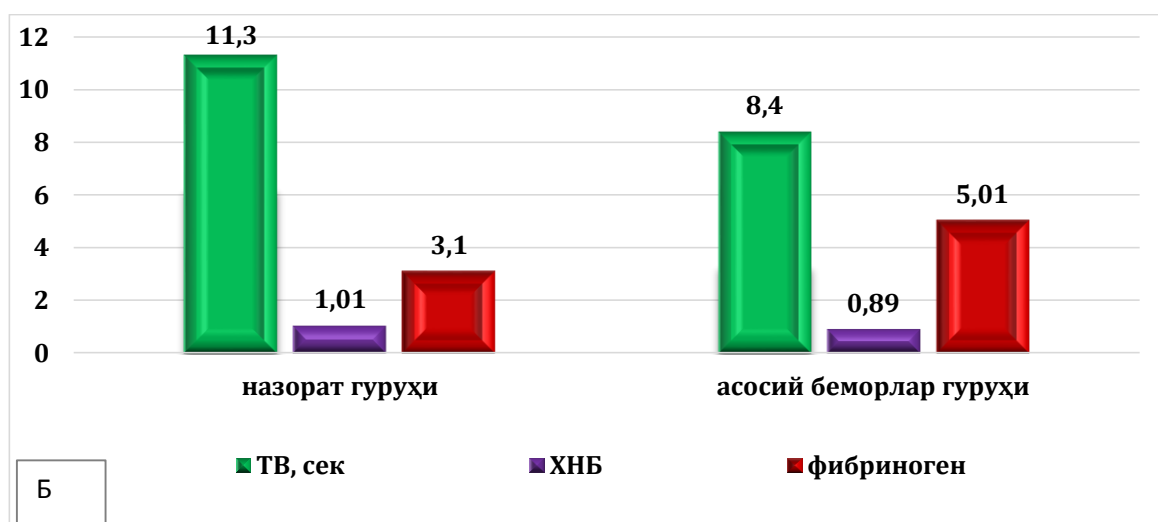
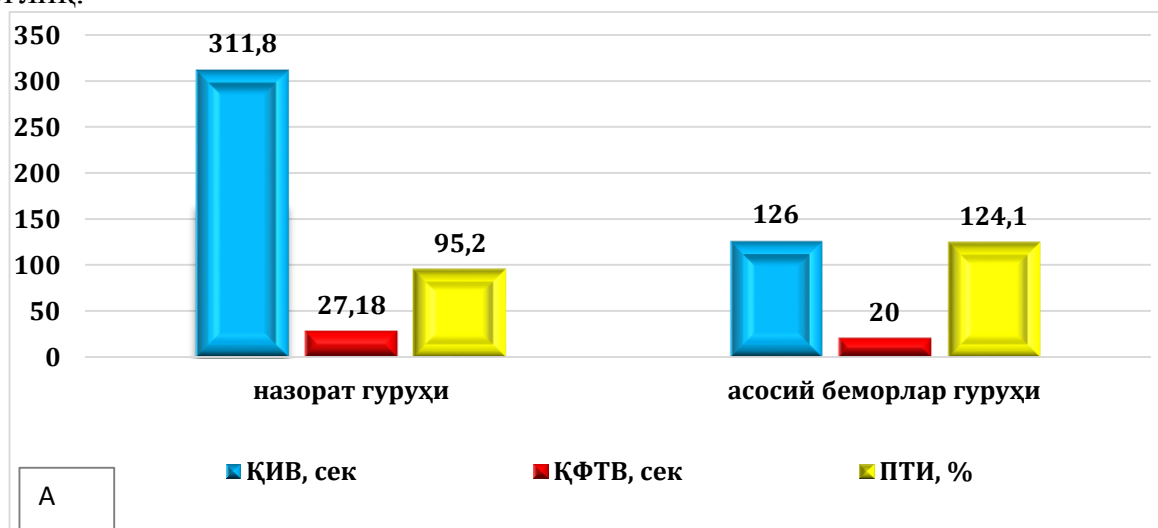
Систолик АГ энг юқори ўсиш 50 ёшдан сўнг кузатилди. АГ тана вазни индекси ва глюкозага толерантликни бузилиши билан боғлиқ ва ёш ортиши билан холестериннинг кўрсаткичлари ҳам ошади. Шунингдек, тана вазни индекси ҳамда гиперхолестеринемия билан глюкозага толерантликни бузилишининг комбинацияси мавжуд эмас. Тана вазни индекси, АГ ва глюкозага толерантликнинг бузилиши билан гиперхолестеринемиянинг ёш комбинацияси ўртасида ҳеч қандай алоқалар аниқланмади. Барча гиперхолестеринемия МС билан қўшилиб келиши ёш ошиши билан ортиб боради. Аммо гиперхолестеринемиянинг бу тури энг юқори учраши ва статистик жиҳатдан ишончли ўсиши 40 ёшдан кейин содир бўлади ва 60 ёшгача давом этади. Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар ёш ва гиперхолестеринемия ҳамда уларнинг кўрсаткичи комбинацияси ўртасида маълум бир боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромда томир тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларининг ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида тадқиқот натижалари қонда тромбоцитлар микдори меъерий ($244,0 \pm 8,14 \times 10^9/\text{л}$) кўрсаткичини кўрсатди. Аммо тромбоцитлар функционал фаоллиги ўрганилганда назорат гуруҳидагилардан нисбатан фарқ килиши аниқланди. Тромбоцитлар адгезияси назорат гуруҳидагиларга қараганда 2,37 мартабага ошганлиги ($p < 0,001$), тромбоцитлар агрегацияси эса АДФ индуцирланган юқори (1 ммоль) ва паст (0,5 ммоль) концентрацияда 1,8 ($p < 0,01$) и 1,76 ($p < 0,01$) мартабага ошганлиги аниқланди. (3-расм).



3-расм. Асосий ва назорат гуруҳи беморларида адгезия ва агрегация кўрсаткичлари ва тромбоцитлар функциялари.

Бу натижалар МС мавжуд беморларда қонда глюкоза ва умумий холестериннинг ошиши натижасида қон қовушқоқлигининг ошиши билан боғлиқ.



4-расм. А и Б гуруҳларда гемостаз кўрсаткичлари ўзгариш фарқлари.

Бундан ташкари ушбу беморларда тромбоксан А2 2,69 баробар ($p < 0,001$), ҚИВ эса 3,3 баробар ($p < 0,001$) қисқарганлиги аниқланди (4-расм). Аммо ХНБ ва ҚФТВ кўрсаткичларида фарқлар аниқланмади. Шунингдек таъкидлаш керакки, бир томондан боғлиқлик кўрсаткичлари ва бошқа томондан ҚФТВ ($20,0 \pm 1,4$ сек) назорат гуруҳида ($27,18 \pm 2,8$ сек), ва ХНБ ($0,89 \pm 0,01$ против $1,01 \pm 0,01$) ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар мавжуд бўлмади. Аммо, метаболик синдроми мавжуд беморларда тромбин вақти 1,34 марта, ПТИ ва фибриноген эса 1,3 ва 1,6 мартаба ошганлиги аниқланди.

Лекин қон босими кўрсаткичлари ва тромбоксан билан аниқ ва ишончли ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, юқори ва ишончли боғлиқлик систолик қон босими ва тромбоцитлар сони ҳамда диастолик қон босими билан ишончлироқ боғлиқлик қайд этилди (1-жадвал).

1-жадвал

Қон босими ва гемостазиограмма кўрсаткичлари орасидаги корреляция коэффицентлари кўрсаткичлари

Қон босими (мм.сим.устуни)	Тромб оксан	Тромбо цитлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибри ноген	Протромбин индекси	Тромбин вақти
Систолик артериал босим	0,45*	0,31*	- 0,26*	- 0,10	0,27*	0,19	0,25*
Диастолик артериал босим	0,64*	0,37*	- 0,31*	- 0,20*	0,35*	0,32*	0,32*

Тана вазни индексининг ва липидларнинг гемостазиограмма кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқликни ўрганиш улар ўртасида ҳам боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (2-жадвал). Шу билан бирга, корреляцион боғлиқлик тромбоксан ва тромбоцитлар сонига нисбатан энг кўп ифодаланган.

2-жадвал

Кетле индекси, липидлар ва гемостазиограмма кўрсаткичларининг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражаси

Қон босими (мм.сим.устуни)	Тромбок сан	Тромбо цитлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибри ноген	Протромбин индекси	Тромбин вақти
Кетле индекси	0,66*	0,45*	- 0,28*	- 0,26*	0,39*	0,31*	0,35*
Холестерин	0,21*	0,18	- 0,11	- 0,14	0,24	0,20*	0,21
ТГ	0,43*	0,22*	- 0,34*	-0,45*	0,39	0,25*	0,36*
β-ЛПП	0,47	0,29*	- 0,35*	- 0,52*	0,43*	0,33*	0,40*

Холестерин миқдорини тромбоцитлар, ХНБ, ҚФТВ, фибриноген ва тромбин вақтлари билан боғлиқлиги аниқланмади. ХНБ ва ҚФТВга нисбатан салбий корреляцион боғлиқлик қайд этилди.

Бундан ташқари, гликемия даражасининг гемостаз кўрсаткичлари билан корреляцион боғланишлари ҳам ўрганилди (3-жадвал). Гликемия даражасининг энг катта ва ишончли корреляцион боғланишлари тромбоксан ва тромбоцитлар сонига нисбатан содир бўлганлиги қайд этилди.

3-жадвал

Ўртача гликемия даражалари ва гемостазиорамма кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция коэффициент кўрсаткичлари

Текширилган вақт	Тромбоксан	Тромбоцитлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибриноген	Протромбин индекси	Тромбин вақти
Оч қоринга	0,27*	0,23*	- 0,22*	- 0,17	0,21	0,18*	0,19
1 соатдан сўнг	0,19	0,16	- 0,32*	- 0,08	0,18	0,12	0,16
2 соатдан сўнг	0,33*	0,38*	- 0,45*	- 0,21*	0,38*	0,36*	0,42*

Шу билан бирга, глюкоза юкламасидан бир соат ўтгач, унинг гемостаз кўрсаткичлари билан статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлиги йўқлиги аниқланди. Ундан ташқари тадқиқот жараёнида гликозириланган гемоглобин даражаси билан гликемиянинг ўртача даражаси солиштириб ўрганилди (4-жадвал).

4-жадвал

Меъёрий гемостазиограммада метаболик синдроми мавжуд беморларда гликозириланган гемоглобиннинг турли даражаларида гликемик эгриликнинг (ммоль/л) турли нуқталарида гликемия кўрсаткичлари

НбА1 миқдори	Оч қоринга	Бир соатдан сўнг	Икки соатдан сўнг
НбА1с ≤5,6%	4,5 ммоль/л	6,4 ммоль/л	4,5 ммоль/л
НбА1с 5,7дан 6,4% гача	4,7 ммоль/л	8,9 ммоль/л	6,7 ммоль/л
Қандли диабет НбА1с ≥6,5%	6,6 ммоль/л	13,6 ммоль/л	9,1 ммоль/л

Олинган маълумотларга кўра, гликемия кўрсаткичлари одатда гликозириланган гемоглобин кўрсаткичларининг хавф даражасига мос келади. Аммо, шуни таъкидлаш лозимки, ушбу жадвалда оддий гемостазиограмма ҳақида маълумот берилган. Гемостаз фаолиятининг ўрнини ўрганиш учун

ушбу кўрсаткичлар патологик гемостазиограммали шахсларда таҳлил қилинди (5-жадвал)

5-жадвал

Метаболик синдром мавжуд меъёрий гемостазиограммали беморларда гликозириланган гемоглобиннинг ва гликемик эгриликдаги гликемия миқдорининг (ммоль/л) ўзгаришлари

НbA1 миқдори	Оч қоринга	Бир соатдан сўнг	Икки соатдан сўнг
Меъёрий НbA1c ≤5,6%	5,2 ммоль/л	7,3 ммоль/л	5,9 ммоль/л
Қандли диабет хавфи НbA1c 5,7 дан 6,4% гача	5,8 ммоль/л	10,1 ммоль/л	7,4 ммоль/л
Қандли диабет НbA1c ≥6,5%	7,7 ммоль/л	15,8 ммоль/л	10,9 ммоль/л

Олинган маълумотларга кўра, гемостаз бузилиши кузатилганда ўрганилаётган барча кўрсаткичлар гемостаз бузилиши кузатилмаган гуруҳга нисбатан ошганлигини кўрсатди.

Бундан ташқари, ЮИК хасталикларида гликемиянинг турли даражаларида НОМА-IR индексининг кўрсаткичлари ўрганилди (6-жадвал).

6-жадвал

Меъёрий гемостазиограммали метаболик синдром мавжуд бўлган турли тоифадаги гипергликемия учун НОМА-IR индексининг даражаси

МС	Гипергликемияни турли тоифаларида НОМА-IR индекс миқдори		
	Гипергликемия оч қоринга	Гипергликемия бир соатдан сўнг	Гипергликемия икки соатдан сўнг
Мавжуд	4,3 ед. *	5,7 ед. *	6,2 ед. *
Йўқ	2,0 ед.	3,8 ед.	3,3 ед.

Олинган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда, ЮИК мавжуд беморларда инсулинрезистентлик даражаси гипергликемия тоифасига боғлиқ. НОМА IR индексининг энг кичик кўрсаткичлари гипергликемия билан боғлиқ бўлиб, энг катта кўрсаткич эса гликемик эгрилик вагоинсулар фазаси бузилган шахсларда кузатилади.

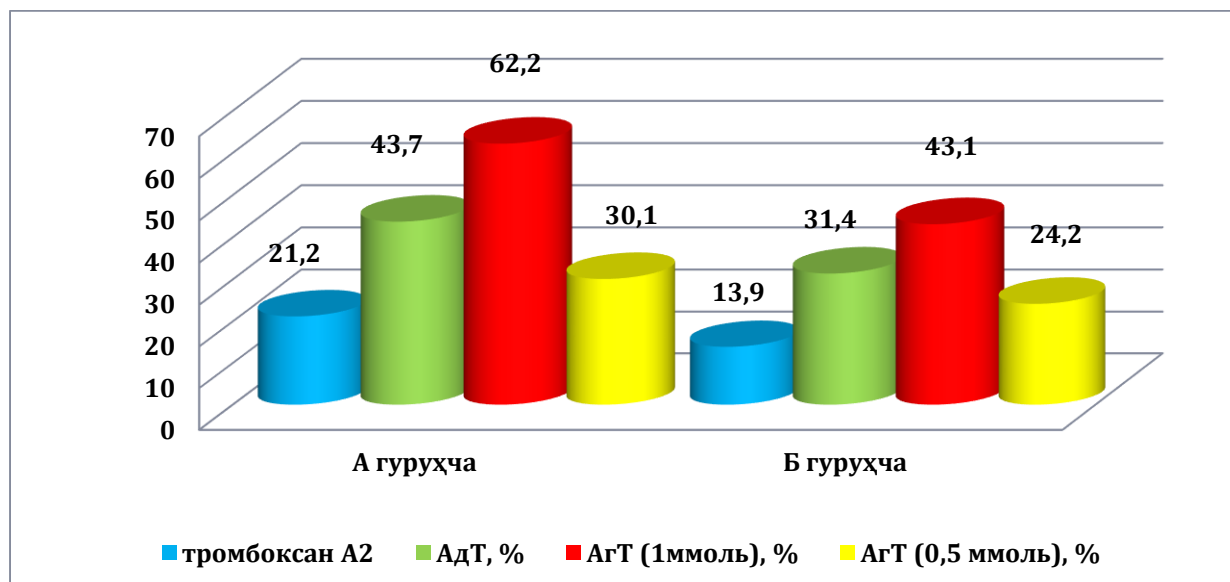
Инсулинрезистентлик синдромида гемостаз бузилишини аниқлаш учун юқорида келтирилган кўрсаткичлар патологик гемостазиограммали шахсларда таҳлил қилинди (7-жадвал).

Патологик гемостазиограммали метаболик синдром мавжуд беморларда турли тоифадаги гипергликемия учун НОМА IR кўрсаткичлари

МС	Гипергликемияни турли тоифаларида НОМА-IR индекси миқдори		
	Гипергликемия оч қоринга	Гипергликемия бир соатдан сўнг	Гипергликемия икки соатдан сўнг
Мавжуд	5,2 ед. *	6,9 ед. *	8,5 ед. *
Йўқ	2,4 ед.	4,1 ед.	4,6 ед.

Олинган маълумотларга кўра, гемостазиограмманинг патологик кўрсаткичлари бўлган шахслар меъёридаги гемостаз билан таққослаганда инсулинрезистентликнинг янада аниқ даражасига эгаллиги аниқланди. Шунини таъкидлаш лозимки, гемостаз касалликлари инсулинрезистентлик даражасининг ошишига статистик жиҳатдан сезиларли таъсир кўрсатади.

Инсулинрезистентликнинг барча турдаги метаболизмга таъсир қилишини ҳисобга олсак, метформиндан фойдаланиш гемостазиограмма кўрсаткичларига таъсир қилиши керак эди. Ушбу масалани ўрганиш мақсадида, коагуляцияон тизимнинг тромбоксан кўрсаткичи таҳлил қилинди. Бунинг учун МС касаллигида метформинни анъанавий терапияга киритмасдан (А кичик гуруҳи) ва киритган ҳолатда (Б кичик гуруҳи) кўриб чиқилди (5-расм).



5-расм. Метформинни қўллаш жараёнида тромбоксан даражасининг ўртача динамикаси

Олинган маълумотларга кўра, метаболик синдромли беморларда метформиндан фойдаланиш тромбоксан миқдорини камайишига ёрдам

беради. Шунини таъкидлаш лозимки, бу пасайиш статистик жиҳатдан аҳамиятга эга. Метаболик синдроми мавжуд турли хил даво тавсия қилинган А ва Б кичик гуруҳ беморларда гемостаз кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, гемостаз тизими фаоллигини ўзига хос ўзгарганлиги аниқланди. Бунда Б кичик гуруҳ беморларда гемостаз кўрсаткичларининг юқори ижобий динамик ўзгаришлари кузатилди. Шу билан биргаликда А кичик гуруҳ беморлар билан солиштириб таҳлил қилинганда, бу гуруҳ беморларда тромбоцитлар адгезияси 1,4 баробар, тромбоцитлар агрегацияси 1,44-1,2 баробар АДФ концентрациясига мос ҳолда, тромбоксан А2 1,5 баробар, кон ивиш вақти 1,7 баробар, ПТИ 1,13 баробар, фибриноген эса 1,3 баробарга ўзгарганлиги аниқланди.

Олинган натижалар қон гиперкоагуляцияси белгилари бўлган МС беморларда метформиндан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади. Гиперкоагуляция ҳолатида даволашда антиагрегант ва антикоагулянтлардан фойдаланиш зарурияти узоқ вақтлардан бери маълум. Шу билан бирга МС билан оғриган беморларда гиперкоагуляцияни ташхислаш, олдини олиш ва даволашга табақалаштирилган ёндашув масаласи қизиқиш уйғотади.

"Гемостаз тизими бузилишларда метаболик синдром хавфи даражасини аниқлаш" деб номланган диссертациясининг бешинчи бобида юрак-қон томир (ЮҚТ) хавфини оширишда ўрганилаётган гемостаз кўрсаткичларнинг ролини тасдиқловчи материаллар келтирилган. ЮҚТ хавфи модели сифатида юрак ишемия касаллиги (ЮИК) ўрганилди. МС билан хасталанган ва гемостасиограммага бузилган беморларда ЮИКги гемостасиограммага нормал булган шахсларга нисбатан 5,7 марта кўп содир бўлиши кўрсатилган. Шу билан бирга, ЮИК нафақат тўлиқ МСда кенг тарқалган деб топилди. Тўлиқ бўлмаган МС билан хасталанган беморларда, шунингдек МСнинг алоҳида компонентлари мавжудлигида ҳам гемостаз бузилишлари ЮҚТ хавфини оширади.

Олинган маълумотларни таҳлил қилиш асосида гемостаз касалликларида хавф даражасини аниқлаш имконини берадиган компютер учун математик дастур ишлаб чиқилди. Дастурга МСнинг асосий таркибий қисмлари ва ўрганилган гемостазнинг кўрсаткичлари бўйича маълумотлар киритилади. Дастур ЮҚТ хавфи даражасининг балларини кўрсатади. Ушбу кўрсаткич 30 балгача бўлади. Баллар сони бўйича дастур хавф даражасини белгилайди - паст, ўрта, юқори ва жуда юқори.

Ишлаб чиқилган дастур хавф гуруҳига қараб шифокор ҳаракатларининг алгоритмини ишлаб чиқишга имкон берди. Шу жумладан, шифокорга гемостаз касалликларини даволаш учун стандарт дастурга қўшимча равишда бигуанидларни тайинлаш учун тўлиқ ёки тўлиқ бўлмаган МС мавжудлиги асосида таклиф этилади. Дастурнинг батафсил схемаси ва ҳаракатлар алгоритми диссертатсияда келтирилган. Ишлаб чиқилган алгоритм гемостаз тизимидаги бузилишларга қараб, МСнинг бирламчи ва иккиламчи профилактикасида ёрдам бериши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) даражасини олиш учун "Инсулинрезистентлик синдромида томир тромбоцитар гемостаз ҳолати" мавзусидаги диссертация иши натижаларига кўра қуйидаги хулосалар чиқарилиши мумкин:

1. Метаболик синдроми асосий таркибий қисмлари гиперхолестеринемия, гиперлипопротеидемия, гиперинсулинемия гемостаз кўрсаткичлари тромбоцитлар агрегацияси ва тромбоксан В2 ўзгаришлари билан ҳамма ҳам боғлиқлигини кўрсатди.

2. Метаболик синдроми мавжуд беморларда, асосан, гиперкоагуляция юзага келишида тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларини ўрганиш орқали тромбоцитлар адгезия ва агрегациясининг кучайиши ҳамда тромбоксан В2 миқдорининг ошиши аниқланди ($p \leq 0,05$).

3. Метаболик синдроми мавжуд беморларда тромбоцитлар адгезия ва агрегацияси фаоллигини тромбоксан В2 орқали гемостаз бузилишини эрта аниқлашда ва тромбоэмболик асоратларни олдини олишдаги аҳамияти исботланди.

4. Гемостазнинг бузилишларини юзага келишида, инсулинрезистентликнинг роли ҳақидаги иш натижалари Соғлиқни сақлаш ташкилотларига метаболик синдромда гемостаз патологиясини олдини олиш ва даволаш учун тиббий-диагностика ва профилактика дастурларини илмий жиҳатдан режалаштириш ва амалга ошириш имконини беради.

5. Метаболик синдром мавжуд беморларда гемостаз бузилиши кузатилганда, ушбу иш натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш, юрак-қон томир касалликларини олдини олиш ва улар билан боғлиқ аҳолининг ўлим даражасини ошириш хавфини камайтиради, шунингдек, янги рационал диагностика усулларини жорий этишнинг иқтисодий самарасини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ИСМАТОВА МЕХРИНИСО НАСРИДИНОВНА

**СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ
СИНДРОМЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**14.00.29 – Гематология и трансфузиология
14.00.05 - Внутренние болезни**

**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 № В2017.4.PhD/Tib442.

Диссертация выполнена в Бухарском медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководители:

Махмудова Азиза Джумановна
доктор медицинских наук

Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сулейманова Дилора Нагаловна
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «22» декабрь 2020 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за 730). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «10» декабрь 2020 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «10» декабрь 2020 года)



А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Ш.А. Бабаджанова

Председатель научного семинара при Разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из глобальных проблем современной медицинской науки и практики является «метаболический синдром (МС), в основе которого лежит резистентность к инсулину...»¹. Резистентность к инсулину - это нарушение естественной биологической реакции клеток органов-мишеней, которое приводит к ухудшению удаления глюкозы и компенсаторному увеличению выработки инсулина бета-клетками и развитием гиперинсулинемии. Вместе с тем, «метаболические последствия инсулинорезистентности могут привести к гипергликемии, гипертонии, дислипидемии, висцеральному ожирению, гиперурикемии, повышенным маркерам воспаления, эндотелиальной дисфункции и тромботическому состоянию...»². Вследствие этого формируется ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), органов пищеварения, почек, нервной системы и других органов. При этом, в условиях инсулинорезистентности, эти заболевания возникают раньше, протекают тяжелее и чаще дают различные осложнения.

В мире проводятся научные исследования по выявлению наиболее значимых факторов риска, которые могут являться предикторами МС, влияющими также и на патогенез этого синдрома; оценке состояния системы гемостаза, а также роли тромбоксана А₂ в развитии гиперкоагуляции крови при метаболическом синдроме; оценке корреляционных взаимосвязей между показателями системы гемостаза и компонентами метаболического синдрома. Вместе с этим, отдельное значение представляют разработка программ для ранней диагностики и профилактики метаболического синдрома в зависимости от факторов риска и нарушений в системе гемостаза.

В нашей стране в соответствие с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, предупреждения и снижения осложнений неинфекционных заболеваний, в том числе диагностики и лечения метаболического синдрома посредством определения изменений в системе гемостаза определены такие задачи, как «повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, поддержка здорового образа жизни...»³. Реализация этих задач позволит повысить уровень современной медицинской помощи в ранней диагностике и лечении МС и его осложнений, а также путем применения усовершенствованных современных технологий при оказании медицинского обслуживания снизить показатели инвалидности и смертности от осложнений МС.

1 Freeman A., Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

2 Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Arch. Pharm. Res. 2019 May;42(5):383-392.

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

Данное диссертационное исследование, направлено на предупреждение нарушений гемостаза и способствует решению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП за №5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 18 декабря 2018 года за №ПП-4063 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», от 12 ноября 2020 года за №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Исследования в различных странах мира указывают на наличие связи между МС и нарушениями гемостаза. Установлена важная роль МС в формировании СД2-типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний (International Diabetes Federation Atlas, 9th edition, 2019; ADA, 2019; World health organisation, 2017). Актуальным направлением в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира является изучение роли МС. Согласно результатам зарубежных исследований, гипергликемия приводит к развитию гиперкоагуляции. Точные механизмы, которые связывают гипергликемию и повышенную склонность к коагуляции, до настоящего времени полностью не раскрыты. Вместе с тем, некоторыми учеными при МС установлены нарушения в системе гемостаза и цитокиновом профиле (Damsgaard CT, Biloft-Jensen A, Tetens I, et al., 2017). В 1983 году Hughes et al. показали, что у 37 пациентов с диабетом 2 типа, у которых нет клинических признаков ретинопатии или сосудистых заболеваний, примерно у половины обнаружены гиперактивные тромбоциты, и этот эффект может быть восстановлен при достижении эугликемии. Тот факт, что эти исследования проводились на пациентах без явных сосудистых заболеваний, наводит на мысль, что гиперкоагуляция на самом деле может быть причиной развития сосудистых осложнений. С тех пор многие исследования показали, что гиперкоагуляция наблюдается у пациентов с сахарным диабетом и часто предшествует появлению симптомов, связанных с повреждением сосудов (Rowley WR, 2017; Zaccardi F., 2017). Однако, в литературе пока недостаточно сведений о значимости нарушений системы гемостаза и его отдельных характеристик на структуру МС и различных категорий основных компонентов МС (в том числе и категорий гипергликемии) влияющих на формирование коморбидных состояний и смертности от ряда заболеваний. Поэтому, исходя из необходимости оценки риска и прогноза нарушений гемостаза, следует проводить исследования по влиянию на них основные компоненты МС.

В Узбекистане в течение последних 30 лет проводятся научные исследования по МС. Установлена распространенность МС и таких его компонентов как СД, артериальная гипертензия (АГ) и ожирение среди населения республики (Каюмов У.К., 1991, 2019; WHO, 2014; Исмаилов С.И., 2019; Уринов О., Алиханова М.Н., 2018). Для первичного звена здравоохранения разработана программа скрининга и интегрированной оценки факторов риска сахарного диабета (Шагазатова Б.Х., 2013). Изучены вопросы особенностей клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при синдроме инсулинорезистентности и СД2 типа. В частности, установлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) у пациентов с МС часто носит атипичный характер или протекает без болевых проявлений (Исмаилов К.Я., 2003). Показано, что МС имеет также значение в клиническом течении хронической болезни почек. Определён генотип нефропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме для узбекской популяции (Даминова К.М., 2011). Установлена важная роль МС в качестве фактора риска хронического пиелонефрита (Аслонова И.Ж., 2010). Показано, что нарушения симпатoadреналовой и вагоинсулярной фаз гликемической кривой по-разному влияют на артериальную гипертензию (Болтаев С.Н., 2001). Установлена роль инсулинорезистентности в клиническом течении подагры (Абдухакимова Н.А., 2011). Имеются сведения, что МС влияет на ССЗ посредством активации симпатoadреналовой системы (Узбекова Н.Р., 2014).

Несмотря на, безусловно, большое значение приведенных исследований, всё же следует признать, что на сегодняшний день в литературе недостаточно сведений о значимости нарушений гемостаза при различных категориях основных компонентов МС и их сочетаний в повышенного риска нарушение гемостаза. Учитывая вышесказанное, в условиях республики оценка факторов риска нарушение гемостаза у пациентов с МС и профилактики сердечно-сосудистых событий является актуальной проблемой современной медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института и Ташкентского института усовершенствования врачей за № 002276 «Метаболический синдром и его роль в формировании и течении внутренних болезней» (2015-2019 гг).

Цель исследования на основе определения факторов риска развития метаболического синдрома и изучения состояния системы гемостаза усовершенствовать подходы в его ранней диагностике и лечению.

Задачи исследования:

определить наиболее значимые факторы риска, влияющие на развитие метаболического синдрома.

обосновать состояние системы гемостаза, а также роль тромбоксана А₂ в развитии гиперкоагуляции крови при метаболическом синдроме.

оценить корреляционные взаимосвязи между показателями системы гемостаза и компонентами метаболического синдрома.

в зависимости от факторов риска и нарушений в системе гемостаза разработать анкету, компьютерную программу для ранней диагностики и профилактики метаболического синдрома.

Объектом исследования явились 516 пациентов с МС в возрасте 40-60 лет, среди которых 90, наблюдались в отделении кардиологии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, а 366 в Ташкентском институте усовершенствования врачей. Контрольную группу составило 60 лиц без МС.

Предметом исследования явились материалы исследования основной группы больных: венозная кровь для определения биохимических показателей крови и показателей системы гемостаза.

Методы исследования. В исследовании использованы клинические, лабораторные (в том числе биохимические и гемостазиологические), инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что повышение адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов и тромбосана А2 при МС приводит к усилению коагуляции крови;

установлено, что в условиях инсулинорезистентности происходит нарушение углеводного и липидного обменов, повреждение эндотелия, что приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и тромбосана А2;

впервые выявлена взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома (гиперлипидемией, повышением АД, уровнем индекса Кетле) и агрегационной активностью тромбоцитов;

доказана эффективность применения в комплексной терапии бигуанидов и антиагрегационные терапии при нарушении системы гемостаза у пациентов с синдромом инсулинрезистентностью.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

усовершенствованы меры по раннему выявлению факторов риска у пациентов с синдромом инсулинрезистентности в формировании нарушений в системе гемостаза (гиперкоагуляции крови), что указывает на обоснованность определения показателей адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбосана А2, с целью выявления степени риска тромбогенеза и оценки целесообразности проведения антиагрегационной терапии;

разработаны ранние прогностические критерии развития нарушения гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом;

разработан алгоритм, направленный на ранее выявление риска тромбоэмболических осложнений и прогностических критериев сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с синдромом инсулинрезистентности;

разработан способ прогнозирования развития нарушения гемостаза и риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с синдромом инсулинрезистентности с помощью мобильных программ.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных, современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, биохимических, гемостазиологических методов исследования, достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и адекватной интерпретацией собственных результатов автора с данными зарубежных и отечественных исследований, а также одобрением результатов настоящей диссертации уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Дана научная оценка механизмам синдрома инсулинрезистентности как фактора участвующего в формировании нарушения системы гемостаза, получены достоверные данные о сравнительной связи основных компонентов метаболического синдрома с состоянием гемостаза. Наряду с этим показано, что степень значимости компонентов МС на формирование конечных точек зависит, как от наличия, так и от степени выраженности нарушений тромбоцитарного звена гемостаза.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что можно критически оценить связь основных показателей гемостаза с основными компонентами МС и оптимизировать пути их коррекции с целью раннего выявления и профилактики коморбидных к этому синдрому состояний.

Внедрение результатов исследования. В соответствии с полученными научными результатами по изучению и определению сравнительной значимости нарушений гемостаза на различные категории основных компонентов метаболического синдрома:

Утверждены методические рекомендации «Способ нормализации тромбоцитарного звена гемостаза при метаболическом синдроме» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д /317 от 27 декабря 2019 г.). Данные методические рекомендации позволяют повысить точность оценки степени риска метаболического синдрома. Это, в свою очередь, даёт возможность своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия в больных с МС.

«Оценка системы гемостаза при метаболическом синдроме» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-д /317 от 27 декабря 2019 г.). Данные рекомендации позволили оценить роль системы гемостаза в тяжести проявления МС. Своевременная оценка состояния показателей гемостаза позволяет снизить риск развития различных осложнений и уровня инвалидизации среди населения.

Научные результаты настоящего исследования внедрены в медицинскую практику, в том числе в клиническую практику Бухарского областного многопрофильного медицинского центра; Каганского городского медицинского объединения; городской семейной поликлиники №3 города Бухары (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

от 6 ноября 2020 года за № 8н-з/147). Внедрение полученных результатов в практику позволили повысить точность методов диагностики, сократить срок лечения, снизить число тромботических осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты диссертации обсуждены на 4 научных форумах, в том числе 2 зарубежных и 2 республиканских научно-практических конференциях с международным участием.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ. Из них 4 журнальных статьи, в том числе 3 в республиканских и 1 в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация оформлена в традиционном стиле. Она включает в себя введение, шесть глав, заключение и список использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обоснована актуальность темы диссертации и её востребованность, изложены цель, задачи диссертации, описаны объект и предмет исследования, указано на соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, показана научная новизна и значение работы для практического здравоохранения, дана информация об опубликованных работах и описана структура диссертации.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы в котором представлены **«Современные представления о нормализации гемостаза и этиопатогенетическом значении инсулинорезистентности и других факторов риска»** приведены современные сведения о распространённости МС и его роль в дисрегуляции системы гемостаза. Вместе с этим, показана роль гемостазиологических нарушений в развитии тяжелого течения и осложнений при МС, показана патогенетическая связь между МС, его компонентами и нарушениями системы гемостаза. В связи с чем, изучение состояния системы гемостаза и роли тромбосана А2 в реализации патологических процессов, а также поиск эффективных методов профилактики и лечения МС представляется актуальным и необходимым.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методов исследования»** включает в себя общую характеристику обследованных больных, выполненных лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования.

В диссертации использованы результаты двух исследований. Первое исследование охватывает 90 больных с метаболическим синдромом обследованные в Бухаре. Второе исследование включает результаты проспективного исследования выполненного среди населения города

Ташкента (366 человек). Все пациенты после первичного обследования наблюдались в течении 12 лет. В целом, объектом исследования явились 456 пациентов и 60 лиц без признаков МС, которые вошли в контрольную группу. В соответствии с задачами исследования пациенты, обследованные в г. Бухаре (n=90) в зависимости от проводимой терапии разделены на две подгруппы А (n=45, получавшие антиагрегантную+антикоагулянтную терапию) и Б (n= 45, получавшие антиагрегантную+антикоагулянтную терапию+метформин). Все обследованные рандомизированы по основным демографическим и клиническим показателям.

Обследование включало клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Опрос проводился по специальной анкете, разработанной для популяционных исследований и утверждённой в Комитете по Этике при МЗ РУз. (У.К.Каюмов, №2/36-1020 28.02.2019 г.).

Инструментальные методы: проведение ЭКГ исследования в покое в 12 общепринятых отведениях; анализ состояния артериального давления (АД) основывался на средних данных двух измерений АД. За АГ принимали следующие значения АД (в мм.рт.ст.): систолическое артериальное давление (САД) равно/более 140 и (или) диастолическое артериальное давление (ДАД) равно/более 90. При оценке АД применяли критерии классификации (ВНО, 1999) на основании которых выделяли следующие категории АД (в мм.рт.ст.): оптимальное АД (САД менее 120; ДАД более 80); нормальное АД (САД менее 130; ДАД менее 85); высокое нормальное АД (САД 130-139; ДАД 85-89); 1 степень АГ (САД 140-159; ДАД 90-99); 2 степень АГ (САД 160-179; ДАД 100-109); 3 степень АГ (САД >180; ДАД >110). Учитывая то, что настоящей работе АГ учитывалась в качестве одного из компонентов МС, все категории АД были объединены в две группы: нормальное АД: САД равно/менее 139; ДАД равно/менее 89, АГ - САД равно/более 140; ДАД равно/более 90. Наряду с этим, АГ фиксировалась независимо от показателей АД, при условии, что пациент принимал антигипертензивные препараты в течении двух недель до обследования; избыточная масса тела фиксировалась при условии превышения уровня индекса Кетле (вес(кг)/рост(м)²), ≥ 25 , при уровне этого показателя более 30 выявлялось ожирение (Международная группа по ожирению, 1997).

Биохимические исследования. В работе изучены средние уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС) и β -липопротеидов (β -ЛИП). Критерии гиперлипидемии: гиперхолестеринемия (ГХ) при уровне ХС >6,1ммоль/л, гипертриглицеридемия (ГТГ) при уровне ТГ>1,7 ммоль/л, гипербетталипопротеидемия (Г β ЛИП) при уровне β -ЛИП >55 опт.ед.; оценка углеводного обмена выполнялась на основании показателей стандартного теста толерантности к глюкозе (ТТГ). Причём, анализировали уровни гликемии натощак, а также через один и два часа после приема обследуемым 75 гр. глюкозы. Исползованные критерии (mmol/l): нормальная толерантность к глюкозе: натощак <6.1 и гликемия <7.8 после 2 часов; гипергликемия натощак ≤ 6.1 , но <7.0 и гликемия после 2 часов <7.0; НТГ-гликемия натощак <7.0 и гликемия через 2 часа $\leq 7,8$, но <11.1; сахарный

диабет: гликемия натощак $\leq 7,0$ и гликемия через 2 часа $> 11,1$. О нарушении активности симпатoadренальной фазы гликемической кривой судили по уровню гликемии через один час после сахарной нагрузки (гликемия через один час после нагрузки глюкозой $\leq 8,8$). При уровне гликемии выше 7,8, но $< 11,1$ фиксировали патологию второй фазы гликемической кривой. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) изучали в венозной крови колориметрическим методом. Уровни HbA1c ниже 5,7% считали нормальным, показатели от 5,7% до 6,4% оценивали как НТГ, а при уровнях HbA1c превышающими 6,4% диагностировали сахарный диабет.

Состояние резистентности к инсулину (инсулинорезистентность) выявляли с помощью индекса HOMA-IR по формуле: инсулин в крови натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза крови натощак (ммоль/л)/22,5. При значениях индекса HOMA-IR более 2,7 ед. диагностировали инсулинорезистентность.

Изучение гемостаза включало: I. Анализ системы гемостаза посредством оценки сосудисто-тромбоцитарного звена на основании количества тромбоцитов в венозной крови по методу фазово-контрастной микроскопии, определение адгезии (АдТ) и агрегации тромбоцитов (АгТ) индуцированной АДФ (1,0 и 0,5 ммоль), тромбоксана А2 по его стабильному метаболиту в крови В2; II. Изучение коагуляционного звена системы гемостаза (определение частичного активированного тромбопластинового времени плазмы (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), тромбинового времени (ТВ), выявляющий в плазме фибрин-мономерные растворимые комплексы (РФМК), количество фибриногена); Исследование АЧТВ, ПТИ, ТВ, количества фибриногена проводили на коагулометре «HumaClot Junior» (НС-4127, Germany), АТ с АДФ на анализаторе агрегации АЛАТ-2 «БИОЛА» (ААС 748, Россия) с использованием реактивов «НПО РЕНАМ, Россия», тромбоксан А2 по его стабильному метаболиту в крови В2 определен на иммуноферментном анализаторе Mindray (Китай) в лаборатории «Генотехнология» (г. Ташкент).

Статистическая обработка осуществлена с помощью программного обеспечения MedCalc (<https://www.medcalc.org>). Изучены интенсивные и средние значения, средние показатели количественных переменных, а также и их среднеквадратические отклонения ($M \pm \delta$), кроме того использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции - r). Для оценки статистической значимости выявленных различий изучаемых показателей использовали критерий Стьюдента (t).

Третья глава диссертации «**Динамика распространённости и уровней основных компонентов метаболического синдрома**». Объективная оценка значимости показателей гемостаза в формировании сердечно-сосудистого риска во многом обусловлена их связями с сопутствующими заболеваниями и факторами риска. В этой связи представляет определённый интерес связь показателей гемостазиограммы с основными компонентами МС. Вместе с тем, прежде чем изучать связь показателей гемостазиограммы с основными компонентами МС была изучена динамика распространённости АГ, СД и

НТГ, дислипидемии, ожирения и ИМТ и средних уровней АД, липидов, гликемии и показателей массы тела (рисунок 1).

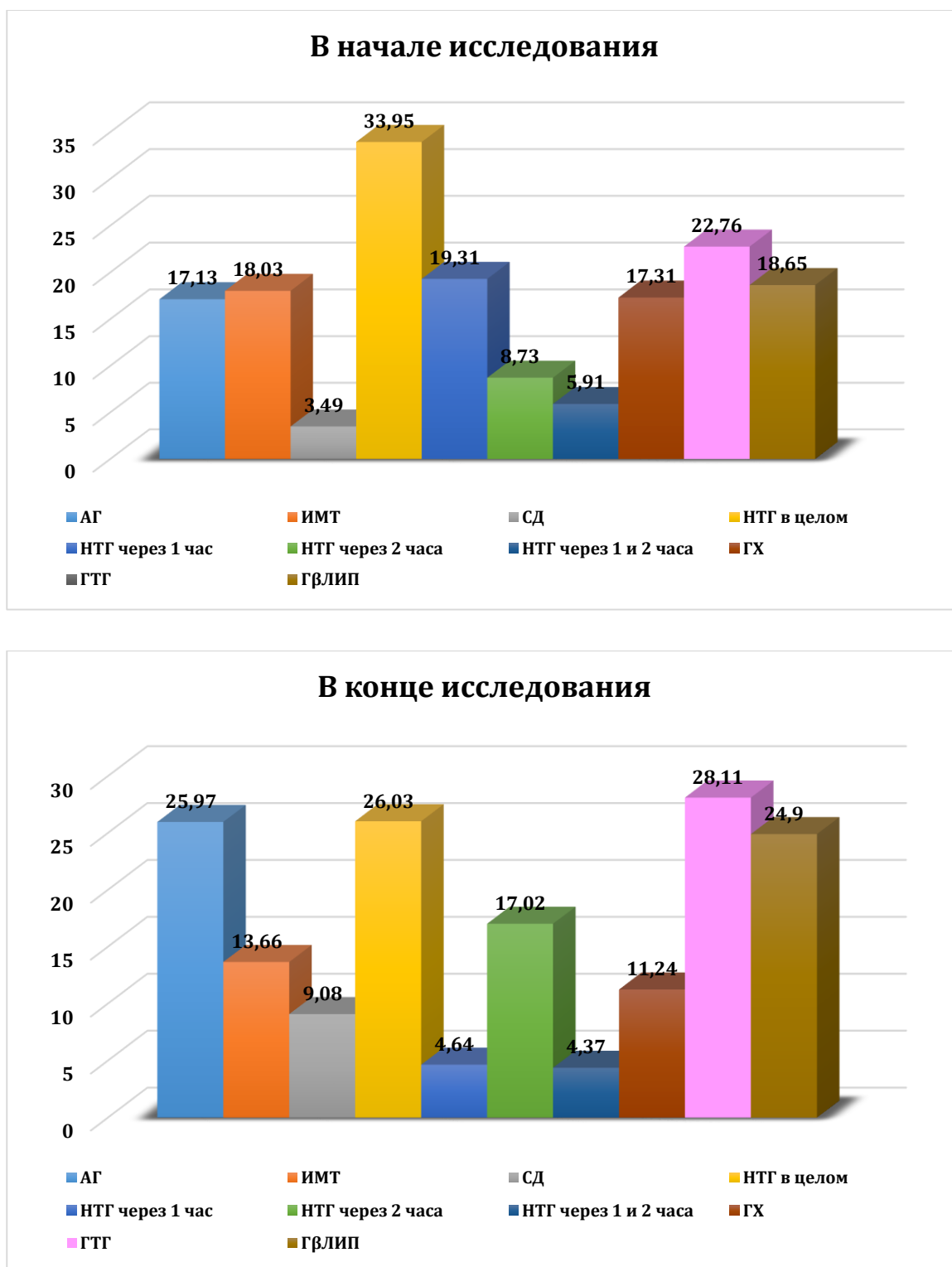


Рис. 1. Динамика распространенности основных компонентов метаболического синдрома (в %).

Адекватная оценка степени риска развития ИБС в значительной степени связана с эпидемиологической ситуацией в отношении ФР, их уровней и распространённости, а также с динамикой этих показателей. В связи с этим,

было проведено изучение динамики распространённости рассматриваемых ФР среди пациентов, прошедших как первичный скрининг, так и повторное обследование.

Оказалось, что частота АГ увеличилась в 1,5 раза. При этом, следует отметить, что в большинстве популяционных исследований указывается на рост частоты АГ с увеличением возраста популяции. Вместе с тем, такая динамика частоты АГ свидетельствует о серьёзном ухудшении медико-социальной ситуации, поскольку, увеличение распространённости АГ тесно связано с заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения.

Распространённость СД возросла в 2,6 раз. Согласно прогнозу ВОЗ, сделанному на основании результатов ряда проспективных исследований, в мире происходит двукратное увеличение распространённости СД за каждые 10 лет. Установлено, что в изучаемой популяции темпы роста частоты СД несколько выше, чем в целом среди населения планеты.

За 12-летний период частота НТГ уменьшилась в 1,4 раза. Однако, динамика распространённости нарушения различных фаз гликемической кривой была неоднозначна. Так при снижении частоты НТГ, которая была обусловлена нарушением симпатoadреналовой фазы, происходит достоверное увеличение случаев расстройства физиологической функции вагоинсулярной фазы гликемической кривой. Не совсем понятна отрицательная (хотя и не достоверная) динамике распространённости сочетанного нарушения симпатoadреналовой фазы и вагоинсулярной фазы гликемической кривой.

Такая картина динамики распространённости НТГ и нарушения различных фаз гликемической кривой, по-видимому, связана с физиологическими и патогенетическими особенностями, происходящими в организме по мере увеличения возраста. С возрастом происходит снижение активности симпатoadреналовой системы организма, с которой тесно связана активность первой фазы гликемической кривой и этим, в определённой степени, можно объяснить уменьшение частоты НТГ связанной с гипергликемией через один час после нагрузки глюкозой. Вместе с тем, увеличение частоты нарушения 2 фазы гликемической кривой можно связать со снижением инсулярной активности вследствие увеличения с возрастом различных контринсулярных факторов.

В течении 12 лет произошло достоверное снижение частоты ИМТ. В литературе этот факт объясняется изменениями образа жизни и характера питания в ряде стран, в том числе и в странах СНГ, в частности в России.

В отношении динамики распространённости различных видов гиперлипидемий выявлены неоднозначные изменения. Наряду с достоверным увеличением распространённости ГТГ и ГВЛИП, имеет место уменьшение частоты ГХ (также статистически значимое). Дать чёткое объяснение этому факту в рамках настоящего исследования вряд ли будет возможно. По-видимому, ответ на вопрос о разнонаправленной динамике распространённости различных видов гиперлипидемий сможет дать более углублённое, специальное исследование.

Полученные результаты позволяют заключить, что по мере старения популяции происходит увеличение распространенности АГ. С возрастом отмечается увеличение распространенности гипергликемических состояний. По мере возрастания частоты СД и случаев патологии вагоинсулярной фазы гликемической кривой, имеет место снижение частоты нарушений симпатoadреналовой фазы.

Уменьшение распространенности ИМТ по мере увеличения возраста не в полной мере отражает изменение росто-весовой характеристики популяции. Поэтому, представляется целесообразным изучать динамику показателей росто-весового индекса отдельно в группах с нормальным весом и повышенной массой тела. Рост частоты и уровней ФР с возрастом свидетельствует о целесообразности целенаправленного, активного выявления этих ФР с целью своевременного принятия превентивных мер.

Изучение частоты случаев различных сочетаний ФР показало, что в отдельные возрастные периоды наблюдается различная их распространенность (рисунок 2).

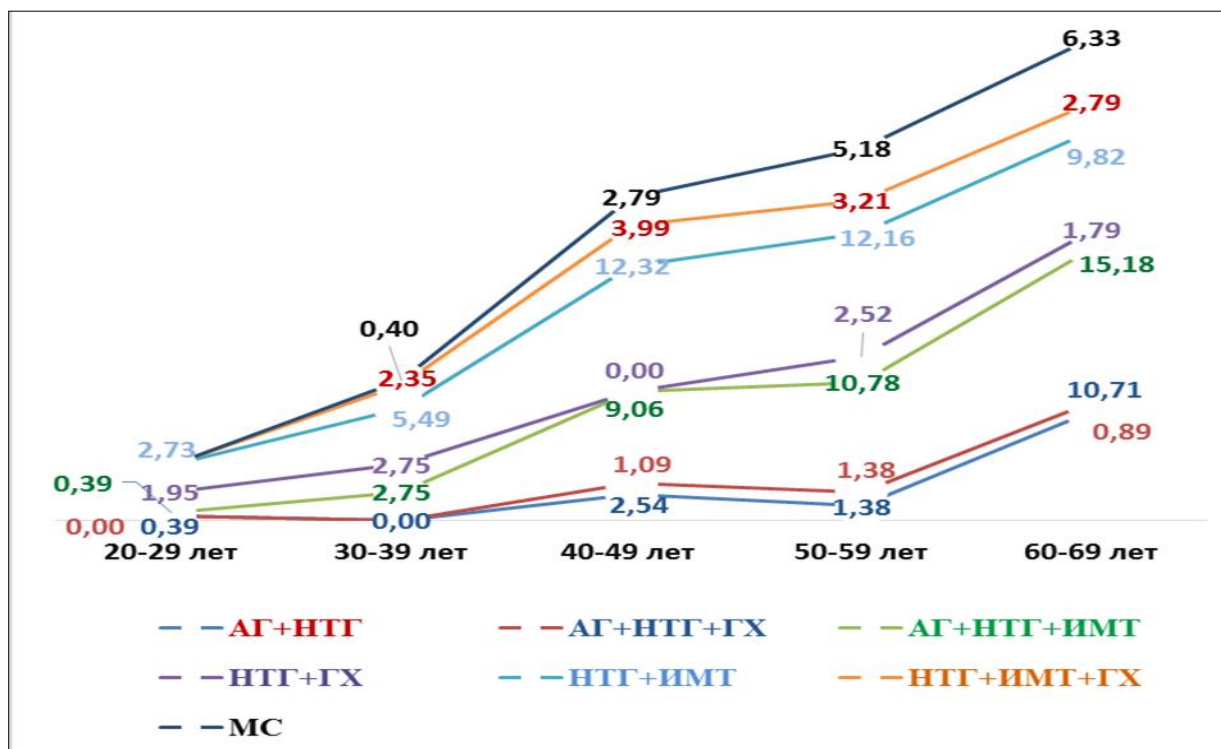


Рис. 2. Динамика распространенности различных сочетаний основных компонентов метаболического синдрома (в %).

Наибольший прирост случаев АГ без других компонентов МС имеет место после 50 лет. Наиболее часто АГ сочетается с ИМТ и НТГ и с возрастом частота этого сочетания увеличивается. Следует отметить, что в наиболее молодой группе (20-29 лет) не встречаются сочетания НТГ с ГХ и АГ, а также НТГ с ИМТ и ГХ. Не отмечается каких-либо связей между

возрастом и сочетаниями ГХ с АГ, ИМТ и НТГ. Сочетание всех 4 изучаемых ФР (МС) с возрастом увеличивается, однако наиболее выраженный и статистически значимый прирост частоты этого вида сочетания ФР имеет место после 40 лет и продолжается до 60 лет. Таким образом, из приведенных сведений следует, что в целом между возрастом и наличием ФР, их количеством и сочетаниями имеется определённая связь.

Четвёртая глава диссертации «Состояние показателей гемостаза при метаболическом синдроме».

Результаты позволили установить, что количество тромбоцитов в крови находилось в пределах нормальных значений ($244,0 \pm 8,14 \times 10^9/\text{л}$). Однако, исследование функции тромбоцитов показало отклонение значений по сравнению с контрольной группой. В частности, по сравнению с контрольной группой адгезия тромбоцитов оказалась достоверно повышенной в 2,37 раз ($p < 0,001$), агрегация тромбоцитов индуцированная АДФ высокой (1 ммоль) и малой (0,5 ммоль) концентрацией в 1,8 ($p < 0,01$) и 1,76 ($p < 0,01$) раз (рисунок 3), что непосредственно было связано с повышением вязкости крови за счет увеличения уровня глюкозы и общего уровня холестерина у больных МС.

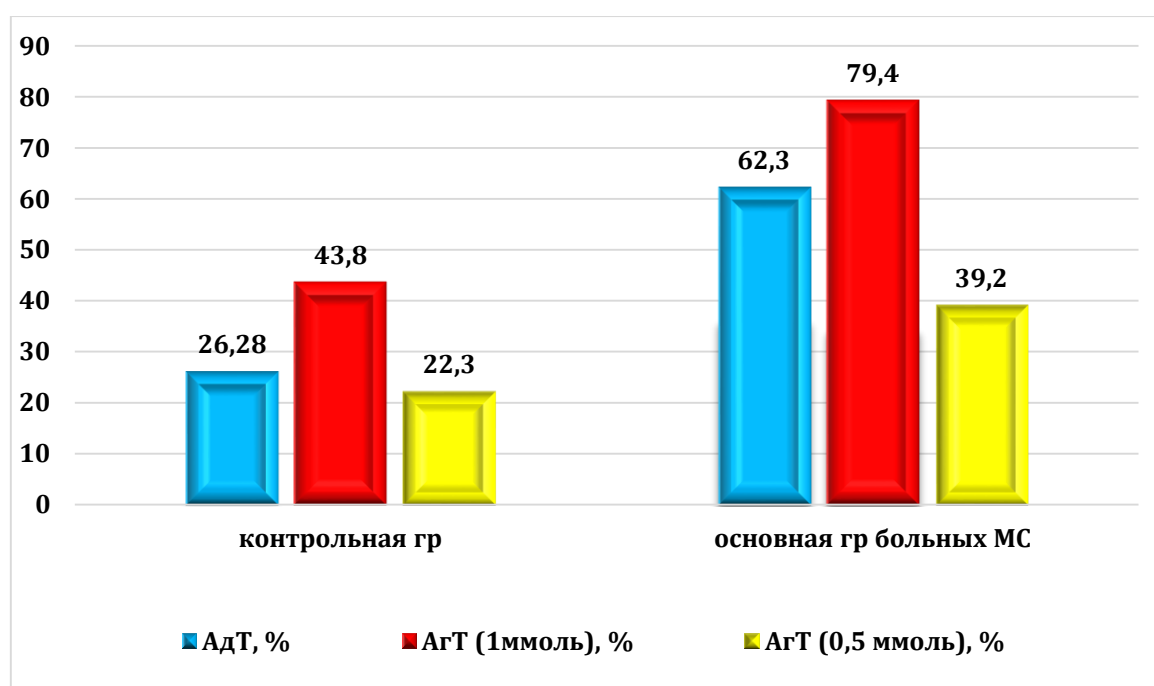


Рис. 3. Показатели адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов в группах больных и контроля.

Причём, эти изменения были ассоциированы с достоверным повышением уровня тромбоксана А2 в группе больных в 2,69 раза ($p < 0,001$), значимым укорочением уровня ВСК в 3,3 раза ($p < 0,001$). При этом, АЧТВ ($20,0 \pm 1,4$ сек) мало отличался от значений в контроле ($27,18 \pm 2,8$ сек), а МНО ($0,89 \pm 0,01$ против $1,01 \pm 0,01$), почти не отличался. Однако, тромбиновое время у больных МС было укорочено в 1,34 раза, а ПТИ и фибриноген были увеличены в 1,3 раза и 1,6 раз (рисунок 4).

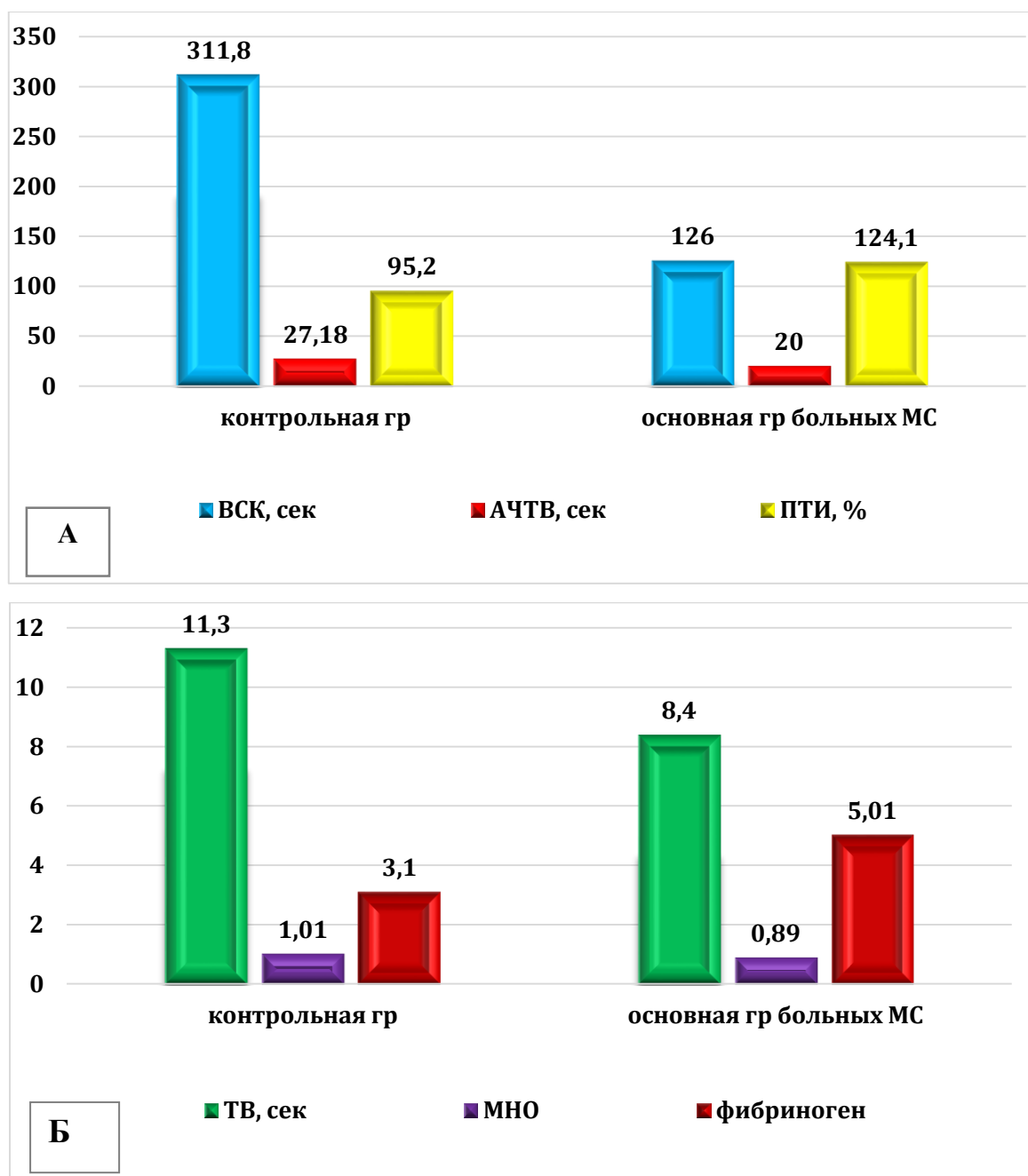


Рис. 4. А и Б Различия в показателях гемостаза в исследованных группах.

Для адекватной оценки степени сердечно-сосудистого риска, наряду с выявлением факторов риска, следует изучать их взаимосвязанность. Поэтому, с целью оценки связи между состоянием гемостазиограммы и основными компонентами метаболического синдрома был проведен анализ корреляционной связи между этими показателями.

Оказалось, что состояние гемостаза имеет определённые связи с основными компонентами МС (таблица 1). Из представленных данных следует, что практически все показатели гемостаза имеют достоверную связь с уровнями артериального давления. При этом, МНО и АЧТВ отрицательно связаны с уровнями артериального давления. Следует также отметить и то,

что между уровнями САД с одной стороны и АЧТВ, и ПТИ – с другой, статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 1.

Коэффициенты корреляции между уровнями артериального давления и показателями гемостазиограммы.

Показатель	Тромбок сан	Тромбоциты	МНО	АЧТВ	Фибриноген	ПТИ	Тромбиновое время
САД	0,45*	0,31*	- 0,26*	- 0,10	0,27*	0,19	0,25*
ДАД	0,64*	0,37*	- 0,31*	- 0,20*	0,35*	0,32*	0,32*

При этом, выраженные и достоверные положительные корреляционные связи выявлены в отношении Тромбоксана с уровнями АД. Достаточно высокие и достоверные связи установлены также и в отношении количества тромбоцитов с САД и в большей степени с ДАД. Изучение корреляционных связей индекса массы тела и липидов с показателями гемостазиограммы также показало наличие связи между ними (таблица 2). При этом, корреляционные связи оказались наиболее выражены в отношении тромбоксана и количества тромбоцитов.

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции между уровнями индекса Кетле, липидов и показателями гемостазиограммы.

	Тромбоксан	Тромбоциты	МНО	АЧТВ	Фибриноген	ПТИ	Тромбиновое время
Индекс Кетле	0,66*	0,45*	- 0,28*	- 0,26*	0,39*	0,31*	0,35*
ХС	0,21*	0,18	- 0,11	- 0,14	0,24	0,20*	0,21
ТГ	0,43*	0,22*	- 0,34*	-0,45*	0,39	0,25*	0,36*
β-лип	0,47	0,29*	- 0,35*	- 0,52*	0,43*	0,33*	0,40*

Не выявлено достоверных связей уровня холестерина с количеством тромбоцитов, МНО, АЧТВ, фибриногеном и тромбиновым временем. Отрицательные корреляционные связи выявлены в отношении МНО и АЧТВ.

Далее изучены корреляционные связи уровней гликемии с показателями гемостаза (таблица 3). Оказалось, что наибольшие и достоверные корреляционные связи уровня гликемии имеют место в отношении Тромбоксана и количества тромбоцитов.

Таблица 3.

Коэффициенты корреляции между средними уровнями гликемии и показателями гемостаза.

Показатель гликемии	Тромбок сан	Тромбоциты	МНО	АЧТВ	Фибриноген	ПТИ	Тромбиновое время
Натошак	0,27*	0,23*	- 0,22*	- 0,17	0,21	0,18*	0,19
Через 1 час	0,23	0,15	- 0,29*	- 0,11	0,16	0,16	0,15
Через 2 часа	0,35*	0,38*	- 0,47*	- 0,25*	0,34*	0,33*	0,39*

Причём, не выявлено статистически значимых связей гликемии через один час после нагрузки глюкозой с показателями гемостаза. Исключение составляет достаточно сильная и отрицательная корреляционная связь с показателями гликемии.

В работе предпринята попытка сопоставить средние уровни гликемии с грациями гликозилированного гемоглобина (таблица 4).

Таблица 4.

Уровни гликемии (в ммоль/л) при различных грациях гликозилированного гемоглобина у больных МС при нормальной гемостазиограмме

Уровень HbA1	Натошак	Через один час	Через два часа
HbA1c ≤5,6%	4,5 ммоль/л	6,4 ммоль/л	4,5 ммоль/л
HbA1c от 5,7 до 6,4%	4,7 ммоль/л	8,9 ммоль/л	6,7 ммоль/л
СД HbA1c ≥6,5%	6,6 ммоль/л	13,6 ммоль/л	9,1 ммоль/л

Согласно полученным данным, показатели гликемии в целом соответствуют уровню риска граций гликозилированного гемоглобина. Но, следует отметить, что в данной таблице приведены сведения при нормальной гемостазиограмме. Для изучения роли нарушенного гемостаза эти показатели были проанализированы у лиц с нарушенной гемостазиограммой (таблица 5)

Таблица 5.

Уровни гликемии (в ммоль/л) при различных грациях гликозилированного гемоглобина у больных МС при нарушенной гемостазиограмме

Уровень HbA1	Натошак	Через 1 час	Через 2 часа
HbA1c ≤5,6%	5,2 ммоль/л	7,3 ммоль/л	5,9 ммоль/л
HbA1c от 5,7 до 6,4%	5,8 ммоль/л	10,1 ммоль/л	7,4 ммоль/л
СД HbA1c ≥6,5%	7,7 ммоль/л	15,8 ммоль/л	10,9 ммоль/л

Согласно полученным данным, в условиях нарушения гемостаза все изучаемые показатели превышали аналогичные показатели по сравнению с группой без нарушения гемостаза.

Далее рассмотрены уровни индекса НОМА при различных градациях гликемии у больных МС (таблица 6).

Таблица 6.

Уровни индекса НОМА при различных категориях гипергликемии у больных МС при нормальной гемостазиограмме

МС	Уровни индекса НОМА-IR при различных категориях гипергликемии		
	Гипергликемия натошак	Гипергликемия через один час	Гипергликемия через два часа
Есть МС	4,3 ед. *	5,7 ед. *	6,2 ед. *
Нет МС	2,0 ед.	3,8 ед.	3,3 ед.

Как можно судить из полученных данных, у больных МС степень инсулинорезистентности связана с категорией гипергликемии. Наименьшие показатели Индекса НОМА имеют место при гипергликемии натошак, а наибольшие наблюдаются у лиц с патологией вагоинсулярной фазы гликемической кривой.

Для выяснения вопроса о роли нарушений гемостаза в уровне инсулинорезистентности проанализировали вышеуказанные показатели среди лиц с нарушенной гемостазиограммой (таблица 7). Согласно полученным данным, у лиц с нарушенными показателями гемостазиограммы имеет место более выраженная степень инсулинорезистентности, чем при нормальном гемостазе. При этом, следует отметить, то нарушения гемостаза оказывают статистически значимое влияние на повышение уровня инсулинорезистентности.

Таблица 7.

Уровни индекса НОМА при различных категориях гипергликемии у больных МС при нарушенной гемостазиограмме

МС	Уровни индекса НОМА-IR при различных категориях гипергликемии		
	Гипергликемия натошак	Гипергликемия через один час	Гипергликемия через два часа
Есть МС	5,2 ед. *	6,9 ед. *	8,5 ед. *
Нет МС	2,4 ед.	4,1 ед.	4,6 ед.

Учитывая тот факт, что инсулинорезистентность влияет на все виды обмена, предполагалось, что применение метформина способно повлиять и на показатели гемостаза. В связи с этим, была рассмотрена динамика показателей гемостаза у больных с МС без включения (подгруппа А) и с

включением метформина в традиционную терапию (подгруппа Б). При анализе показателей гемостаза МС, были выявлены изменения, характеризовавшиеся снижением активности системы гемостаза (рисунок 5).

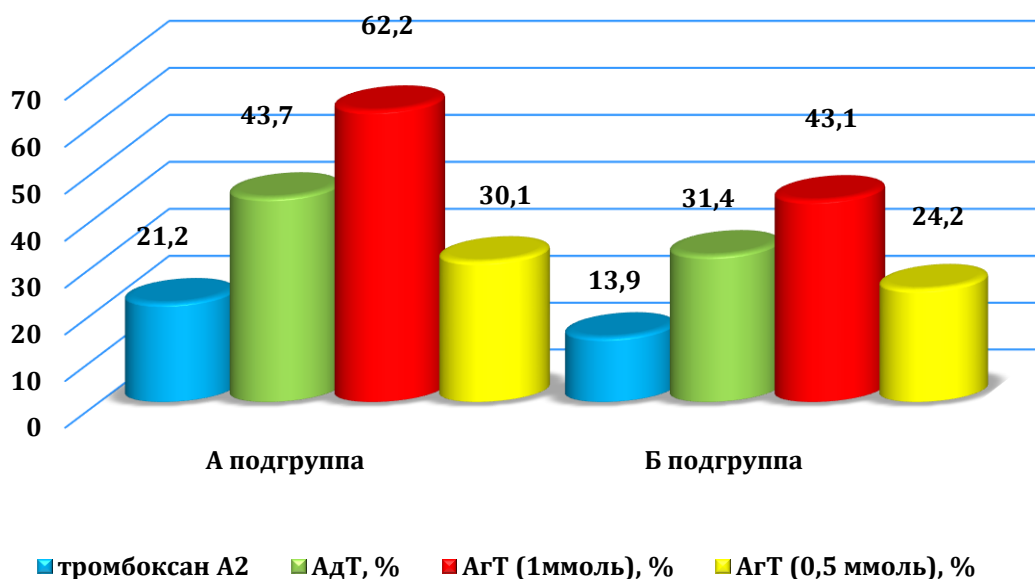


Рис. 5. Динамика показателей гемостаза после лечения у больных МС

Однако, максимальная положительная динамика показателей гемостаза регистрировалась в Б подгруппе. В частности, по сравнению с уровнем в А подгруппе зарегистрировано снижение адгезии тромбоцитов в 1,4 раза, агрегации тромбоцитов в 1,44 и 1,2 раза, соответственно концентрациям АДФ; тромбоксана А2 в 1,5 раз; ВСК в 1,7 раз; ПТИ в 1,13 раз и количества фибриногена в 1,3 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения метформина у больных МС с признаками гиперкоагуляции крови. О необходимости применения антиагрегантов и антикоагулянтов в лечении состояний гиперкоагуляции известно давно. Вместе с тем, представляет интерес вопрос о дифференцированном подходе к диагностике, профилактике и лечению гиперкоагуляции у больных с МС.

В пятой главе диссертации «**Выявление степени риска метаболического синдрома при нарушениях системы гемостаза**» приведены материалы, указывающие на роль изученных показателей гемостаза в увеличении сердечно-сосудистого риска (СС риска). В данном исследовании в качестве модели СС риска изучалась ИБС. Показано, что у больных с МС случаи ИБС встречаются в 5,7 раз чаще при нарушенной, чем при нормальной гемостазиограмме. При этом установлено, что ИБС встречается чаще не только при полном МС. У лиц с неполным МС, а также при наличии отдельных компонентов МС наличие нарушений гемостаза также увеличивает СС риск.

На основе анализа полученных данных была разработана математическая программа для ЭВМ, позволяющая выявлять степень риска

МС при нарушениях гемостаза. В программу вносятся данные по основным компонентам МС и изученным показателям гемостаза. Результатом работы программы является бальный показатель степени СС риска. Этот показатель включает до 30 баллов. По количеству баллов программа выделяет группы риска – низкий, средний, высокий и очень высокий.

Разработанная программа позволила разработать алгоритм действий врача в зависимости от группы риска. В частности, врачу предлагается, исходя из наличия полного или не полного МС, назначать биуганиды в дополнение к стандартной программе лечения нарушений гемостаза. Подробная схема работы программы и алгоритм действий приведены в диссертации. Разработанный алгоритм, в зависимости от наличия нарушений в системе гемостаза, может способствовать первичной и вторичной профилактике МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов проведенных исследований по диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD) на тему: **«Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при синдроме инсулинрезистентности»** сделаны следующие выводы:

1. Основные показатели гемостаза в определённой степени ассоциированы с основными компонентами метаболического синдрома. При этом, наиболее выраженные ассоциации имеют место в отношении агрегационной активности тромбоцитов, тромбоксаном В2 с одной стороны и содержанием общего ХС, ЛПНП и повышенным уровнем инсулина с другой.

2. Изучение показателей системы тромбоцитарного гемостаза выявило у больных МС определенные тенденции к гиперкоагуляции у основных обследованных больных, что проявилось сокращением адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов, активацией тромбксана В2 и повышением ПВ ($p < 0,05$).

3. Больным метаболическим синдромом, с целью оценки состояния гемостаза и назначения соответствующего лечения для профилактики тромботических осложнений, следует исследовать адгезивную и агрегационную активность тромбоцитов.

4. Разработанная цифровая программа по оценке риска МС, в которой учтены ассоциативные связи показателей гемостаза и основных компонентов синдрома инсулинрезистентности, а также принципы формирования групп повышенного риска, при условии её внедрения в практическое здравоохранение может дать существенный экономический результат.

5. Внедрение результатов настоящей работы в практику здравоохранения позволит снизить риск формирования сердечно сосудистых заболеваний и связанной с ними повышенной смертности населения, а также получить медико-социальный эффект.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

ISMATOVA MEHRINISO NASRIDINOVNA

**STATE OF PLATELET HEMOSTASIS IN INSULIN RESISTANCE
SYNDROME**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology
14.00.05 – Internal diseases**

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.4.PhD/Tib442.

Doctoral dissertation was carried out at the Bukhara State medical Institute.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific advisers:

Makhmudova Aziza Djumanovna
Doctor of Medical Sciences

Kayumov Ulugbek Karimovich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Suleymanova Dilora Nagalovna
Doctor of medical sciences, professor

Rustamova Mamlakat Tulabaevna
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Andijan state medical Institute

The defence of the dissertation will be held on «22» desember 2020, at 14⁰⁰ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: ta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. 730). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «10» desember 2020.
(Registry record No. _____ dated «10» desember 2020)



A.G. Gadaev
Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, docent

S.A. Babadjanova
Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research work: To improve approaches to its early diagnosis and treatment based on determining the risk factors for the development of metabolic syndrome and studying the state of the hemostatic system.

The object of the scientific research was 456 patients with metabolic syndrome aged 20-60 years, among which 90 were observed in the Department of cardiology of the Bukhara regional multidisciplinary medical center, and 366 in the Tashkent Institute of advanced training. The control group consisted of 60 individuals.

The scientific novelty of the research work is:

the state of indicators of the hemostatic system and the biologically active platelet regulator Thromboxane A₂ was evaluated, the effect of thromboxane on platelet activity was determined; it was found that an increase in the adhesive-aggregation function of platelets and thromboxane A₂ in MS leads to increased blood coagulation;

the state of indicators of the hemostatic system and risk factors in patients with insulin resistance syndrome has been proven;

Improved implementation of target stages of early diagnosis and prevention of hemostatic disorders in patients with insulin resistance syndrome in primary and inpatient settings;

the prognosis of the risk of hemostatic disorders and thromboembolic complications in patients with insulin resistance syndrome using mobile programs is justified.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained to study and determine the comparative significance of hemostatic disorders in different categories of the main components of the metabolic syndrome:

Approved guidelines "Method of normalization of platelet hemostasis in metabolic syndrome" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d /317 of December 27, 2019). These guidelines allow to increase the accuracy of assessing the risk of metabolic syndrome. This, in turn, makes it possible to carry out timely medical and preventive measures in patients with MS.

"Evaluation of the hemostatic system in metabolic syndrome" (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d /317 of December 27, 2019). These recommendations allowed us to assess the role of the hemostatic system in the severity of MS. Timely assessment of the state of hemostasis indicators can reduce the risk of developing various complications and the level of disability among the population.

The scientific results of this study are implemented in medical practice, including in the clinical practice of the Bukhara regional Multidisciplinary Medical Center; Kagan City Medical Association; city family polyclinic No. 3 of the city of Bukhara (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 6, 2020 for No. 8n-z/147). The implementation of the obtained results in practice allowed to increase the accuracy of diagnostic methods, reduce the duration of treatment, and reduce the number of thrombotic complications.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions and a list of used literature. The volume of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ismatova M.N., Sushinsky V.E., Nuritdinov S h.F., Kalandarova U.A. Some indicators of the platelet hemostasis in individuals with different attitudes to their health // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2020. - №3 (3) – P. 33-36 (14.00.00, №16).

2. Махмудова А.Д., Исмадова М.Н., Сабиров И.С., Каюмов У.К. Некоторые показатели тромбоцитарного звена гемостаза при нарушении различных фаз гликемической кривой // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2020. - №3 (3) – С. 88-92 (14.00.00, №16).

3. Каюмов У.К., Исмадова М.Н., Зиямухамедова М.М., Саипова М.Л. Оценка сопряжённости протромбинового индекса с основными показателями гликемии // Новый день в медицине. - Ташкент, 2020. - №3. – С. 552-556 (14.00.00, №22).

4. Ismatova M.N., Shadjanova N.S. The state of thrombocytic link of gemostasis in case of insulin resistance syndrome. // ACADEMICIA An internasional Multidisciplinary Research Journal. Vol 10.Issue 5 May 2020. P. 1795-1798. (impact factor 7.13).

II бўлим (II часть; II part)

5. Каюмов У.К., Исмадова М.Н., Ибадова М.У., Саипова М.Л. «Оценка системы гемостаза при метаболическом синдроме». Методические рекомендации (утверждены в Министерстве здравоохранения РУз. № 8н-р/556 от 3 декабря 2019 г.).

6. Каюмов У.К., Исмадова М.Н. «Способ нормализации тромбоцитарного звена гемостаза при метаболическом синдроме». Методические рекомендации (утверждены в Министерстве здравоохранения РУз. № 8н-р/541 от 27 ноября 2019 г.).

7. Каюмов У.К., Исмадова М.Н., Носирова М.Ш., Шаджанова Н.С. «Программа для нормализации тромбоцитарного звена гемостаза у больных метаболическим синдромом». Программа для ЭВМ. №DГУ 07332. Зарегистрирована в государственном реестре программ для ЭВМ РУз. 09.12.2019г.

8. Исмадова М.Н., Каюмов Н., Ибадова М.У. Определение групп риска при МС с учётом анамнеза, функционального состояния почек и гемостаза // Электронная научная конференция «Метаболический синдром в различных областях медицины». 14 января 2019. URL: <http://econf.rae.ru/article/11570>

9. Хатамова Д.Т., Исмадова М.Н., Каюмов Н., Ибадова М.У. Отношение больных с метаболическим синдромом к врачебным рекомендациям // Электронная научная конференция «Метаболический синдром в различных областях медицины». 14 января 2019. URL: <http://econf.rae.ru/article/11566>.

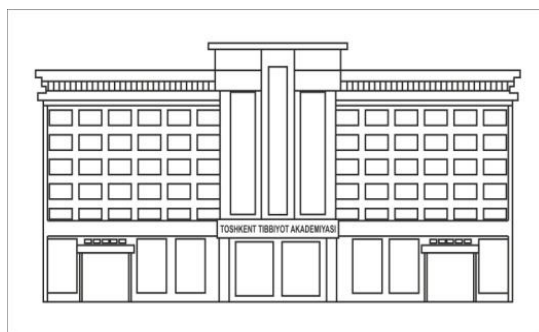
10. Махмудова А.Д., Исматова М.Н., Ибадова М.У. Состояние гемостаза при метаболическом синдроме //Узбекско-российский научно-практический семинар и мастер-классы «Внедрение инновационных технологий в медицинскую практику» Ташкент, 2019 год, 20-21 декабря, стр.39-40.

11. Махмудова А.Д., Исматова М.Н. Патогенетическая зависимость некоторых конечных точек от нарушения гемостаза при метаболическом синдроме // Узбекско-российский научно-практический семинар и мастер-классы «Внедрение инновационных технологий в медицинскую практику» Ташкент, 2019 год, 20-21 декабря, стр.41-42.

12. Makhmudova A.J., Ismatova M.N. Disorders in the hemostatic system in various categories of hyperglycemia // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма проблемы и решения» 5 апреля 2019г, Ташкент, стр.160-161

13. Ismatova M.N. Metabolic syndrome as a risk factor for disorders in the hemostatic system // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма проблемы и решения» 5 апреля 2019г, Ташкент, стр.161-162

Автореферат «_____» журналі
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2020 года
Объем – 2,25 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0СИГ-2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru