

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

Қўлёзма ҳуқуқида:

УДК: 616-005.1-08-008:612.349.8

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)
илмий даражаси олиш учун ёзилган
ДИССЕРТАЦИЯ**

Илмий раҳбарлар:

тиббиёт фанлари доктори,
Махмудова Азиза Джумановна

Тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Каюмов Улуғбек Каримович

Тошкент-2020

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	4
КИРИШ.....	6
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. ГЕМОСТАЗ БОШҚАРИЛИШИДА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР ВА ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ БОШҚА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ.....	15
§1.1.Метаболик синдром тарқалиши ва аҳамияти	15
§1.2.Гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва уларни касалликлар ривожланишидаги роли.....	25
§1.3.Метаболик синдром ва гемостаз бузилишларини ўзаро патогенетик алоқалари.....	30
II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ	38
§2.1.Тадқиқот материалларининг умумий тавсифи.....	38
§2.2.Тадқиқот усуллари.....	42
III БОБ. МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ АСОСИЙ ТАРКИБИЙ ҚИСМЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ ДИНАМИКАСИНИ ЎРГАНИШ.....	47
§3.1.Метаболик синдром таркибий қисмлари ва хавф омилларининг тарқалиши.....	47
IV БОБ. ГЕМОСТАЗ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ АСОСИДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ХАВФ ДАРАЖАЛАРИНИ АНИҚЛАШ АЛГОРИТМИ.....	55
§4.1. Метаболик синдром мавжуд беморларда гемостаз кўрсаткичлари ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари.....	55
§4.2. Метаболик синдром мавжуд беморларни даволашдан кейин динамикада гемостаз курсаткичларидаги узгаришлар.	70

§4.2. Метаболик синдромда гемостаз тизимидаги узгаришларни эрта ташхислаш ва олдини олиш алгоритми.	75
ХОТИМА.....	79
ХУЛОСАЛАР.....	88
Фойдаланилган адабиётлар.....	90

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

АГ	– артериал гипертензия
АҚБ	– артериал қон босим
ЮЗЛП	– юқори зичликдаги липопротеидлар
ҚД	– қандли диабет
ТВИ	– тана вазни индекси
МС	– метаболик синдром
БА	– бел айланаси
ЖФ	– жисмоний фаоллик
IDF	– халқаро диабетик федерация
ДАҚБ	– диастолик артериал қон босими
ЖССТ	– Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ЭДЖФ	– эркин даврдаги жисмоний фаоллик
ИСАГ	– изоляцияланган систолик артериал гипертензия
Ngp-3	– нейрогенин -3
НОМА-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
ҚИВ	– қон ивиш вақти
IR	– инсулинрезистентлик
НИК	– ноинфекцион касалликлар
НЯҚП	– ностероид яллиғланишга қарши препаратлар
GLUT-4	– ГЛЮТ-4 –глюкоза транспортёри-4 тур инсулинга мойил оқсил
ПЗЛП	– паст зичликдаги липопротеидлар
УХ	– умумий холестерин
ТГ	– триглицеридлар
ЭЧТ	– эритроцитларнинг чўкиш тезлиги
САҚБ	– систолик артериал қон босим
С-РО	– С-реактив оқсил
ТВИ	– тана вазни индекси

ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЮҚТК	– юрак-қон томир касалликлари
ЮҚТХ	– юрак-қон томир хавфи
ЮИК	– юрак ишемик касаллиги
ЮҚТТ	– юрак-қон томир тизими
ҲС	– ҳаёт сифати
ГТБ	– глюкозага толерантликнинг бузилиши
ГТТ	– глюкоза толерантлик тести
НбА1с	– гликолизирланган гемоглобин
ГХ	– гиперхолестеринемия
ПТИ	– протромбин индекси
ПТВ	– протромбин вақти
ҲО	– ҳавф омили
АЁЖК	– алкоғолли жигар ёғли касаллиги
ҚИВ	– қон ивиш вақти
АдТ	– тромбоцитлар адгезияси
АгТ	– тромбоцитлар агрегацияси
ТВ	– тромбин вақти
КИ	– Кетле индекси
β-ЛИП	– бетта липопротеидлар
Г β-ЛИП	– гипербетталипоротеидемия
ГТГ	–гипертриглицеридемия

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси 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 бетта-ҳужайралар 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 келтиради...»². Халқаро тадқиқотчилар маълумотларига кўра, «...инсулинрезистентликнинг ривожланиши метаболик синдромга, алкогольсиз ёғли жигар касаллигига (АЁЖК) ва қандли диабет(ҚД) 2 турига олиб келиши мумкин...»³.

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.

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 Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Nutr Metab Insights. 2019;12

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.

Мамалакатимизда 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...»⁴ долзарб аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилиш тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

⁴ 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.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI."Тиббиёт ва фармакология" йўналиши 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. (39. 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 ўлимини шакллантиришга таъсир кўрсатадиган алоҳида хусусиятлари ҳақида етарли маълумотлар йук. Шунинг учун, гемостаз хавфини ва прогнозини баҳолаш зарурлигига асосланиб, МС нинг асосий таркибий қисмларининг таъсири бўйича тадқиқотлар ўтказиш керак.

Ўзбекистонда МС бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Аҳоли ўртасида метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари (Қаюмов 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 (Исмаилов К. Ю., 2003) исботланган. 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 омили сифатида МС нинг муҳим роли кўрсатилган. Подагранинг клиник кечишида инсулинрезистентликнинг ўрни аниқланган. (Абдуҳақимова Н. А., 2011). МС симпатоадренал тизимни фаоллаштириш орқали юрак-қон 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 йуқ. Юқорида баён этилганларни ҳисобга олиб, республика шароитида МС мавжуд беморларда гемостаз бузилиши хавф омилларини баҳолаш ва юрак-кон 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;

инсулинрезистенлик синдроми мавжуд беморларда гиперкоагуляция синдроми ривожланишида томир тромбоцитар 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 зардобини олинган.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

метаболик синдромда тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация фаоллигининг кучайиши ва тромбоксан В2 миқдорининг ошиши, гиперкоагуляцияга 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 қисмларлари (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 терапияни 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 ишлаб чиқилган.

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 шундан иборатки, 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 шундаки, 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 усулларини 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" бўйича 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" (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги 8н-д/317-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гемостаз тизими ҳолатини баҳолаш турли хил асоратларни 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 шошинч 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 натижаларнинг амалиётга жорий этилиши метаболик синдромга аниқ ташхис қўйиш усулларини такомиллаштириш, даво муддатларини қисқартириш ва тромбоемболик асоратларни камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан, 2 та халқаро ва 6 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, 2 та республика ва 2 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари, 2 асосий

тадқиқотлар ёритилган боб, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 109 бетни ташкил этган.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. ГЕМОСТАЗ БОШҚАРИЛИШИДА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР ВА ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТЛИКНИНГ БОШҚА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ.

§ 1.1. Метаболик синдромнинг тарқалиши ва аҳамияти.

Юқумли касалликларни тобора камайиб бориши, нафақат ривожланган, балки ривожланаётган мамлакатларда ҳам юқумли бўлмаган касалликлар билан касалланиш ва ўлимнинг асосий сабаби бўлмоқда. [12; 41-45-б; 16]. Улар орасида метаболик синдром бутун дунёда инсоният соғлигига хавф солувчи асосий омиллардан бири бўлиб қолмоқда. Ушбу синдром адабиётларда, шунингдек X синдроми, инсулинрезистентлик ва бошқа қатор атамалар билан ҳам келтирилган. Шу ўринда метаболик синдром ягона касаллик эмас, балки юрак-қон томир хасталиklarининг хавф омилларини ўз ичига қамраб олган мажмуадан иборат бўлиб, турли тиббиёт муассасалар томонидан турлича талқин қилинишини эса тутмоқ лозим. [2; 39-б.].

МС ташхислашда қуйидаги учта таснифдан фойдаланилади. [1]:

I. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти тавсия этган тасниф. (1999):

а) Қуйидаги икки ва ундан ортиқ белгилар билан бир қаторда, инсулинрезистентлик ёки наҳорда қонда глюкоза миқдори $>6,1$ ммоль/л (110 мг/дл), 2 соатдан сўнг глюкоза $>7,8$ ммоль (140 мг/дл) (албатта) бўлган ҳолларда:

б) Холестерин ЮЗЛП $<0,9$ ммоль/ л (35 мг/дл) эркакларда, $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) аёлларда;

в) Триглицеридлар $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);

г) Бел айланаси/кўрсаткичи $>0,9$ (эркакларда) ёки $>0,85$ (аёлларда) ёки ИМТ >30 кг/м²;

д) Артериал қон босими $>140/90$ мм рт. ст.

II. NCEP (Холестерин бўйича миллий ўқув режаси) АТР3 (2005):

Куйида келтирилган белгилардан уч ва ундан ортиғини мавжудлиги:

а) Қонда глюкоза миқдорини 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) бўлиши ёки қонда уни кўрсаткичларини оширувчи муоложалар қабул қилиш ;

б) ЮЗЛП <1,0 ммоль / л (40 мг/дл) эркакларда, <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) аёлларда ёки ЮЗЛП кўрсаткичи қонда кам бўлганда, унга қарши дори воситалари қабул қилиш;

в) Триглицеридлар қондаги кўрсаткичи >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ёки унга қарши дори воситалари қабул қилиш;

г) Бел айланаси >102 см (эркакларда) или >88 см (аёлларда);

д) Артериал қон босими >130/85 мм. симоб. уст. унга қарши дори воситалари қабул қилиш.

III. IDF (Халқаро Диабет Федерацияси) (2006):

а) Бел айланаси >94 см (эркакларда) ёки >80 см (аёлларда) Куйида келтирилган белгилардан уч ва ундан ортиғини мавжудлиги:

б) Қонда глюкоза миқдори 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) қандли диабет ташхиси аниқланган;

в) ЮЗЛП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) эркакларда , <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) аёлларда ёки ЮЗЛП кўрсаткичи паст бўлганда дорилар билан муоложа қабул қилиш ;

г) Қонда триглицеридлар кўрсаткичи >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ёки унга қарши дори воситалари қабул қилиш;;

д) Артериал қон босими >130/85 мм сим. уст. ёки унга қарши дори воситалари қабул қилиш.

Метаболик синдром билан касалланиш кўп ҳолларда, семизлик ва 2 тип қандли диабет билан (2 тип ҚД) бирга (метаболик синдром таркибий қисмларидан бири) келади. NHNES, маълумотларига кўра АҚШ 1988-2010 й. тана вазни индекси (ТВИ) ўртача ҳар йили эркак ва аёлларда 0,37% га, бел айланаси (БА) эркакларда 0,37% ва аёлларда 0,27% ошган. [23; 82-93-б.].

2017 йилда эълон қилинган, CDC маълумотларига кўра, 30,2 миллионга яқин 18 ва ундан катта ёшдагилар ёки АҚШ 12,2% катта ёшдаги аҳолиси 2-тип ҚД билан касалланганлар. Уларнинг тўртдан бири (23,8%) ўзларида касаллик мавжудлигини билмаганлар. Маълумки, 2-тип ҚД касаллиги ёш улғайган сари кўпроқ аниқланади, жумладан АҚШ 65 ва ундан катталар аҳолининг 25,2% ундан азият чекадилар. Диабет олди ҳолати ёки МС эса тахминан уч баробар кўп булиб, бу қайд этилган мамлакат катта ёшдаги аҳолисининг учдан бирини ташкил этади. [29; 994-1004-б.].

ҚД 2 типи билан касалланиш, маълум этник гуруҳлар орасида ҳам бирмунча фарқ қилади. Америкалик индейлар орасида кўпроқ (15%) Хитой миллатига мансуб бўлганларда камроқ (4,3%) учрайди. Жанубий Осиёлик америкаликлар орасида МС ва абдоминал семизликни кенг тарқалганлиги қайд этилади. [24;.3063-3065-б.]. Жахон Соғлиқни сақлаш ташкилоти мезонлари бўйича баҳолаганда Хитойда ортиқча тана вазни ва семизликнинг аниқланиши 1992-2002 йилларда 14,6% дан 21,8% кўпайган. Семизликни хитойликлар меъёр кўрсаткичлари билан баҳолаганда МС кўпайиши 20% ва 29% га тенг бўлади. Шахарларда яшовчилар орасида МС ўсиши 8% дан 10,6% гача бўлса, қишлоқларда истиқомат қилувчиларда 4,9% дан 5,3% оралиғида бўлди. Касаллик шу даражада кўпайиб борса, Хитойда 2017 йилга келиб, МС тарқалиши 15,5% етиши башорат қилинган эди. [25; 3-9-б.].

Сил касаллиги билан оғриган беморларда ҚД учраши алоҳида аҳамиятга эга. 2018 йил февралда эълон қилинган ва фаол сил касаллиги ташхиси қўйилган 2 291 571 беморларни текширишларига асосланган. Метанализ таҳлил улар орасида ҚД тарқалганлиги 15,3% га, алоҳида ҳолларда эса 20% га етиши қайд этилган. [87; 14-15-б.].

ҚД шаклланишида касб ҳам маълум аҳамиятга эга. Масалан Жанубий америкалик такси ҳайдовчилари орасида ҚД и МС учраши умумий аҳолига нисбатан икки баробар юқори. Шу билан бир қаторда уларда диабет олди

ҳолати ва қандли диабет тарқалиши мос равишда 17% ва 16% ни ташкил этган. [4с].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра ер юзининг 8,8% аҳолиси ҚД касаллигидан азият чекади. Шу билан бир қаторда унинг тарқалиши турли ҳудудларда, популяцияларда ва қатор омилларга боғлиқ ҳолда бир-биридан бирмунча фарқ қилади. [92;428-435-б.]. Хорижда ўтказилган популяцион текширишга кўра (2006), илгариги фикрдан фарқли ўлароқ Покистонда ҚД 2 тип ва диабет олди ҳолатлари сезиларли кўп тарқалганлигини тасдиқлади. [89;35-41-б.]. Текширилган 18 856 аҳоли орасида диабет олди ҳолатини тарқалганлиги 10,91% (95% ДИ дан 10,46 гача 11,36, n=2057), ҚД2 - 16,98% (95% ДИ дан 16,44 гача 17,51, n=3201) исботланди. Барча текширилганлар орасида гликозириланган гемоглобин 5,62%, янгидан текширилганлар эса - 8,56% га тенг бўлди. Бунда касаллик 51–60 ёшдагилар орасида энг кўп аниқланди. (26,03%, $p<0,001$), улар орасида маълумотсизлар (17,66%, $p<0,001$), III даражали семизлик аниқланганлар (35,09%, $p<0,001$), касалликга оилавий мойиллиги бўлганлар (31,29%, $p<0,001$) ва аёллар (17,80%, $p=0,009$) кўпроқ учради. Шу билан бирга, кўп омилли таҳлилда 2 тип ҚД ёш, ТВИ, марказий семизлик, оилавий анамнез, гипертония касаллиги билан бевосита мусбат боғлиқлик, борлигини бемор билим савияси билан боғлиқликни тескарилигини кўрсатди. 1027 кишида ўтказилган суммар статистик ҚД ташхислашда HbA1c сезувчалиги в 84,7% эканлигини кўрсатди. Натижада муаллифлар ҚД 2 типни олдини олиш ва даволаш буйича комплекс, шу жумладан скрининг ташхис мезонларини ишлаб чиқиш лозимлигини таъкидлаган. [89; 35-41-б.].

2015 йилда семизлик муаммосига бағишлаб жаҳоннинг 195 мамлакатада ўтказилган йирик текширишда планетамизнинг 712 миллион аҳолиси семизликга чалинганлиги аниқланди. Шундан 604 миллиони катта ёшдагилар, 108 миллиони болалар эди. [86; 999-1011-б.].

1980 йилдан бошлаб, жаҳонни кўпчилик мамлакатларида олиб борилган кузатувларга кўра (73) семизлик 2 мартага кўпайган, бошқа ҳолларда эса аксинча камайган. [21;531-543-б.]. Лекин шунини таъкидлаш лозимки, илгари семизлик фақат «бадавлат» инсонлар касаллиги деб ҳисобланса, ушбу кузатув кам таъминланган аҳоли қатламида ҳам кўп учраши аниқланди. Шу билан бир қаторда унинг болалар орасида ҳам кенг тарқалганлиги тасдиқланди. 25-29 ёш оралиғидаги ёшларда семизликни аниқланиши кўпайиб, кўпроқ кам таъминланган кишиларда қайд этилди. [20; 231-235-б.].

1980-2015 йилларда семизликни тўлқинсимон тарқалиши кузатилди. 1990 йилларда у бир мунча камайган бўлса, сўнгра сезиларли кўпайган. Умуман олганда қайд этилган йиллар орасида семизлик 3,5 мартага кўпайган. Шунингдек, таъкидлаш лозимки, ушбу муддатда семизлик билан боғлиқ ўлим ҳолатлари 1/3 марта ошган. [30; 74-78-б.].

1990- 2015 йиллар оралиғида ортиқча ТВИ билан боғлиқ ўлим ҳолатлари 28,3% ошган. Бунда семизлик ҳам 120 миллион кишининг умрига зомин бўлган. Бунда энг кўп ўлим ҳолатлари ТВИ билан боғлиқ. Дунёнинг энг камбағал мамлакатларидан бири Бангладешда қайд этилган. Шу ўринда бошқа томондан ёшга ва ўлим ҳолатига стандартлаштирилган ТВИ га боғлиқ ўлим ҳолатлари Туркияда мос равишда 37,2% ва 43,7% га камайган. [29; 994-1004-б.].

Шу ўринда семизлик МС синоними эмаслигини таъкидлаш лозим. Чунки соғлом метаболик ибораси ҳам мавжуд бўлиб, ушбу гуруҳга инсулинга бўлган сезувчанлик юқори бўлган, лекин гипертония, гиперлипидемия ва МС бошқа белгилари бўлмаган шахслар киритилган.

Қатор ўтказилган эпидемиологик кузатувларда тахмин қилинишича, соғлом метаболик семизлик аҳолининг семизлик аниқланадиган анчагина қисмини ташкил этади. [6]. CoLaus (2010), томонидан ўтказилган бир марказни тасодифан танлаган 6188 Кавказ ҳудудида яшаган ва экстенсив фенотипланган 35-70 ёшдаги Лозанда (Швейцария) истиқомат

килувчиларда ортикча тана вазни, семизлик тарқалиши мос равишда гипертония, гиперлипидемия, диабет ва микроальбуминурия 36,6%; 15,7%; 36,7%; 34,2%; 6,6% и 6,3% ташкил қилди. Бунда келтирилган барча параметрларнинг тарқалиши аёлларга нисбатан эркакларда кўпроқ учраган ва ёш ошган сари кўпайиб борган. Бундай ҳолат бошқа популяцион текширувларда ҳам тасдиқланган. [31; 961-975-б.].

IDF [32; 181-187-б.], Қандли диабет атласида келтирилишича метаболик соғлом семизлик тарқалиши 8,8% (415 млн.) 2015 йилда бўлиб, бу рақамлар 2040 йилга келиб, 10,4% (642 млн) етади.

Таъкидлаш лозимки, ҚД энг кўп тарқалиши Шимолий Америка ва Кариб денгизи ўзани мамлакатларида (11,5%) қайд этилган. Диабетга чалинган беморларнинг ярмидан кўпи Жанубий Шарқий Осиё ва Тинч океани ғарбий қисмида истиқомат қилишган ва Африка худудларида нисбатан камроқ тарқалган. Лекин илмий кузатувчиларнинг башоратларига кўра, келгуси 25 йилда ҚД юқори даражада тарқалиши Африкада, Сахара жанубида, Яқин Шарқда ва Шимолий Африкада (141% и 104% мос равишда) кузатилиши тахмин қилинмоқда. [55; 1262-1268-б.].

МС аҳоли орасида тарқалишини қайд этиш анча мураккаб ҳисобланади, чунки у ҚД нисбатан тахминан 3 марта кўпроқ учрайди ва олимларнинг баҳолашларига кўра, жаҳон аҳолисининг тўртдан бир қисмида ташкил этади. Бошқача қилиб айтганда, сайёрамизнинг миллиарддан ортик аҳолиси МС дан азият чекади. [64].

МС тарқалишини баҳолаш, аниқлаш учун фойдаланилган мезонлар билан узвий боғлиқ. Масалан Эрон (2008) йилда ўтказилган МС мезонлари бўйича АТР III фойдаланиб текширилганда, 34,7%, IDF бўйича эса - 37,4% АТР III/АНА/NHLBI мезонлари бўйича - 41,6% ташкил этди. [98; 10-19-б.]. Яқин Шарқ мамлакатларида, Тунисда IDF мезонлари бўйича 45,5% АТР III мезонлари бўйича 24,3% аниқланган. Шу билан бир қаторда, барча Яқин Шарқ мамлакатларида МС аёлларда, эркакларга нисбатан кўпроқ аниқланган. [132].

Қисқа муддатларда МС эпидемия тарзида ўсиши унинг наслий мойиллигини иккинчи даражали таркибий қисмга айлантурса ҳам, бугунги кунда семизлик ва МС билан боғлиқ генлар аниқланган. Metabochip (2012), томонидан ТВИ буйича 339 224 шахсда, ассоциация ва метанализ текширувида унга боғлиқ 97 локус аниқланган, улардан 56 янги бўлган. 97 локусда 2,7% ТВИ вариацияси тўғри келган, умумий вариациядан >20% ортиғи унга тегишли бўлган. [143]. Шунга қарамасдан, балки эпигенетика МС ривожланишида муҳим ўрин тутди деб ўйлаш мумкин. Чунки парентерал семизликни сперматозоид ёки ооцитларда ёки кўпроқ бачадон атрофида эпигенетик ўзгаришлар бўлганлар авлодида кузатилиши тўғрисида маълумотлар мавжуд. Бунда болада семизлик мавжуд бўлган лекин ҳомиладорликга қадар бариатрик жарроҳлик амалиёти ўтказган она ёки отадан туғилганда, жарроҳлик амалиёти ўтказилмаганларга нисбатан МС мойиллиги кам бўлади. [145; 113-б.].

Хорижда ўтказилган кузатувларда боланинг она қорнидаги озикланиши туғилгандан кейинги озикланиши билан катта бўлгандаги бўйи ҳамда МС ўртасида кучли боғлиқлик мавжудлиги кўрсатилган. 1944-1945 йилларда ҳомиладорликнинг биринчи иккинчи триместрида Голланд очлигини бошдан кечирган оналардан туғилган болаларнинг вазни меъёридан анча кам бўлган, лекин катта ёшга етганида уларда семизлик анча кўп кузатилган. Кам вазнда туғилган чақалоқларнинг бўйлари ўсиб, катта ёшга тўлганларидан кейин семизлик ва МС юзага келиши хавфи юқори бўлган. [22;1490-1497-б.]. Шунга ўхшаш ҳолат 1959–1961 йилларда юз берган очарчиликдан кейин Хитойда ҳам кузатилган. Эҳтимол бу ҳолат, метилирования ДНК импринтирланган гени IGF2 метилланиши ва гиперметилланиши сусайиши орқали юз берган. Семизлик лептин ва TNF билан боғлиқ гиперметилланган ген авлоди ҳисобланади ва бу оналарнинг етарли овқатланмаслиги ёки ортиқча овқат истеъмол қилиш, янги туғилган чақалоқларнинг специфик модификацияланган [22;1490-1497-б.]. овқатланиш моделларида кўрсатилган. Бу алоҳида аҳамиятга эга бўлиб,

ривожланаётган мамлакатларда МС нинг тарқалишини ушбу механизм билан тушунтириш мумкин. Энергия сарфлаш ва унинг мувозанатини сақлашда жисмоний фаоллик ҳамда жисмоний машқлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлган таркибий қисмлар ҳисобланади. Лекин уларнинг таъсири зудлик билан намоён бўлмайди. [33;96-106-б.]. Мунтазам сурункали жисмоний юклама ёки жисмоний фаолликни ошиши натижасида мушакларда структур ўзгаришлар кузатилади. Хусусан уларда тўқималарда митохондриялар сони, метаболик фойдали гормон ирисин ошади, натижада инсулинга мушак резистентлиги инверсияси ва жигар постпрандиал липогенези сусаяди. [34;1119-1120-б.]. Аммо NHANES маълумотларига кўра, АҚШ 1988 - 2010 йилларда ТВИ ортиқча бўлган катта ёшдаги шахсларда бўш вақтида жисмоний фаоллик йўқлиги кўрсатганлар сони аёлларда 19,1-51,7% гача эркекларда 11,4% -43,5% кўпайган. Ушбу тадқиқотда келтирилишича, ушбу давр мобайнида қабул қилинган ўртача калория ўзгармаган ва ТВИ ҳамда бел айланасининг кўпайиши бўш вақтда жисмоний фаоллик йўқлиги билан боғлиқ бўлган. [35; 1265-1275-б.].

CDC нинг касалликларни назорат қилиш ва профилактика маркази сўнгги маълумотларига кўра, 40,8% америкаликлар жисмоний фаол бўлмаган ҳолатда яшаганлар (хафтада ишда, транспортда, дам олганда ҳам) <10 дақиқадан ортиқроқ ўртача интенсив фаоллик лозим. Бундай ҳолат ривожланаётган мамлакатлар аҳолиси орасида нисбатан кам бўлса ҳам, аммо ғарбий яшаш тарзини, яъни автомобиллардан фойдаланишни кўпайиши, телевизор ёки турли ўйинлар кўриб узок муддат уйда булиш уларни тобора америка ҳаёт тарзига яқинлаштирмоқда. Кам ҳаракатли ҳаёт тарзи МС юзага келишига олиб келувчи асосий куч ҳисобланади. [48; 319-328-б.].

Олдинроқ ўтказилган катор текширувларда анъанавий Ўрта ер денгизи парҳезини ҚД ва МС олдини олишга фойдали эканлиги тасдиқланган. [73;1274-1279-б.]. Predimed (2013) йил кузатувларида кундалик таомга бир унция зайтун мойини қўшиш метастазлар юзага

келишини камайтириши ва гипертония кечишига ижобий таъсир этиши кўрсатилган. [80;294-307-б.]. Шунингдек айрим парҳез омиллари МС ривожланишини олдини олиши айтиб ўтилган. Улар орасида зарчива, лютеолин, кизил аччик калампир экстракти таркибидаги , долчин, зайтун мойи, розмарин ва бошқалар алоҳида кўрсатиб ўтилган. Ундан ташқари сўнгги йилларда ўтказилган тизимли таҳлилларда озиқли полимефенолларни нисбатан катта миқдори МС хусусиятларига ижобий таъсир қилиши қайд этилган, жумладан ловия гули, цитрус махсулотлари гесперидин, кверцетин липид алмашинувига ижобий таъсир қилиши, озгина какао қон босимини ва қондаги глюкоза миқдorigа ижобий таъсир қилиши ҳамда кўк чой эса ТВИ, бел айланаси камайишига, моддалар алмашинувини яхшилаши тўғрисида маълумотлар мавжуд. [82; 1023-1036-б.].

Таркибида капсаицин сақловчи озиқ-овқатларни истеъмол қилиш МС камайишишига сабаб бўлиши эпидемиологик кузатувларда кўрсатилган. У аччиқ калампир таркибида кўп миқдорда бўлиб, сичқонларда метаболик дисрегуляцияни пасайтириши, адинопектин ва унинг рецепторларини экспрессиясини кучайтириши орқали семизлик ва ҚД камайтириши кўрсатилган. [85; 792-800-б.].

I. Cimino et al. (2017) ҳаммуаллифлар кам калорияли, кам оқсилли ва кам углеводли, аммо эрталаб 4 кун давомида кетогенни имитация қилувчи кўп миқдорда ёғ сақловчи парҳез ошқозон ости безида бетта хужайралар ҳосил бўлишини кучайтиради ва сичқонларда T1D ҳамда T2D фенотипларини ўзгартиради. [34;1119-1120-б.]. Каламушларда берилган 4-кунлик оч қолдирадиган парҳез (ИГД), Sox17 и Pdx-1 Ngn3-поғонама-поғона экспрессиясини индуцирлайди ва инсулин ишлаб чиқарадиган хужайраларни ошқозон ости безини ривожланиш даврида кузатилишига ўхшаш ўзгаришлар боради. [34; 1119-1120-б.].

Liu ва ҳаммуаллифларнинг маълумотларида (2015) йилда, фолликулостимулловчи гормон (ФСГ) ёғ тўқимасини термоген парчалаб, организмда ўтириб қолишини камайтириши кузатилган. Муаллифлар

томонидан хос бўлмаган эйкозаноид липоксин А4 семизлик оқибатида чақирилган ёғли яллиғланишларни ва у билан боғлиқ бўлган жигар ва буйракдаги касалликларни ҳам сусайтириши қайд этилган. [86; 999-1011-б.].

МС олдини олишда анъанавий қўлланиладиган ва самарали дори метформин ҳисобланади. У антидиабетик дори моддаси ҳисобланса ҳам таъсир механизми ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган. [90;349-357-б.]. Аммо жисмоний машқларга ўхшаб таъсир қилиши, исботланмаган. МС ривожланишини сусайтирувчи кўпгина таркибида ўсимликлардан иборат функционал озукалар мавжуд. Розмарин дамламаси таркибидаги асосий биологик фаол модда карноз кислотаси ҳисобланиб, у ёғ кислота сақловчи бўлиб, сичқонларда овқатланиш билан боғлиқ бўлган семизликни ва МС камайтиради. [123;118-б.]. Хиндистонлик изланувчиларнинг 2014 йилда кўрсатишича, таомга 16 hafta давомида 3 грамм долчин кўшилганда Шимолий Хиндистон худудида МС барча таркибий қисмларининг ижобий ўзгаришига сабаб бўлган. МС билан курашишда яна бир муҳим ўсимлик Ашваганда ва Celastrol ҳисобланади. [70; 1-21-б.].

Кефир ва сутли асосдаги ичимликлар ғарб давлатидаги супер маркетлардан кенг жой олган. Уларнинг ижобий таъсирларидан бири метаболик синдром ривожланишининг кўпайиб, қолиши ҳисобланади. [99; 1215-1219-б.].

Юқорида баён этилган таҳлиллардан хулоса чиқариш мумкинки, МС мураккаб патофизиологик ҳолат ҳисобланади. Унинг ривожланишида истеъмол қилинадиган овқат калорияси билан йўқотилишидаги энергия, ўртасидаги мутаносиблик муҳим роль ўйнайди. Шунингдек, аҳолини генетик, эпигенетик таркиби, овқатнинг истеъмол қилинадиган сифати ва таркиби муҳим аҳамиятга эга.

МС тўсатдан юзага келган эмас, уни тез бартараф ва назорат қилиш мумкин эмас, лекин жамият истаги бўлса буни амалга ошириш имконияти мавжуд. МС хавфи тўғрисида аҳолини мунтазам таништириш муҳим ўрин тутди.

§ 1.2. Гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва уларни касалликлар ривожланишидаги роли.

МС ва 2 тип ҚД юрак қон-томир тизими касалликларининг асосий хавф омили ҳисобланади. МС қатор клиник метаболик ва патогенетик нуқтаи назардан ўзаро боғлиқ (инсулинга резистентлик, артериал гипертензия ва дислипидемия) ҳолатларни қамраб олади ва қон томирларни атеросклеротик зарарланиш хавфини оширади. МС ва 2 тип ҚД мавжуд беморларда фибриноген ва қон ивиш омиллари фаоллиги ҳамда фибриногеннинг ошиши оқибатида тромбоцитларнинг гиперагрегацияси ва гиперкоагуляцияси тромбоген хавфни кучайтиради. [28;33-89-б.]. Инсулинрезистентлик билан боғлиқ бўлган метаболик бузилишлар тромбоцитларнинг функционал фаоллигига сезиларли таъсир кўрсатади. [36]. Тромбоцитларнинг фаоллиги ошиши оқибатида миокард микроциркуляциясида микротромблар ҳосил бўлиши юрак етишмовчилиги кучайиб боришида муҳим роль ўйнайди. [27; 260-267-б.].

Адабиётлардаги маълумотларга кўра, 2 тип ҚД тромбоцитлар фаоллигининг ошиши қуйидаги қатор метаболик ўзгаришлар билан боғлиқ: тромбоцитлар агрегациясининг I фазаси қон плазмасида оксилларнинг сақланишининг ўзгариши билан боғлиқ, иккинчи фазаси полиморф ядроли гранулоцитлар билан боғлиқ. [105;132-135-б.]. Шунингдек, айрим кузатувларда 2 тип ҚД да тромбоцитларнинг ўртача ўлчами катталаниши кўрсатилган. Бошқа маълумотларга кўра, 2 тип ҚД ва соғлом шахсларда тромбоцитлар ўлчами ҳамда хажми бир-биридан фарқ қилмайди. [101;15-18-б.].

Эълон қилинган қатор илмий ишларда МС билан қондаги тромбоцитлар орасида боғлиқлик мавжудлиги исботланди. К. Kotani ва ҳаммуаллифлар 2007 йилда МС уч ёки ундан ортиқ таркибий қисми мавжуд бўлганда, улар икки ёки битта бўлганлар ёки умуман бўлмаганларга нисбатан қонда тромбоцитлар сони сезиларли кўплигини кўрсатишган. [78;

376-379-б.]. Мавжуд турли биосоциал омиллар (ёш, чекиш, спиртли ичимликларни суистеъмол қилиш ва жисмоний фаоллик) хужжатлаштирилган коррекциясидан кейин мавжуд МС таркибий қисмлари билан қондаги тромбоцитлар сони биоген кучли корреляцион боғлиқлик аниқланган. Шундай қилиб, тромбоцитоз қисман метаболик синдром мавжуд беморларда юрак қон-томир касалликлари хавфини тушунтиради. [78; 376-379-б; 79; 758-765-б.].

Тромбоцитлар ўлчамига асосланиб, шаклланган агрегациясида унинг спонтан юзага келиши соғломларга нисбатан МС аниқланган беморларда сезиларли юқорилигини тасдиқловчи, исботловчи маълумотлар мавжуд. Агрегатлар чизиғининг ўлчами ўртасида эгри чизиғининг ёруғлик ўтказиш хусусияти кўрсатишича МС алоҳида тромбоцитларнинг индуцирланган коллаген агрегацияси соғломларга нисбатан сезиларли юқори бўлган. [81; 195-199-б.].

Қатор олимлар ўз кузатувлари асосида 2 тип ҚДда тромбоцитларнинг сезувчанлиги унинг агрегация индукторлари, хусусан АДФ, тромбин ва коллаген таъсирида юз беради. [51; 1168-1174-б; 72; 13-15-б.]. Гликозирланган гемоглобин ва тромбоцитлар агрегацияси орасида АДФ ҳамда коллаген индуцирланган бевосита корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланган. [43; 3045-3060-б.]. Холестерин ва фосфолипидлар асосидаги ўзаро таъсир эмас, балки тромбоцитлар мембранасида гликозирланган оқсилларнинг кўпайиши унинг сезувчанлигини кескин камайтиради. [44; 707-709-б.]. Қандли диабетда тромбоцитларнинг гликозирланган оқсиллини кўпайиши унинг хужайра фаолиятини моделлаштиради. Хусусан кальмодулинни гликозирланиши азот оксиди (NO₃) фаоллашувини моделловчи таъсир кўрсатади ва азот оксиди (NO₃) синтезини камайишига олиб келади. [47; 1-17-б.].

Экспериментал текширишларда С-пептид *in vitro* тромб хосил бўлишини моделлаштириш кўрсатилган. [42; 711-715-б.]. Кузатувлар С-пептидни базал даражасини коллаген АДФ билан индуцирланган

тромбоцитлар агрегацияси тезлиги билан мусбат боғлиқлигини тасдиқлади. [50;654-662-б.]. Аниқланган ижобий корреляцион боғлиқлик меъеридан ортиқ С оксил билан тромбоцитлар агрегацияси орасида 2 тип ҚД ўзаро таъсири мавжуд дейишга асос бўлади. 2 тип ҚД, инсулинрезистентлик, гипергликемия ва ферментатив бўлмаган гликозириланган оксил тромбоцитларнинг агрегация индукторларига сезувчанликни оширувчи омиллар ҳисобланади. [53; 792-807-б.].

Айрим маълумотларда кўрсатилишича, гипергликемия тромбоцитлар агрегациясини кучайтиради, аксинча уни меъерига қайтиши ушбу жараённи сусайтиради. [54;415-445-б.]. Р. Gresele ва ҳаммуаллифларнинг (2010 й) фикрича, 2 тип ҚД га чалинган беморлар қонида глюкозани қиска муддатли кўтарилиши тезда тромбоцитлар фаоллигини фаоллаштиради. Бу олинган натижани тромбоцитларни коллаген билан ўзаро таъсири, тромбоцитлар фаоллашувининг маркери ҳисобланган 1-дегидро-ТХВ2 сийдик билан ажралиши кўпайиши билан ассоцияланган тромбоцитлар антиген экспрессиясини кўпайиши ҳам тасдиқлайди.[55;1262-1268-б.]. Глюкозанинг юқори концентрацияси осмотик механизмлар, хусусан С 9 изофермент пртеинкиназалар ва хужайра ичида кальцийни эндотелийси №3 гипогенетик фаоллаштиради. [75;1982-1988-б.].

NO молекуласи организмда юрак қон-томир, иммун ва асаб тизимини, универсал регулятори ҳисобланади. У эндотелиал, нерв, силлик, мушак хужайраларида ва тромбоцитларда синтезланади. Бинобарин NO тромбоцитлар фаоллигини ауторегуляциясини универсал регулятори ҳисобланади. У эндотелиал, нерв, силлик мушак хужайраларида ва тромбоцитларда синтезланади. Бинобарин NO тромбоцитлар фаоллигини ауторегуляциясини яхшилади. Шунингдек, пайвандланмаган нейтрал, электрон ҳисобланади. Бу молекула бошқаларга нисбатан (O_2 и CO_2) в организмдаги энг юқори диффуз коэффициентга эга ва хужайра мембраналари орқали эркин ўтади. [83;208-219-б.]. NO синтези NO3 орқали амалга ошади ва уч хил изофермент кўринишида мавжуд NOS, нейронал-

(nNOS, NOS-1), индуцибел (iNOS, NOS-2) ва эндотелиал (eNOS, NOS-3). [88]. Ферментлар L-аргининни L-цитруллинга ва NO га қадар беш электрон оксидланиш йўли билан катализлайди. Конститутив, шунингдек индуцибел NOS кўпчилиги ҳужайраларда экспрессияланади. Ундан ташқари, конститутив NOS нинг изоформаси ҳужайрада иккита сигнал йўлининг қисмлари ҳисобланади. [90; 349-357-б; 94; 1126-1167-б.].

iNOS ни NO физиологик синтезига қатнашишини очиб берувчи ва eNOS ҳамда nNOS қўшимча синтезига юқумли, аллергия ва аутоиммун касалликларда таъсир қилиши тўғрисида кўп сонли маълумотлар мавжуд. [96;893-900-б;100;2494-2498-б.]. iNOS фаоллашуви кўп сонли ҳимоя – адаптив реакцияларининг таркибий қисми ҳисобланади [108;101-104-б; 109; 397-404-б.]. Базал iNOS-катализлайди ва унинг NO томирлар тонусини бошқариши ҳамон мунозараларга сабаб бўлиб келмоқда. [120;1176-1189-б.]. Качонки, eNOS эндотелиоцитларнинг плазматик мембранасида экспрессиянинг ва кавеолин билан бирга жойлашиш фаоллиги жуда суст бўлади. [121;383-399-б.]. Аксарият ҳолларда семизликда юқори бўладиган озод синтетик ёғ кислоталари eNOS *in vitro* ингибирлайди. [124; 264-274-б; 125;4-7-б.]. Айрим текширув натижаларига кўра, тромбоцитларда eNOS фаоллиги соғломларга нисбатан қандли диабетга чалинган беморларда анча паст. [111;56-65-б.]. Биз ўрганган адабиётларда таъкидлашча, тромбоцитлар eNOS β 2-адренорецепторлар томонидан фаоллаштирилади. Бинобарин тромбоцитларда eNOSни фаоллашувига балки цАМФ кўпайиши ва протеинкиназа А (РКА) нинг фаоллашуви сабаб бўлади, цАМФ ва цГМФ булар орасидаги мустақам тизим боғлиқлик орқали намоён бўлади..[91;58-62-б.].

iNOS фаоллашиши NO юқори концентрацияда синтезланишига олиб келади, бу эса Т-ҳужайрали иммунитетни рағбатлантиради ва цитотоксик таъсир кўрсатади. iNOS макрофагларда, нейтрофилларда, кератиноцитларда, фибробластларда хондроцитларда, остеокластларда, нейронларда, астроцитларда, эпителиал ҳужайраларда (респиратор, ретинал,

пигмент, буйрак, каналчалар ва аденокарциноматларда), гепатоцитларда, ошқозон ости безининг β -хужайраларида, эндокалия и эндотелия хужайраларида, томир силлиқ мушаклари хужайраларида идентификацияланади. Фермент цАМФ (адреналин, глюкагон) синтезига таъсир қилувчи цитокинлар, яллигланишда бактериал антигенлар, шунингдек, ультрабинафша, озон, никотин кислотаси ва гормонлар, таъсирида фаоллашади. NOS нинг ушбу изошакли бошқа шакллардан фарқли ўлароқ, бир неча марта кўпроқ NO яратади ва жараён учун Ca^{2+} талаб этилмайди. [128;155-164-б.]. Қатор хорижий олимларнинг текширишларида моноцитлар томонидан базал NO ишлаб чиқарилиши МС мавжуд беморлардан ажратилган ва бу балки iNOS фаоллашуви сабабли юзага келган. [133; 978-992-б.].

NO эндотелиал ўсиш омили синтезини рағбатлантиради, аммо силлиқ мушак хужайралари пролиферациясини ва миграциясини сусайтиради, натижада неоинтималар ҳамда томирлар гипертрофиясини тўхтатади. Унинг паст концентрацияси апоптозни сусайтиради, юқориси эса апоптозни рағбатлантириб, хужайрадан ташқи матрикс синтезини камайтиради ва натижада томир деворининг меъёрий тузилиши сақланади. [138; 27-35-б.]. NO яллигланишига қарши ва антитромбоз хусусиятларга эга. [139; 327-358-б.]; [145;113-б.]. Соғлом кишиларда NOS ингибирланиши қон ивиш вақтини сезиларли кўпайтиради ва коагулограммани бошқа кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатади. [26; 816-823-б.].

NO бевосита темир билан таъсир оралиғида кўплаб, физиологик ва токсик самаралар кузатилади. Циклик гуанозинмонофосфат томирлар тонусини, иммун реакцияларни, нейронал медиацияни, тромбоцитлар агрегациясини, тромбоцитар-эндотелиал таъсирни ва турли типдаги мушак хужайраларни ва бошқа жараёнлар билан таъсирини бошқаради. [37; 475-480-б.]; [46; 99-б.].

Инсулинга резистентлик мавжуд бўлган инсулин билан рағбатлантирилган эндотелиал хужайралар ва силлиқ мушак хужайраларни NO ишлаб чиқарилиши камайиши кузатилади. [63;1451-1458-б.]. Диабетда тромбоцитларни адгезияси ва ўз-ўзини агрегацияси кучаяди. MC мавжуд беморларда тромбоцитларда NOS фаоллигининг ошиши тромбоцитлар гиперфаоллигини юзага келиши ва макро ҳамда микроангиопатияни ривожланишида ҳал қилувчи роль ўйнайди. Тромбоцитларда NO ишлаб чиқарилишини текшириш MC билан касалланганларнинг барча гуруҳида NO базал, ишлаб чиқарилиши соғлом донорларга нисбатан камайганлиги аниқланган. Ундан ташқари NO энг паст кўрсаткичлари декомпенсация босқичидаги ҚД га чалинган беморларда кузатилган.[69]. Шунингдек, NO-иштирокида тромбоцитларда цГМФ синтези билан қондаги глюкоза кўрсаткичи гликозириланган гемоглобин билан тесқари корреляция мавжуд. [64]. MC да NO хужайраларида базал ҳосил бўлиши пасайиши қатор омилларга боғлиқ. Глюкозани аутооксидланиши жараёнида гипергликемия мавжудлиги супероксид анион ҳосил бўлишига шароит яратади. [71;146-154-б.].

Тромбоцитларни функционал ва Ca^{2+} кальмодуланган боғлиқ конститутив NOS экспрессияси тўғрисида исботлар мавжуд. Гликозириланган кальмодулин асосий NO синтезининг камайтириши мумкин. Ундан ташқари метаболик бузилишлар мегакариоцитларда NO экспрессиясига таъсир кўрсатади ва тромбоцитлар фаоллигини камайтиради. [63;451-1458-б.]. Утказилган клиник ва экспериментал тадқиқотлар узоқ муддатли гипергликемия глюкозани полиол йўл билан метаболизмни фаоллашувига шароит яратади ва eNOS кофактил ҳисобланган NADP камайишига олиб келади. [64]. In vitro и in vivo текширишларни кўрсатишича паст зичликдаги липоротеидларни оксидланиши тромбоцитлардаги NO синтезини камайтиради ва унинг агрегацияси ҳамда A2 тромбоксан, серотонин ҳосил бўлишини рағбатлантиради. [65; 1939-1945-б.].

Эндотелиал дисфункция билан кечувчи инсулинрезистентлик синдроми ҳам эндотелиоцитларда NO ва (PGI₂) ишлаб чиқарилишини сусайтиради. [Dandona and Aljada, 2004]. NO ва PGI₂ тромбоцитларга таъсири кўрсатиб, синтезланадиган аденилат ҳамда гуанилатциклаза, орқали цАМФ ва цГМФ синтезланади. Аденилат ва гуанилатциклазалар мос равишда простациклин ва NO томонидан бошқарилади. [68]; [65; с. 1939-1945]. Фосфодиэстеразалар иштирокида цАМФ ва цГМФларнинг парчаланиши юз беради. [66]. Тромбоцитларнинг гиперфаоллиги аномал йўлга олиб келиши мумкин. Е.М. Idrisova ҳаммуаллифлар (2007й) диабетли ретинопатия мавжуд беморларда тромбоцитлардан аденилатциклаза сусайиши ва цГМФ камайиши аниқланган. [62;106-112-б.].

Адабиётлардаги маълумотларга кўра, диабет билан касалланган беморларнинг тромбоцитлари NO ва PGI₂ га сезувчанлиги паст бўлади. PGI₂ рецепторлари сони камаймайди ва бу дефект рецепторлар оқимидан пастга жойлашганлигидан далолат беради. [57; 210-215-б.].

Айрим изланувчилар цГМФ га боғлиқ фосфодиэстеразаларни юқори фаоллиги хақида кўрсатишган ва пировард оқибатда NO сезувчаликни сусайишига олиб келган. [142;78-85-б.]. eNOS га қарши замонавий ёндашувларда антителолардан фойдаланиб, инсон 135 кДа тромбоцитларида оксил борлиги тўғрисида тахмин қилинади. Лекин ҳозирга маълумотлар унинг eNOS оксиди эканлигини аниқ тасдиқламайди. [140;1517-1530-б.]. NOS ингибиторлари инсон тромбоцитлари фаоллигига умуман таъсир қилмайди ва ёввойи каламушларнинг асосий индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси билан. мРНК iNOS и eNOS орасида фарқ аниқланмаган. Одам тромбоцитларида стандарт усуллар ёрдамида аниқланишини алоҳида таъкидламоқ лозим. [144; 76-82-б.] Лекин замонавий технологиялардан фойдаланиш буни тўлиқ тасдиқламайди. Ушбу фактга асосланган айрим ҳолатларда тасдиқланишича, тромбоцитларнинг баъзи агонистлари эрувчи аденилатциклазаларга бевосита таъсир кўрсатади. [137;1387-1395-б.]. Тромбоцитларда NOS регуляцияси ҳозирги

вақтда мухокома этилаётган бўлса ҳам индуцирланган инсулин билан cGMP синтези камаяди ва 2 тип ҚД агонист индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси NOS ингибиторларига сезувчан эмас. [130; 2380-2384-б.].

Шундай қилиб, тромбоцитларнинг фаоллашуви МС юрак қон-томир асоратлари юзага келишида катта хавф туғдиради. [134; 3176-3180-б.]. ҚД тромбоцитлар фаолиятини бошқарувчи хужайра ичидаги сигнал тизимидаги ўзгаришлар билан ўзаро боғлиқ. NOS экспрессияси ва фаоллиги сабабли тромбоцитлар ўзгаришининг протромбин потенциалларини ўзгартиради. [129; 167-176-б.]. цГМФ орқали таъсир кўрсатувчи инсулинга боғлиқ NOS ва NO-ангтиагрегацион самарали нормал бўлмаган тус олади. Агрегацияни ҳаракатга келтирувчи агонистлар самараси яллиғланиш омиллари билан бошқарилади. МС ва 2 тип ҚД тромбоцитлар агрегацияси фаоллигини ўзгариш механизмларини шу жумладан инсулинга резистентлик, гипергликемия, дислипидемиялар билан боғлиқ. Тромбоцитлар агрегацияси ва антиагрегацияси метаболик бузилишлар билан боғлиқ. Қатнашувчи иккиламчи месенджер тизимларини ўрганишни давом эттириш лозим. Улар ушбу тизимдаги ўзгаришларни инсонлардаги метаболик бузилишларни эрта даврларида аниқлашга қаратилган бўлиши керак. Ушбу текшириш натижаларини МС ва 2 тип ҚД юрак қон-томир асоратларини даволаш ва олдини олишда пойдевор бўлиб хизмат қилади.

§ 1.3. Метаболик синдром ва гемостаз бузилишларини ўзаро патогенетик боғлиқлиги.

Юрак қон-томир касалликлари ва ҚД ҳамда барча ўлимларнинг сабаби ҳисобланган МС ўзаро бир-бири билан боғланган қатор физиологик, биокимиёвий, клиник ва метаболик омиллардан иборат. [75; 982-1988-б.]. Унинг клиник аниқланиши асосини инсулинрезистентликни умумий баҳолаш плазмада инсулинни ёндош кўпайиши, висцерал семизлик, атероген дислипидемия, триглицеридлар ва холестерин ПЗЛП ошиб кетиши, холестерин, ЮЗЛП эндотелий дисфункцияси, юқори қон босими

гиперкоагуляция ҳолати ташкил этади. Ҳозирги вақтда яллиғланиш ҳолати МС таркибий кисми эканлиги умумий тан олинган. [40; 199-203-б.].

Ундан ташқари яқинда ўтказилган текширувлар кўрсатишича, 2 тип ҚД да кузатиладиган яллиғланиш ва метаболик бузилишлар билан балки томир зарарланиши сабаб бўлиши мумкин. Унинг самарасидан бири, эндотелиал дисфункциянинг прокоагулянт ҳолатни бирга кузатилиши ҳисобланади. [76; 989-994-б.].

Коагуляция бу конни қуюқлашиш жараёни ҳисобланади. Қон қуйқаси асоси фибрин, оксил тури каби таркибий қисмлардан иборат. [77].

Қон қуйқасининг марказий таркибий қисмларидан бири тромбоцитлар ҳисобланади. У турли коагуляцион сигналлар таъсирида фаоллашади. Фаоллашгандан сўнг, улар юлдузсимон кўриниш олади. Фаоллашган эндотелийга ёпишади. Фибрин фибриногенга ва бир бирига ҳамда ўзидан турли хил қон қуйқаси ҳосил бўлишида қатнашувчи коагулятор цитокинлар, ферментлар ажралади. [78; 376-379-б.].

Маълумки эндотелиал хужайралар яллиғланиши реакциясида гемостатик жараёнларда, шу жумладан тромбоцитларни иммун жараёнларни рағбатлантириши яқинда ўрганила бошланди. [80; 294-307-б; 81; 195-199-б.]. Тромбоцитлар қатор пастмолекуляр ва оксил цитокинлар иштирокида яллиғланиш жараёнлари ривожланишида қатнашади. [56; 28-30-б; 58; 1577-1589-б.].

1 ва 2 тип ҚД ҳамда МС қонда глюкозани кўтарилиши, липид алмашинувининг бузилиши, юрак қон-томир касалликларининг юқори хавфи ҳисобланади ва жараён яллиғланиш жараёнлари билан боғланган. [60; 1321-1326-б.].

1 ва 2 тип ҚД қон томирларда кузатиладиган асоратлар кўп учрайди ва унга қатор омиллар сабаб бўлади. Бир томондан глюкозани эндотелиал хужайраларга пассив диффузияси унинг хужайралар ичидаги концентрациясини кўпайишига сабаб бўлади, бу эса оксидланиш стрессини кучайтиради. Унга глюкоза метаболитларини оксидланиш деградациясига

олиб келади. Шунингдек, хужайра ичи гипергликемияси оқибатида гликозириланишнинг сўнгги маҳсулотлари томирлар зарарланишида катнашади.[66]. Ундан ташқари гипергликемия оқсилларни гликириланишига сабаб бўлиши мумкин. Бу ўз навбатида томирларнинг микро ва макро зарарланишларига олиб келади. Нихоят гипергликемияни гиперкоагуляцияга олиб келиши тўғрисида маълумотлар мавжуд. [74].

2003 йилларда J.M. Miles ва ҳаммуаллифлар [93;675-681-б.] кўрсатишларича яққол 2 йил ҚД аниқланмаган ҳолатларда, қисқа муддатли гипергликемия тромбоцитлардаги адгезия ва агрегация жараёни фаоллашади, бу эса глюкоза бевосита тромбоцитларни фаоллаштиришни бошқаради дейишга асос бўлади. 2003 й. Keating ва ҳаммуаллифлар [72; 13-15-б.]. соғлом кишиларда ҳам тромбоцитлар агрегациясини чақириб, АДФ таъсирини кучайтиради. Узоқ муддатли эмас, балки глюкоза кўрсаткичларини ўткир кўтарилиши тромбоцитларни функционал имкониятларини ўзгартиради. Қайд этилган натижаларда тромбоцитлар инсулинрезистентлик ёки диабетли беморларда постпрандиал босқичда ҳам фаоллашиши мумкин. [89; 35-41-б; 90; 349-357-б.].

Хорижда ўтказилган 1 ва 2 тип ҚД га чалинган беморларда тромбоцитларни постпрандиал фаоллашуви таҳлил қилинган. Унга кўра қайд этилган самара фақат 2 тип ҚД да кузатилади. [91; 58-62-б.]. 1 ва 2 тип ҚД тромбоцитларни хусусияти ўрганилган бошқа бир тадқиқотда ҳар иккала ҳолатда ҳам тромбоцитлар сони камайиши кўрсатилган. [92; 428-435-б.]. ҚД 1 ва 2 типларида бундай ҳолат плазмадаги глюкоза миқдорини юқорилиги ва ундаги инсулинни пастлиги ёки унга сезувчанликни пасайиши ўртасидаги корреляция тромбоцитларни юқори фаоллиги ҳамда тромб ҳосил бўлишга мойиллиги боғлиқ бўлиши мумкин. МС ҳал қилувчи параметри юрак қон-томир бузилишлари ва уни инсулинрезистентлик билан бирга келиши инобатга олинса, ҳамда ушбу синдромга чалинганлар плазмасида инсулин юқорилигига эътибор қаратилса, уни соғлом эндотелийдаги ўрнини ўрганиш лозим. Инсулин адабиётлардан яхши

маълум бўлган, GLUT4 (глюкоза транспортёри-4 тур инсулинга мойил оксил) транслокацияси иштирокида мушак ва ёг тўқималарида глюкозани ютишга боғлиқ роли билан бир қаторда, у томирнинг фаолиятида, хусусан вазодиялацияда муҳим роль ўйнайди. [95;1126-1167-б.]. Инсулин рецепторлари (IR) эндотелиал хужайраларда экспрессия қилинади ва уларни эндотелиал специфик нокаути қон босими ва томирлар тонусини бошқарилишида бузилишларга олиб келади. [97; 10-19-б.].

Инсулин ўзининг томир кенгайтирувчи фаолиятини NO ҳосилалари модуляцияси ҳисобига амалга оширади. Бунда оксидланиш жараёни муҳим роль ўйнайди. NO озод радикаллари муҳим вазодиятаторлар ҳисобланади. ва эндотелиал хужайралардан ажратилади [107; 971-981-б.].

NO томирларни кенгайтирувчи родини инобатга олсак, шунингдек у тромбоцитларни фаоллашишига ҳам кучли ингибирловчи таъсир кўрсатади. [112; 528-530-б.]. Улардан ташқари у иммун хужайралар фаолиятида ҳам токсик радикал ҳамда нейротрансмиттер сифатида иштирок этади. [114; 1105-1110-б.]. АКТ га боғлиқ ҳамда, инсонлар инсулин NO эндотелиал синтазаларнинг фосфорланишини чақиради ва бу ўз навбатида NO синтезини кўпайиши ва уни ажралишига олиб келади. [115; 3390-3394-б.]. Инсулинни томир кенгайтирувчи хусусияти функционал қонда глюкозани камайтириш билан боғлиқ. [113; 700-711-б.].

Тизимли нуқтаи назардан, эндотелиал инсулинни таъсири уни тўқима мушакларга етказилишида муҳим роль ўйнайди. Ошқозон ости безида ишлаб чиқарилган инсулин нишон хужайраларга етиб бориши учун эндотелийдан ўтиши керак. [117, 118, 119]. Инсулинни транс-эндотелийга ўтказилиши асосан, мушак, бош мия йўналишида ўрганилган. [116; 6-12-б.].

Семизликни узоқ муддат таъсири ва яллигланишни паст даражада бўлиши барча тўқималарда инсулинга резистентлик чақирса ҳам, инсулинга эндотелиал резистентлик асосий харакатлантирувчи кучли деган савол ҳамон жавобсиз қолмоқда. [122; 189-199-б.].

Тромбоцитлар реактивлиги ва коагуляцияси беморда инсулинрезистентлик бўлганда, шунингдек улар юқори калорияли таом истеъмол қилгандан сўнг кескин ошади. Постпрандиал томир бузилишлари одатда елка артериясида аниқланади. Босим таъсирида ҳаракатни ўзгариши томирлардан кескин NO ажралишига олиб келади. Бу ҳолат ўз навбатида томирларни кенгайтиради. Буни аниқлаш билан артериясини доплерографияси ёрдамида амалга оширилади. [126; 8-15-б.].

Кўп сонли текширувларда семизлик ва қандли диабет мавжуд бўлган беморларда вазодилатацион таъсир қилувчи таом истеъмол қилгандан сўнг соғломларга нисбатан кучлироқ пасайиши кўрсатилган. Лекин ушбу ҳолатда постпрандиал самараси қайси омиллар чақириши бирмунча номаълумлигича қолмоқда. Постпрандиал ҳолатда ҳам глюкоза, ҳам липидларнинг кўрсаткичлари юқорилигини инобатга олиб, уларнинг ҳар иккаласи медиатор сифатида тавсия қилинган. Бундан ташқари овқат истеъмол қилганда жавобан ажраладиган гормонлар ҳам вазодилатацияга таъсир қилиши мумкин. Бундан ташқари вена ичига глюкоза ва липидларни юборганда бевосита эндотелияга таъсир қилиб, вазодилатация чақириши айрим кузатувларда кузатилган. [127; 155-164-б.].

Физиологик нуқтаи назардан липидларни вазодилатация муҳим медиатори бўлиши эҳтимоли юқори. Чунки қатор тадқиқотларда таркибида кўп миқдорда ёғ сақловчи таомлар кам бўлганларга нисбатан томирлар дилатациясида кўпроқ ўзгариш чақириши исботланган. [131]. Истеъмол қилинаётган таом таркибидаги ёғлар ва томирлар реактивлиги орасида маълум боғлиқлик бўлса керак. Кузатувларда асосий яллиғланиш медиатори ҳисобланган узун занжирли тўйинган ёғ кислоталари томирлар реактивлигига яққолроқ таъсир кўрсатади. [135;. 9597-9602-б.].

Шунингдек семизлик ва 2 тип ҚД да таркибига ёғлар кўп булган таомларни истеъмол қилиш томирлар фаолиятига кумулятив таъсир қилиши, балки бу таъсирни узоқ муддат сақланиши тўғрисида исботлар мавжуд. [136; 103-123-б.]. Аксинча, жисмоний машқлар томир фаолияти,

жумладан унинг метаболик стрессларга мослашишига ижобий таъсир кўрсатади. [122;. 189-199-б.].

Семизликда томир касалликларини зўрайишига олиб келувчи турли хил медиаторлар ва цитокинлар мавжуд. Диабет олди [145], ҳолатларда ёғ кислоталари кучли кўтарилади ва таом истеъмол қилгандан сўнг соғломларга нисбатан камроқ пасаяди. [146; 902-909-б.]. Юқорида таъкидланганидек, глюкозани плазмада юқори бўлиши тромбоцитларни фаоллаштириш хусусиятига эга, унинг сурункали AGE ҳосил бўлиши, эндотелиал дисфункция билан боғлиқ ҳосил бўлишига олиб келади.

Лекин шуни ҳисобга олиш лозимки, МС да қонда глюкоза миқдорини ошиши кузатилади ва шу сабабли AGE нисбатан уни гемостатик ҳамда томирларга таъсири юқорироқ дейишга асос бўлади.

Плазмада ёғ кислоталарини ошишига олиб келувчи таркибида липидлар кўп булган озиқ овқатларни истеъмол қилиш томир касалликлари ва 2 тип ҚД га олиб келиши мумкин деган кенг консенсус мавжуд. [146; 902-909-б.]; [144; 76-82-б.]. Ундан ташқари, қатор клиник кузатувларда ҚД га чалинган беморларда глюкозани қондаги миқдорини синчковлик билан назорат қилиш, уларда юрак қон-томир хавфини балки ўлимини ҳам бирмунча камайганлигини кўрсатди. Лекин фақат глюкозани ўзи бу таъсирларни тушунтириш учун камлик қилади. [140; 1517-1530-б.].

Семизлик глюкоза ёғ кислоталарини 2 тип ҚД ҳамда юрак қон-томир касалликлари ривожланишида реактив кислород стресси ўртасида алоқа маълум аҳамиятга эга бўлиши мумкин. [138; 27-35-б.]. Худди шундай 1 тип қандли диабетда кузатиладиган асоратлар ҳам оксидланиш стресси билан боғлиқ. [128; 155-164-б.].

МС ва 2 тип ҚД ўзаро алоқасини муҳокама қилишда тадқиқотчилар ҳар иккаласини яллиғланишга алоқаси борлигини таъкидлашади. Юрак қон-томир касалликларида ҳал қилувчи аҳамиятига эга бўлган хавф омили артериал қон босими кўтарилишидан ташқари, плазмада липидлар кўрсатгичини ошиши, атеросклероз, лейкоцитлар инвазияси сабабли қон

томирлар деворининг қалинлашиши шулар жумласига киради. [95; 1126-1167-б.]. Илк бор атеросклероз томирларда липидлар йиғилиши сабабли юзага келадиган касаллик деб қаралган бўлса ҳам, ундан сўнг унинг сабабларидан бири нотўғри яллиғланиш деб қаралмоқда. [97].

Шунингдек, 2 тип ҚД да инсулинга резистентлик, асосан метаболик ўзгаришлар билан намоён бўлиши айтиб ўтилган. Notamisligil ва ҳаммуаллифларнинг фикрича, (1993), яллиғланишга қарши цитокинлар, асосан TNF α (ўсма некрози омили) МС ва 2 тип ҚДга таъсир қилувчи асосий омиллар ҳисобланади. [59; 87-91- б.].

Қатор илмий ишларда ёғ тўқимасида яллиғланишни тўхтатиш ёки камайиши инсулин резистентликни тўхтатиши тўғрисида маълумотлар келтирилган. [61;40-52-б.]. Яллиғланишга қарамасдан, ёғ тўқимаси яллиғланишининг асосий сабаби ҳозирга қадар охиригача ўрганилмаган. Илк бор келтирилган ғоялардан бирида ёғ тўқималаридаги макрофаглар апоптози метаболик стресс оқибатида юзага келади дейилган бўлса ҳам лекин айтилган пайтда, эндоплазматик ретикуло-стресс ва гипоксия етакчи ўрин тутиши чуқур ўрганилмоқда. [46].

Юқорида келтирилган маълумотлардан ташқари бошқа қатор илмий кузатувларда эндотелиал инсулинга резистентликдан олдин тизимли резистентлик кузатилиши қайд этилган. [43; 3045-3060-б.], Уларда эндотелия фаоллашишидан илгарироқ, ёғ тўқималари иммун хужайраларида яллиғланиш ва инвазия кузатилиши кўрсатилган. 2015 йилда ўтказилган текширувларнинг бирида, семизлик ва HFD мавжуд бўлган каламушларда тромбоцитлар ва лейкоцитлар ўзаро юқори таъсири кузатилади ва ICAM1 яллиғланиш маркёрини мўътадиллаштиради. [47; 1-17-б.]. А.С. Cleuren ва ҳаммуаллифлар (2015) йилда гиперлипидемия айланиб юрган қондаги унинг омилларини тезда кўпайишига олиб келиши ва унинг манбаи қон ивиш омилларининг асосий жигар эмас, балки фаоллашгани эндотелия эканлиги ни кузатишган. [36].

Улардан ташқари, HFD таъсирида чақирилган яллиғланиш қон ивишини асосий фаоллаштирувчилари ёки тромбоцитлар липидларга таъсир қилувчилар уни камайтиради. [47; 1-17-б.]. Ундан ташқари простагландин 2 ингибиторлари масалан аспирин ёки салицилат билан даволаш семизлик ва МС ни нафақат яллиғланишга балки, антикоагулянт таъсир ҳам кўрсатади. [54; 415-445 б.].

Кўп сонли кузатувларда кўрсатилишича, инсулинрезистентлик гемостаз бузилишлари шаклланишида сўзсиз муҳим роль ўйнайди. Аммо гемостаз бузилишида бошқа қатор омиллар ҳам аҳамиятга эгаллигини инобатга олсак, бу жараённинг патогенетик механизмларини янада чуқурроқ ўрганиш кераклигини тақозо қилади. [73; 1274-1279-б.].

Хулоса.

Адабиётлар таҳлилида биз МС ва ҚД гемостаз тизими ҳамда эндотелия фаолиятида кузатиладиган ўзгаришларни батафсил ёритдик. Уларни инсулинрезистентлик билан икки йўналишдаги сабаб ва оқибат алоқасига эга бўлиб, оксидланиш стресси ҳамда эндотелияга яллиғланиш сигналларини шакллантиради. Қайд этилган икки жараён яъни эндотелия фаоллашуви ва инсулинрезистентлик юрак қон-томирлари ва метаболик синдромда кузатиладиган ўзгаришларни асосида ётади. Ушбу жараёнларни янада чуқурроқ ўрганиш тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ.

§ 2.1. Тадқиқот материалларининг умумий тавсифи.

Диссертацияда икки босқичли тадқиқот иши натижалари қўлланилган. Тадқиқотининг биринчи босқичи Бухоро шаҳрида истиқомат қилувчи 90 нафар метаболик синдроми мавжуд беморларда олиб борилган. Иккинчиси кафедранинг архив материалларидан фойдаланилган ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида 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. Унда ҳам тадқиқот бошида ўтказилган бир хил усуллардан фойдаланилган. Текширишлар метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларининг ривожланиш динамикасини баҳолаш ва симпатоадренал ҳамда вагоинсуляр фаза гликемик эгрилик аҳамиятини ўрганиш мақсадида амалга оширилган. Муаллиф Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ва Бухоро давлат тиббиёт институти ўртасидаги шартномага мувофиқ кафедра архив материалларидан фойдаланган ва уни мустақил равишда таҳлил қилган ҳамда якуний хулосалар чиқарган.

Тадқиқотда жами 516 нафар шахслар бўлиб, назорат гуруҳи учун 60 нафар соғлом кишилар танланган. Назорат ва асосий гуруҳ беморларида метаболик синдромнинг барча таркибий қисмлари ва гемостазнинг асосий кўрсаткичлари, шунингдек, иммунореактив инсулин ва гликозириланган гемоглобинлар аниқланган.

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 гуруҳда 45 нафар;

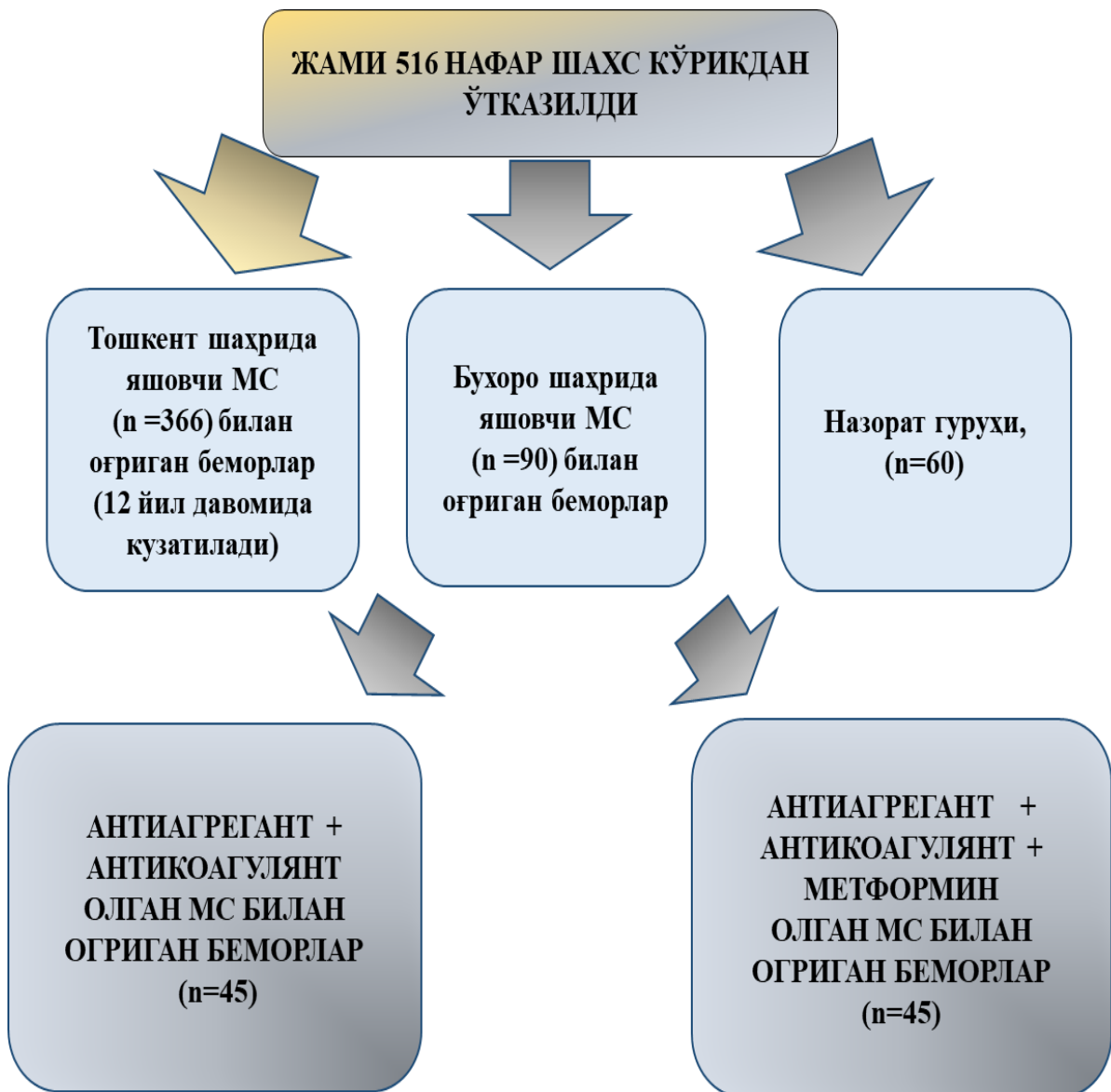
б) инсулин резистентлик синдроми бўлган антиагрегант, антикоагулянт ва метформин қабул қилган беморлар В гуруҳда 45 нафар олинган.

Гуруҳлар куйидаги тартибда бўлиниб, тадқиқот иши олиб борилди.

(1-расм).

1-расм

Текширилувчи шахсларнинг гуруҳлар бўйича тақсимланиши.



Барча гуруҳлар асосий демографик ва клиник кўрсаткичлар бўйича таҳлил қилинган.

§ 2.2. Тадқиқот усуллари

2.2.1. Умумий клиник текшириш усуллари.

Тадақиқот иши қуйидаги усулларни ўз ичига олди: сўровнома, биокимёвий, асбобий тадақиқотлар.

Сўровнома усули:

- ЎзР ССВ этика қўмитасида тасдиқланган сурункали юқумли бўлмаган касалликларни (У. К. Қаюмов, 2019) текшириш учун тузилган сўровномадан фойдаланилди. (№2/36-1020 28.02.2019 й.). Ушбу сўровнома беморларнинг турли ижтимоий, демографик, психологик хусусиятларини акс эттиради;

- стандарт сўровнома ЖССТ (2018 й.) миокард инфаркти бўйича (анамнезида юрак соҳасидаги хуружсимон оғриқларнинг кўкрак олд қисмига тарқалиши ва оғриқ давомийлиги 30 минутдан ортиқ давом этиши, ЭКГда чандиқ белгилари кузатилиши).

Асбобий усуллар:

- умумий қабул қилинган 12 тармоқларда тинч ҳолатда олинган ЭКГ. Унинг ёрдамида миокард инфаркти, миокарддаги ишемик ўзгаришлар, гипертрофия, ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари аниқланган ва Миннесот коди мезонларига асосан таҳлил қилинган;

- 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 халқаро семизлик гуруҳининг (1997) тавсияларига мувофиқ баҳоланди ва Кетле индексида (КИ) қайд этилди ҳамда бу кўрсаткич ≥ 30 бўлганда семизлик деб қабул қилинди;

- қорин (марказий) семизлиги Халқаро Диабет Федерацияси (2009) мезонлари бўйича аниқланди. Қорин семизлиги кўрсаткичи эркаклар учун бел айланаси >94 ва аёллар учун > 80 см қилиб олинган.

2.2.2. Биокимиёвий текшириш усуллари

Биокимиёвий текширишлар қуйидагиларни ўз ичига қамраб олди:

- Қон унинг учун билак венасидан камида 12 соат очликдан кейин олинди ва “АА”-2 “Техникон” фирмаси автоанализаторида таҳлиллар қилинди, қайта текширувлар “Hospitex” анализаторида ўтказилди :

Липидлар микдори- липид метаболизмининг ҳолати триглицеридлар (ТГ), β -липопротеидлар (β -ЛПП) ва холестерин (ХС) даражалари ёрдамида ўрганилди. Унда қуйидаги дислипидемия мезонларига асосланган - ХС даражаси >260 мг% ммоль/л гиперхолестеринемия (ГС) гипербетталипопротеидемия (ГВЛПП) – β -липопротеид микдори >55 , гипертриглицеридемия (ГТГ) >180 мг%

Липид кўрсаткичларининг ўзгаришларини қиёсий таҳлил килишда Европа кардиологлар уюшмасининг атеросклероз ва артериал гипертония касаллиги бўйича халқаро мезонларидан ва АҚШ ларининг холестерин бўйича тузилган Миллий дастуридан (2013 й) фойдаланилди.

Глюкозага толерантлик ҳолати ЖССТ (1999) мезонларига кўра, стандарт глюкозага толерантлик тести (ГТТ) кўрсаткичлари асосида баҳоланди. 250 мл сувда эритилган 75 грамм глюкоза ичирилгандан сўнг 2 соат ичида оч қоринга гликемия ўрганилди. Натижаларни баҳолаш мезонлари қуйидагича амалга оширилди (ммол/л да): глюкоза учун меъёрий толерантлик; оч қоринга гликемия даражаси <160 ва 2 соатдан кейин гликемия < 100 ; оч қоринга гликемия бузилиши: оч қоринга гликемия

даражаси ≥ 160 аммо < 100 ва 2 соатдан кейин гликемия < 180 ; глюкозага толерантлик бузилиши (юкламадан кейинги, постпрандиал гипергликемия): оч қоринга гликемия < 100 ва гликемия 2 соатдан кейин ≥ 140 мг% ва < 100 мг%; қандли диабет: гликемия оч қоринга ≥ 100 мг% ва 2 соатдан кейинги гликемия ≥ 140 мг%.

2.2.3. Гемостаз тизими текшириш усуллари.

Гемостаз тизимини ўрганиш бўйича қуйидаги текшириш усуллари амалга оширилди:

1. Томир-тромбоцитар гемостазни тавсифловчи тестлар веноз қондаги тромбоцитлар сонини аниқлаш, тромбоцитларни адгезияси (АдГ) ва агрегациясини (АгГ), 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), фибриногендан иборат бўлди. Қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ), протромбин индекси (ПТИ), протромбин вақти (ПТВ), халқаро нисбий бирлик (ХНБ), фибриноген кўрсаткичлари таҳлили Human Glot Junior (НС – 4127 Germany) коагулометрида амалга оширилди. Тромбоцитлар адгезия ва агрегацияси таҳлили эса АЛАТ-2 “БИОЛА”(АСС 748, Россия) анализаторида АДФ реактиви билан аниқланди. Тромбоксан А2 стабил метаболити тромбоксан В2 иммунофермент таҳлили усулида Mindray (Хитой) анализаторида “Генотехнология” (Тошкент шаҳрида) лабораториясида бажарилди.

2.2.4. Метаболик синдромни айрим таркибий қисмларини танлаш тамойиллари ва уларни аниқлаш мезонлари.

МС ўрганишда юрак ишемик касаллигига олиб келувчи қатор салбий метаболик ўзгаришлар фарқланади. Лекин аксарият тадқиқотчилар гиперинсулинемия, АГ, тана вазни индекси ва гипрелипидемияни унинг асосий таркибий қисмлари деб тан олишади. Замонавий тамойилларга кўра,

МС асосида АГ, тана вазни индекси ошиши, глюкоза эгрилигининг вагоинсуляр бузилиши (ГЭВИБ) ва гиперхолестеринемия шаклланиши асосида инсулинрезистентлик ётади. Шунинг ҳисобга олиб ушбу ишда МС асосий таркибий қисмлари деб, юқорида қайд этилганлар олинган. Улар орасида ГЭВИБ ва ГХ борлигининг сабаби қуйида келтирилган. ГЭВИБ инсулинрезистентлик билан узвий боғлиқликда бўлади. Уларнинг ҳар иккаласи маълум даражада инсулинни аниқламасдан глюкозага толерантлик ўрганилганлиги учун МС гипергликемик ҳолатни диагностикада баҳолаш мақсадида уни таркибий қисмларидан бири сифатида ГЭВИБ ўрганилди. Шу билан бир қаторда илмий ишда МС таркибий қисмларидан бири сифатида ГЭВИБ вагоинсуляр ва симпатоадренал босқичларининг гликемик эгрилигини ўрганишда ҳаракат қилинди. Унинг учун ЖССТ ташкилоти тавсияси билан бир қаторда глюкоза билан юклама бериб, 2 ва 1 соатдан кейин юклама бериб ГЭВИБ ўрганилди.

МС илк бор ўрганилган ишларда унинг таркибий қисмларидан бири сифатида ГХ қаралган, кейин асосий эътибор ГТБ га қаратилган. Ушбу тадқиқотда эса ГХ ўрганилган. Унинг танланишига сабаб (умуман олганда МС шаклланиш тамойилларига қарама-қарши эмас) изланиш амалий тиббиётга яқинлаштириш кўзда тутилган. Ушбу ишда ТТГ юқори мезони ≥ 180 мг% олинган.

§ 2.3. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлил усуллари.

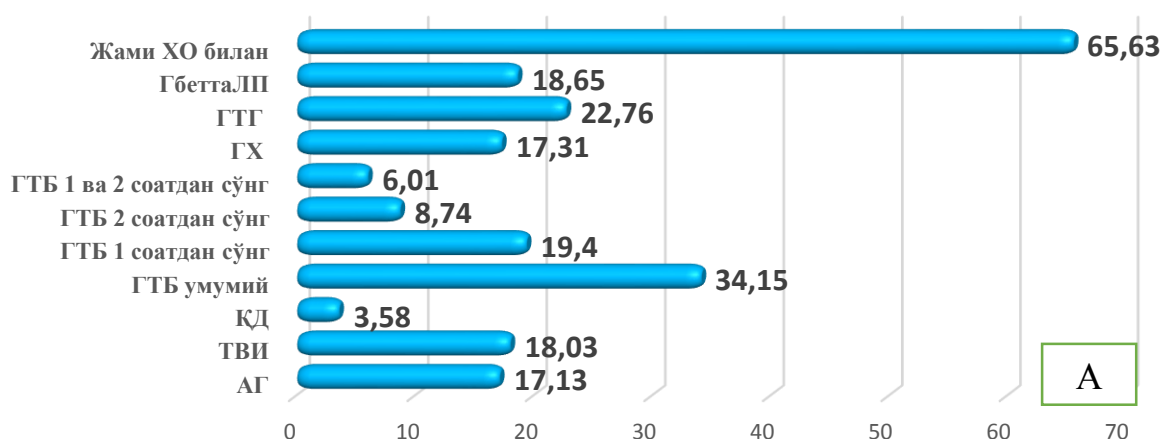
Материаллар статистикаси биомедиқал тадқиқотларни таҳлил қилиш учун мўлжалланган MedCalc, дастуридан фойдаланган ҳолда шахсий компьютерда амалга оширилди (<https://www.medcalc.org>). Юқори кўрсаткичлар, миқдорий кўрсаткичларнинг ўртача қийматлари ва уларнинг ўртача квадрат фарқлари ($M; \pm \delta$) ҳисоблаб чиқилган. Маълумотлар кетма - кетлигининг миқдорий кўрсаткичлари ўртасидаги алоқани ўрганиш корреляция таҳлиллари (корреляция коэффициенти - r). ёрдамида амалга

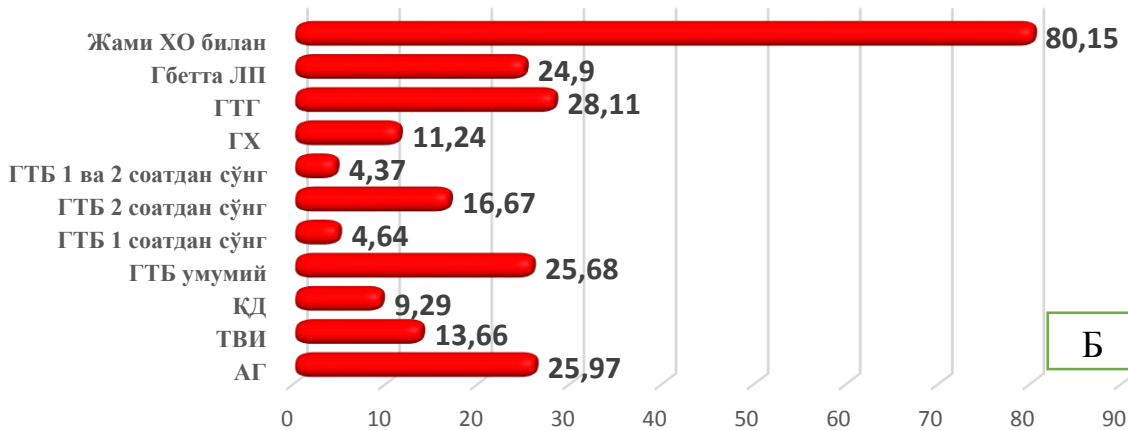
оширилди. Ўрганилаётган кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги Стьюдента (t) мезонлари ёрдамида баҳоланди.

III БОБ. МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ АСОСИЙ ТАРКИБИЙ ҚИСМЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ ВА ХАВФ ОМИЛЛАРИ ДИНАМИКАСИНИ ЎРГАНИШ.

§ 3.1. Метаболик синдром таркибий қисмлари ва хавф омилларининг тарқалиши.

ЮИК хавфини етарли даражада баҳолаш хавф омилларига нисбатан эпидемиологик вазиятга, уларнинг даражаларига ва тарқалишига, шунингдек, ушбу кўрсаткичларнинг динамикасига боғлиқ. Илмий ишнинг ушбу қисмида 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 илмий нуқтаи назардан катта қизиқиш уйғотади. Шу билан бирга, ундан олдин артериал гипертензия, қандли диабет ва глюкозага толерантликнинг бузилиши (ГТБ), дислипидемия, семизлик, тана вазни индекси, липидлар ҳамда гликемия кўрсаткичлари ўзгариши динамикаси 12 йил давомида ўрганилди. Бирламчи скрининг ва қайта кўриқда (2-расм).





2-расм 12 йил давомида хавф омилларининг тарқалиш динамикаси (%)
(А- тадқиқот бошида, Б – 12 йилдан сўнг) (в %) (p<0,05)

Артериал гипертензия сони 1,5 марта ошганлиги аниқланди. Шунинг таъкидлаш керакки, кўпчилик популяцион тадқиқотларда аҳолининг ёши ортиши билан АГ сонини ҳам ўсишига олиб келиши қайд этилган. Шу билан бирга, АГ бундай динамикаси тиббий-ижтимоий вазиятнинг жиддий ёмонлашуви юз беришини кўрсатади. Чунки АГ тарқалишининг кўпайиши аҳоли сони, ногиронлиги ва ўлим даражаси билан чамбарчас боғлиқ.

Қандли диабетнинг тарқалиши 2,6 мартага ошган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, бир қатор истикболли 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.

12 йил давомида глюкозага толерантликни бузилишлари 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, вагоинсулар фаза гликемик эгрилик сонини сезиларли ўзгариш мавжуд. Симпатоадренал ва

вагоинсулар фазаларнинг гликемик эгрилиги бузилиши тарқалишининг салбий динамикаси аниқ эмас.

Глюкозага толерантликни бузилишлари сони тарқалиш динамикасининг бундай кўриниши ва гликемик эгрилик турли босқичларининг ўзгариши, 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 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 бузилиши сонининг ошиши турли хил контринсуляр омилларнинг ёш ортиши туфайли инсулин фаоллигининг пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

12 йил ичида тана вазни индекси учраш сониди сезиларли пасайиш кузатилди. Қатор, жумладан, мустақил мамлакатлар ҳамдўстлиги давлатлари ва хусусан, Россияда ушбу муаммога бағишланган ҳолат турмуш тарзи ва овқатланиш табиатидаги ўзгаришлар билан изоҳланади.

Шунингдек, гиперлипидемия турларининг тарқалиши динамикасига нисбатан ҳам ноаниқ ўзгаришлар аниқланди. Глюкозага толерантликни бузилиши ва β -гиперлипидемия тарқалишининг сезиларли ўсиши билан бир қаторда, гиперхолестеринемия сонининг пасайиши (статистик жиҳатдан ишончли) кузатилди. Олинган натижалар турли хил гиперлипидемияларнинг тарқалишининг ҳар томонлама динамикасида янада чуқурроқ ўрганиш учун, махсус тадқиқотлар ўтказиш лозимлигини кўрсатади.

Бундан ташқари 12 йил давомида метаболик синдром хавф омилларининг ўртача ўзгаришлари динамикаси ўрганилди. Унинг таҳлили натижаларига кўра динамикадаги ўзгаришлар турли хил кечиши кузатилди. (3.1 жадвал).

3.1 жадвал

Артериал қон босими, Кетле индекси ва гликемиянинг

12 йил давомида ўртача динамик ўзгаришлари.

Микдори ва муддати	Тадқиқот бошида n=366		12 йилдан сўнг n=366		P
	M	± б	M	± б	
Систолик қон босими	124,11	18,37	129,83	23,58	<0,05
Диастолик қон босими	77,13	11,27	82,37	11,65	<0,05
Кетле индекси	0,259	0,041	0,252	0,040	>0,05
Гликемия наҳорда	83,28	16,77	85,75	20,41	>0,05
Гликемия 1 соатдан сўнг	143,47	43,14	125,95	26,38	<0,05
Гликемия 2 соатдан сўнг	84,16	31,96	98,58	25,42	<0,05
Холестерин	201,13	32,86	190,81	27,15	<0,05
Триглицеридлар	105,94	27,64	124,90	28,01	<0,05
β-липопротеидлар	50,17	14,49	56,32	17,29	<0,05

Изох: p <0,05 ишончли, p >0,05 ишончсиз.

Артериал қон босимининг кўтарилиши, шунингдек наҳорда ва глюкоза юкламасидан кейин 2 соат ўтгач гликемия, 1 соат ўтгач ТВИ камайиши ҳамда гликемия аниқланди.

Шуни таъкидлаш лозимки, систолик қон босими ва диастолик қон босими ўрта кўрсаткичлари ишончли кўтарилди. Бунда улар орасида қон босими кўтарилиши даражасида ишончли фарқ қилмади. Наҳорда гликемия ҳам биров кўтарилиши ва тана вазни индекси камайиши кузатилган бўлса ҳам лекин улар статистик нуқтаи назардан ишончсиз бўлди. 12 йил давомида глюкоза юкламасидан кейин 2 соат ўтгач гликемия даражаси 14,42 мг% кўтарилди. Юкламадан кейин 1 соат ўтгач гликемия 17,52 мг% га камайди.

Юқорида тана вазни индекси 12 йил давомида ишончли камайғалигини таъкидлаган эдик. Лекин бунда Кетле индексининг ишончли камайиши аниқланмади. Бунинг сабабини ўрганиш мақсадида, тана вазни индекси меъёрида ва юқори бўлган кишиларда динамикада ўрганилди. Тана вазни меъёрида бўлганларда Кетле индекси $0,245 \pm 0,028$ дан $0,253 \pm 0,40$ кўтарилди, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич $0,322 \pm 0,034$ дан $0,252 \pm 0,042$ ($P < 0.05$) камайди.

Кузатувдагиларда липидларнинг ўртача даражаси гиперлипидемия тарқалиши динамикасига мос бўлди. Триглицеридларнинг β -липопротеидларнинг ўртача кўрсаткичлари ўсиши билан бир қаторда, холестериннинг ўртача кўрсаткичлари камайиши кузатилди.

Олинган натижалар популяциядагиларни ёши ўсиб борган сари АГ ва қон босими даражаси кўтарилиши тарқалиши кўпайиб боради. Бунда систолик ва диастолик босим кўрсаткичлари кўтарилиши кузатилади. Шунингдек ёш ошган сари гипергликемия ҳолатлари ҳам кўпаяди. ҚД сони ва гликемик эгриликнинг вагоинсуляр фазаси билан бир қаторда симпатоадренал фаза гликемик эгрилиги учраши камаяди.

Ёш ошиши билан тана вазни индекси тарқалишининг камайиши популяциядаги бўйи-оғирлик хусусиятларини тўлиқ акс эттирмайди. Ушбу нуқтаи назардан бўйи-вазн индексини алоҳида тана вазни индекси меъёрида ва ортиқ бўлганларга динамикада ўрганиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Хавф омиллари сонини ёш билан параллел равишда ўсиб бориши уларни ўз вақтида аниқлаш ва бартараф этиш йўлида зарур чораларни кўришни тақозо этади.

Адабиётларга келтирилган маълумотлардан маълумки, хавф омилларининг бир нечтаси бирга келганда уларни салбий таъсири ошиб боради. Ушбу ҳолатни эътиборга олиб, биз хавф омилларини учраш сонини ёшга боғлиқ ҳолда ўрганиб чиқдик. 3.2-жадвал. Олган маълумотларимиз ёш ошиб борган сари турли хил хавф омилларининг биргаликда учраши ҳам кўпайиб боришини тасдиқлайди. Шу билан бирга уларни бирга келиши

кўпроқ 30-39 ва 40-49 ёшларда кузатилади. Бундай ҳолат кейинроқ кузатилса ҳам лекин учраши бирмунча камаяди. Шунини қайд этишимиз лозимки, 20-29 ёш орасидагиларда бирорта ҳам МС билан беморлар аниқланмади. Лекин ёш ошиб борган сари хавф омиллари учрамаганлар сони билан битта кузатилиши ҳам камайиб боради. (3.2-жадвал).

3.2-жадвал

Хавф омилларини турли комбинацияларда ёш гуруҳларида тарқалиши (%)

Ёш	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Холестерин	ёш n=256	ёш n=255	ёш n=276	ёш n=436	ёш n=112
Гиперхолестеринемия йўқ	53,91	32,94	18,48	9,40	8,04
АГ	1,56	1,96	1,45	3,44 *	0
АГ+ГХ	0,39	1,18	0,36	0,69	0,89
АГ+ТВИ	1,95	6,67 *	6,52	11,70 *	14,29
АГ+ТВИ+ГХ	0,78	0,39	2,90 *	3,67	5,36
АГ+ГТБ	0,39	0	2,54	1,38	10,71 *
АГ+ГТБ+ГХ	0	0	1,09	1,38	0,89
АГ+ГТБ+ТВИ	0,39	2,75	9,06 *	10,78	15,18 *
ГХ	10,16	7,45	2,17 *	3,21	0,89
ТВИ	9,77	19,22 *	21,74	18,58	16,07
ТВИ+ГХ	3,91	7,84	5,43	4,59	0,89 *
ГТБ	12,11	8,63	9,06	8,26	7,14
ГТБ+ГХ	1,95	2,75	0	2,52	1,79
ГТБ+ТВИ	2,73	5,49 *	12,32 *	12,16	9,82
ГТБ+ТВИ+ГХ	0	2,35	3,99	3,21	1,79
МС	0	0,39	2,90 *	5,05 *	6,25
Жами	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Илова: жадвалда олдинг гуруҳга нисбатан ишончли фарқлар кўрсатилган. АГ-артериал гипертензия, ГХ-гиперхолестеринемия, ТВИ-тана вазни индекси, ГТБ-глюкозага толерантликнинг бузилиши, МС-метаболик синдром.

Турли хавф омилларини ёшлар бўйича биргаликда келишини таҳлили турли хил ёшда уларни учраши бир-биридан бирмунча фарқ қилишини кўрсатди. Хусусан АГ яқка ҳолда учраши кўпроқ 50 ёшдан кейин кузатилди. Уни кўпроқ ортиқча тана вазни индекси ва глюкозага толерантлик бузилиши билан бирга келиши ёш ўсиши билан кўпайиб борди. Шунини

таъкидлаш лозимки, кичик ёш гуруҳларида (20-29 ёшда) глюкозага толерантлик бузилиши ва АГ, шунингдек глюкозага толерантликнинг бузилиши, ортиқча тана вазни индекси ва гиперхолестеринемия билан бирга келиши кузатилмайди. МС тўртта хавф омилларини бирга келиши ёш улғайган сари ошиб боради ва кўпроқ 40 ёшдан кейин учраб, бу ҳолат 60 ёшгача давом этади.

Ўтказилган таҳлил ёш ва хавф омилларини учраши, уларни сони ҳамда биргаликда келиши ўртасида маълум қонуният борлигини тасдиқлайди.

Олинган маълумотлар бу боғлиқликнинг ўзига хос эканлиги ҳақида хулоса чиқаришга тўлиқ асос бўлмаса ҳам бироқ холестериннинг янада жадал тўпланиши аксарият ҳолларда 40 ёшдан кузатилмайди деган фикрга келиш мумкин. Ушбу маълумотлар гиперхолестеринемияга қарши фаол профилактик чоралар қайд этилган ёшдан кечиктирмай амалга оширилиши кераклигини кўрсатади.

Кейинги босқичда турли хавф омилларини ўзаро корреляцион боғлиқлигини ўргандик ва у жадвалда келтирилган. (3.3-жадвал).

3.3-жадвал

Артериал қон босими, Кетле индекси, липидлар ва гликемия кўрсаткичларининг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражалари.

Кўрсаткичлар	СҚБ	ДҚБ	Кетле индекси	ХС	ТГ	β-липопротеид	Гликемия нахорда	Гликемия1с оатдан сўнг
ДҚБ	0,75 *	-	-	-	-	-	-	-
Кетле индекси	0,36* *	0,45 *	-	-	-	-	-	-
ХС	0,1 *	0,03	0,01	-	-	-	-	-
ТГ	0,2 *	0,09	0,11 *	0,45 *	-	-	-	-
β-	0,12 *	0,06	0,08	0,63	0,3	-	-	-

липопротеи длар				*	4*			
Гликемия								
Наҳорда	0,13 *	0,12 *	0,21 *	0,2 *	0,3 5*	0,18 *	-	-
Бир соатдан сўнг	0,18 *	0,14 *	0,22 *	0,05	0,2 2*	0,1 *	0,41 *	-
Икки соатдан сўнг	0,25 *	0,21 *	0,29 *	0,16 *	0,5 2*	0,11 *	0,43 *	0,42 *

Маълумотлар алоҳида олинган хавф омиллари орасидаги боғлиқлик бир хил эмаслигини тасдиқлади. Кетле индекси, холестерин ва β -липопротеидлар билан алоқасини инобатга олиб, улар ишончли эканлиги аниқланди.

Хулоса.

Олинган натижалардан хулоса қилиш мумкинки, ўрганилган популяцияда МС таркибий қисмлари кенг тарқалган. Ёш ошиб борган сари уларнинг сони кўпайиб боради ва бу ҳолат кўпроқ, қирқ ёшдан кейин қайд этилади. Шу билан бирга алоҳида хавф омилларини тарқалиши бир хил эмас. Ёш улғайиб бориши билан МС нафақат алоҳида таркибий қисмлари, балки уларни биргаликда келиши ҳам кўпаяди. Холестерин даражаси ва β -липопротеидларни тана вазни индексидан ташқари МС бошқа хавф омиллари орасида корреляцион боғлиқлик мавжуд.

МС асосий кўрсаткичлари у ёки бу даражада гемостазиограммалар билан боғлиқ. Лекин ўрганилган адабиётларда турли категориядаги гипергликемия, хусусан гликемик эгриликни симптоадренал ва вагоинсуляр фазаларининг гемостазиограммалар ҳолати тўғрисидаги маълумотларни учратмадик.

IV БОБ. ГЕМОСТАЗ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ АСОСИДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ ХАВФ ДАРАЖАЛАРИНИ АНИҚЛАШ АЛГОРИТМИ.

Мазкур бобда МС гемостаз кўрсаткичларининг ўзига хослиги, хусусан гипергликемиянинг турли категорияларида (қандли диабет, дислипидемия, глюкозага толерантликнинг бузилиши, семизлик) унда кузатиладиган ўзгаришлар келтирилган.

§ 4.1. Метаболик синдром мавжуд беморларда гемостаз кўрсаткичлари ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари.

Маълумки, МС кечишида протромбин ва фибринолитик фаоллиги орасидаги мувозанатлар бузилади. [47;1-17-б.]. Бу эса ўз навбатида турли таъсирларнинг турли қисмларида оғир баъзан ўлимга олиб келувчи ўзгаришларга сабаб бўлади. МС тромбоген хавфининг кучайиши моддалар алмашинувининг бузилиши, гемодинамик омиллар, фибриноген юқорилиги даражасини юқорилиги ва қон ивиш омилларининг фаоллиги, гипофибринолиз таъсири натижасида юзага келган тромбоцитларнинг гиперагрегацияси сабаб бўлади. [62; 106-112-б; 89; 35-41-б.].

Юрак қон-томир касалликлари хавфини шакллантиришда гемостаз тизими аҳамиятини объектив баҳолаш, аксарият ҳолларда уларни ёндош касалликлар ва хавф омиллари билан қайси даражада боғликлиги муҳим аҳамиятга эга. Ушбу нуқтаи назардан томир-тромбоцитлар ва коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини МС асосий таркибий қисмлари билан алоқаси маълум аҳамият касб этади. Шунини ҳисобга олиб, биз ўтказган тадқиқот натижалари қонда тромбоцитлар миқдори меъерий ($(244,0 \pm 8,14 \times 10^9/\text{л})$) кўрсаткичга эгаллигини кўрсатди. Аммо уларни тромбоцитлар функционал фаоллиги ўрганилганда назорат гуруҳидагилардан нисбатан фарқ килиши аниқланди. Тромбоцитлар адгезияси назорат гуруҳидагиларга нисбатан 2,37 мартаба ошганлиги ($(p < 0,001)$), тромбоцитлар агрегацияси эса АДФ

индуцирланган юкори(1- ммоль) ва паст(0,5- ммоль) концентрацияда 1,8 ($p<0,01$) и 1,76 ($p<0,01$) мартаба юкорилиги аниқланди. (4.1 жадвал).

4.1-жадвал

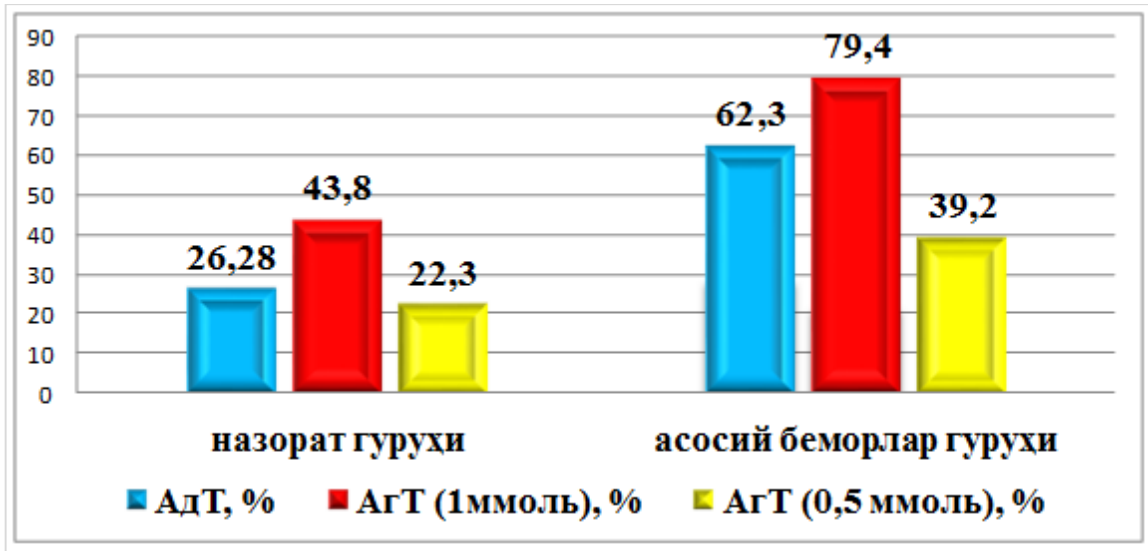
Метаболик синдром мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида гемостаз тизими кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	(M±m)	
	МС мавжуд беморлар (n=90)	Назорат гуруҳи (n=60)
Тромбоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	244,0±8,14	238,6±7,86
Тромбоцитлар адгезияси %	62,3±1,29***	26,28±3,2
Тромбоцитлар агрегацияси АДФ 1 ммоль, %	79,4±1,8**	43,8±0,92
Тромбоцитлар агрегацияси АДФ 0,5 ммоль, %	39,2±1,21**	22,3±0,42
Тромбоксан А2, пг/мл	28,2±0,17***	10,5±0,12
Қон ивиш вақти, сония	96,0±3,4***	311,8±2,18
Қисман фаоллашган тромбопластин вақти, сония.	20,0±1,4	27,18±2,8
Протромбин индекси, %	124,1±4,2*	95,2±3,7
Тромбин вақти, сония	8,4±0,13	11,3±0,16
Халқаро нисбий бирлик	0,89±0,01	1,01±0,01
Фибриноген, г/л	5,01±0,06*	3,1±0,09

Изох: * ($p<0.05$), ** ($p<0.01$), *** ($p<0.001$) – назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли ва ($p>0.05$) – статистик ишончсиз фарқлар.

Тромбоцитлар адгезияси назорат гуруҳидагиларга қараганда 2,37 мартабага ($p<0,001$), унинг агрегацияси эса АДФ индуцирланган юкори (1- ммоль) ва паст (0,5- ммоль) концентрацияда 1,8 ($p<0,01$) и 1,76 ($p<0,01$) мартаба юкорилиги қайд этилди. Хусусан адгезия назорат гуруҳига нисбатан беморларда ишончли ошганлиги аниқланди. (мос равишда 62,3±1,29% ва 26,28±3,2%.).

Тромбоцитлар агрегацияси ўрганилганда ҳам шунга ўхшаш ҳолат маълум бўлди. Жумладан, АДФ юкори (1-ммоль) ва паст (0,5-ммоль) концентрацияларида 1,8 марта ($79,4 \pm 1,8\%$ асосий $43,8 \pm 0,92\%$ назорат гуруҳида; $p < 0,01$) ва 1,76 ($39,2 \pm 1,21\%$ асосий $22,3 \pm 0,42\%$ назорат гуруҳида; $p < 0,01$) (3-расм).



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

МС тромбоцитларни адгезивлик ва агрегацион фаолиятини асосий гуруҳдаги беморларда кўпайиши қонда глюкоза ҳамда умумий холестериннинг кўтарилишига боғлиқ, холда унинг қуюқлашишини ошиши билан боғлиқ. Бундай ўзгариш бошқа қатор кузатувларда ҳам ўз исботини топган. [91; 58-62-б.].

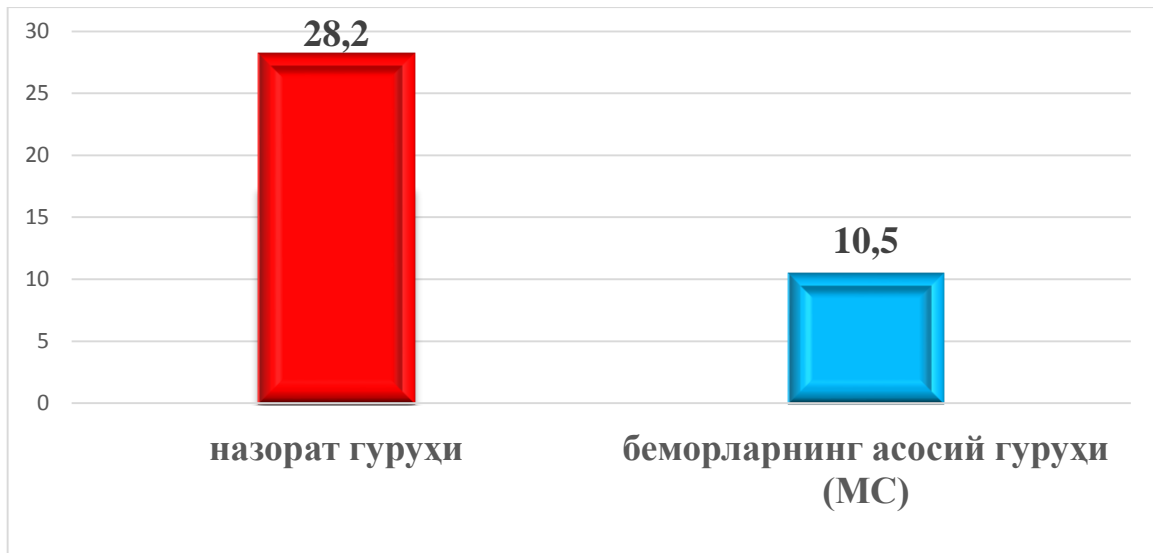
Томир-тромбоцитар гемостаз жараёнларининг фаоллашиш механизмларини таҳлили унинг юзага келишида қон томирларининг ва субэндотелиал тўқима тузилмалари, хусусан коллаген етакчи туртки ҳисобланади. Коллаген ва субэндотелиядаги мавжуд Виллибранда омили таъсирида тромбоцитларнинг жадал фаоллашуви юз беради, улар шаклини ўзгартириб шишади, ҳамда тиканаксимон шохчалар ҳосил қилиб зарарланган юзага адгезияси кузатилади. Бунда тромбоцитларнинг зарарланган томирлар субэндотелиал юзасига адгезияси унинг қатор

таркибий қисмлари, хусусан тромбоцитлар мембранаси таркибий қисмлари, Виллибранд омили ва қатор бошқа оқсиллар (тромбоспондин, фибронектин) ўзаро таъсири билан боғлиқ. Бир вақтнинг ўзида АДФ, катехоламинлар ва серотонин зарарланган хужайралардан ажралиши ва коллаген тромбоцитлар агрегациясини кучайтиради. Бунда тромбоцитлар α -гранул тромбоцитлар (АДФ, серотонин, адреналин, айрим оқсиллар, қон агрегацияси ва ивишида иштирок этувчи IV-омил, b-тромбоглобулин, пластик ўсиш омили, айрим ивиш омиллари, гликопротеины IIb и IIIa), фибриноген тромбоспондин ҳамда бошқа оқсиллар билан специфик реакцияга киришади. Бундай жараёни юзага келиши қон пластинкаларида орқага қайтмас агрегациясини чақиради ва тромбоцитларда арахидон кислотадан тромбоксан A2 ҳамда простаглицлин ҳосил бўлишини бузади. [106; 898-918-б.].

АДФ, серотонин ва адреналин таъсирида тромбоцитларнинг агрегация жараёнилари кескин ошади ва зарарланган микромирлар спазми кузатилади.

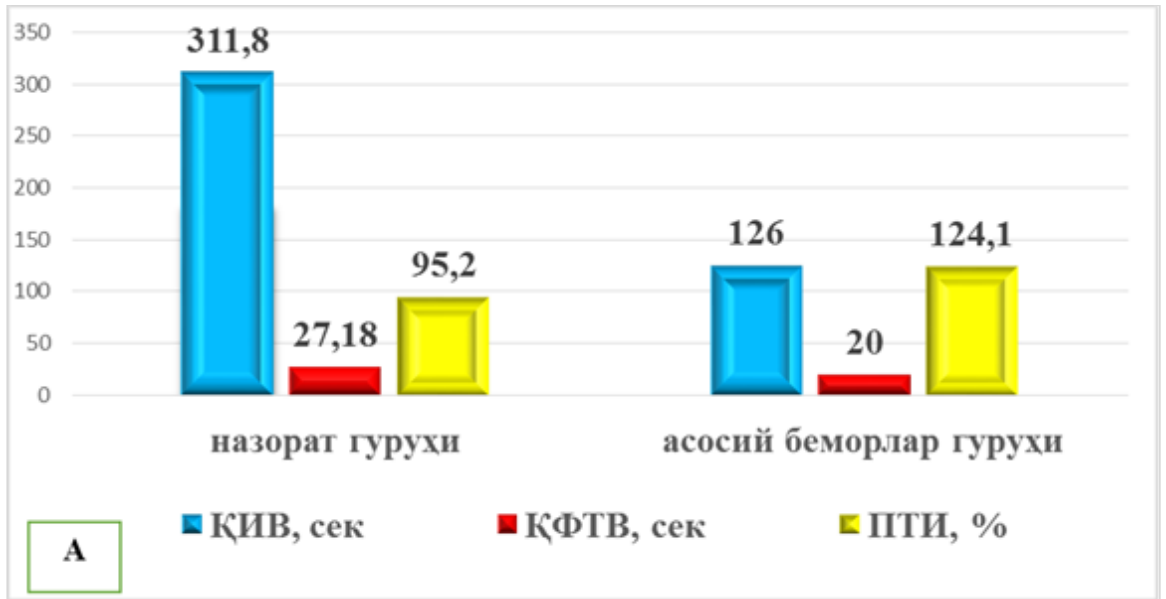
Плазма ва қон пластинкаларидан озод бўлган омиллари ҳамда тўқима тромбопластинининг ўзаро таъсирида қон ивиш жараёни бошланади. Бунда бирламчи гемостаз соҳасида аввал оз сонли тромбин ҳосил бўлиб бир томондан тромбоцитларни орқага қайтмас ўзгаришларини ниҳоясига еткази, бошқа томондан фибрин ҳосил бўлишига имконият яратади. У тромбоцитлар қотишмага ёпишиб уни қотиради. [69; 343-351-б.].

Ушбу далилларни инобатга олиб, МС тромбоксан A2 даражасини унинг муҳим метаболити ёрдамида ўрганиш маълум қизиқиш уйғотади. Жумладан, беморлар гуруҳида тромбоксан A2 ни назорат гуруҳига нисбатан ($28,2 \pm 0,17$ пг/мл) ва ($10,5 \pm 0,12$ пг/мл) ишончли юқорилиги 2,69 марта аниқланди (мос равишда ишончли юқори ($p < 0,001$)). (4-расм.).



4-расм. Метаболик синдром мавжуд назорат ва асосий гуруҳ беморларида тромбоксан А2 кўрсаткичлари фарқи.

Олинган натижалар беморларда қон ивиш вақтини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли яъни 3,3 мартага қисқарганлигини кўрсатди. (мос равишда $96,0 \pm 3,4$ ва $311,8 \pm 2,18$ сония; $p < 0,001$). МС мавжуд беморларда қисман фаоллашган тромбопластин вақти кўрсаткичи $20,0 \pm 1,4$ сония бўлиб назорат гуруҳида $27,18 \pm 2,8$ сонияга тенг бўлди ва улар бир-биридан ишонарли фарқ қилади. Халқаро нисбий бирликда ҳам шунга ўхшаш ўзгаришлар аниқланди мос равишда ($0,89 \pm 0,01$ ва $1,01 \pm 0,23$). Шу билан бирга МС аниқланган беморларда протромбин вақти $8,41 \pm 0,13$ сония бўлиб назорат гуруҳидаги ($11,3 \pm 0,16$ сония) унча фарқ қилмаган бўлса, ҳам 3,24 баробар қисқарганлиги қайд этилди. Юқоридагилар билан бир қаторда МС да протромбин индекси, фибриногенни меъёридан юқорилиги аниқланди. Жумладан, протромбин индекси назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта баланд бўлиб, мос равишда $124,1 \pm 4,2\%$ ва $95,2 \pm 3,7\%$ тенг бўлди. Фибриногенни ўртача кўрсаткичлари 1,6 марта баланд бўлиб мос равишда $5,01 \pm 0,06$ г/л ва $3,1 \pm 0,09$ г/л аниқланади. (5-расм.).



5-расм. А и Б гуруҳларда гемостаз кўрсаткичлари ўзгаришидаги фарқлар.

Сўунгра юрак қон-томир хавф даражасини аниқлаш мақсадида аниқланган хавф омиллари билан бир қаторда улар орасидаги боғлиқликни ҳам ўргандик. Ушбу мақсадда МС асосий таркибий қисмлари билан гемостаз тизими кўрсаткичлари ҳолати билан ўртасидаги корреляция боғлиқлигини ўргандик ва маълум боғлиқликлар мавжудлигини аниқладик. (4.2-жадвал.).

4.2-жадвал

Қон босими ва гемостазиограмма кўрсаткичлари орасидаги корреляция боғлиқликлари кўрсаткичлари

Қон босими (мм.сим.устуни)	Тромб оксан	Тромб оцитлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибри ноген	Прот ромб ин индекс си	Тром бин 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*

Жадвалда келтирилганидек, деярли барча гемостаз кўрсаткичлари қон босими даражалари билан ишончли корреляцион боғлиқликга эга. Лекин яққол намоён бўлган боғлиқлик қон босими билан тромбоксан А2 ($r=0,45$ ва $r=0,64$) орасида аниқланди. Ундан ташқари халқаро нисбий бирлик ва қисман фаоллашган тромбопластин вақти билан қон босими орасида манфий боғлиқлик қайд этилди. Бошқа томондан ўртача артериал босим билан бир томондан қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва протромбин индекси билан иккинчи томондан ишончли корреляцион боғлиқлик аниқланмади.

Тана вазни индекси ва липид кўрсаткичларининг гемостазиограмма кўрсаткичлари орасида ҳам боғлиқликлар аниқланди ва улар 4.3- жадвалда келтирилган.

4.3-жадвал

Кетле индекси, липидлар ва гемостазиограмма кўрсаткичларининг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражаси

Қон босими (мм.сим.устуни)	Тромб оксан	Тром боци тлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибр ино ген	Протро мбин индекси	Тро м бин вақ ти
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
Триглицерид	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*
-------	------	-------	---------	---------	-------	-------	-------

Бунда яққол намоён бўлган корреляцион боғлиқлик тромбоксан билан тромбоцитлар сони ўртасида қайд этилди.

Холестерин билан тромбоцитлар халқаро нисбий бирлик ва қисман фаоллашган тромбопластин вақти, фибриноген, ва тромбин вақти орасида ишончли алоқа аниқланди. Халқаро нисбий бирлик ва қисман фаоллашган тромбопластин вақти орасида салбий алоқа аниқланди. Шунингдек гликемия даражаси кўрсаткичлари билан гемостаз кўрсаткичлари орасидаги боғлиқликни ўргандик. Бунда юқори ишончли корреляцион алоқа гликемия даражаси билан тромбоксан А2 ва тромбоцитлар сони ўртасида мавжудлигини кўрсатди. (4.4-жадвал).

4.4-жадвал

Ўртача гликемия даражалари ва гемостазиорамма кўрсаткичлари ўртасидаги корреляция боғлиқликлари кўрсаткичлари

Гликемия кўрсаткичи	Тромбоксан	Тромбоцитлар	ХНБ	ҚФТВ	Фибриноген	ПТИ	ТВ
Нахорда	0,27*	0,23*	- 0,22*	- 0,17	0,21	0,18*	0,19
Бир соатдан сўнг	0,19	0,16	- 0,32*	- 0,08	0,18	0,12	0,16
Икки соатдан сўнг	0,33*	0,38*	- 0,45*	- 0,21*	0,38*	0,36*	0,42*

Глюкоза билан юклама ўтказилгандан сўнг гликемия билан гемостаз ўртасида ишончли алоқа йўқлигини кўрсатди.

Шунингдек биз ўз тадқиқотимизда гликемия даражаси билан гликозириланган гемоглобин орасидаги алоқани мавжудлигини аниқлашга ҳаракат қилдик. (4.5-жадвал).

Олинган маълумотларга кўра гликемия кўрсаткичлари умуман олганда гликозириланган гемоглобин градиацияларига мос келади. Шу ўринда жадвалда гемостазиограммада ўзгаришлар бўлмаган ҳолатлар келтирилган.

4.5-жадвал

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

НbA1 микдори	Нахорда	Бир соатдан сўнг	Икки соатдан сўнг
Меъёрий НbA1c ≤5,6%	4,5 ммоль/л	6,4 ммоль/л	4,5 ммоль/л
Қандли диабет хавфи НbA1c 5,7дан 6,4% гача	4,7 ммоль/л	8,9 ммоль/л	6,7 ммоль/л
Қандли диабет НbA1c ≥6,5%	6,6 ммоль/л	13,6 ммоль/л	9,1 ммоль/л

Гемостаз бузилган ҳолатлардаги ўзгаришлар 4.6–жадвалга келтирилган.

4.6-жадвал

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

НbA1 микдори	Нахорда	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 бузилган ҳолатларда барча ўрганилган кўрсаткичлар у бузилмагандаги кўрсаткичлардан юқорирок эканлигини кўрсатди. Кейинги босқичда МС мавжуд беморларда НОМА-IR индексини гликемиянинг турли градиациялари кўрсаткичлари ўрганилди. (4.7- жадвал).

4.7-жадвал

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

МС	Гипергликемияни турли тоифаларида НОМА-IR индекс миқдори		
	Гипергликемия наҳорда	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 маълумотларга кўра, МС аниқланган беморларда инсулинрезистентлик гипергликемия тоифаси билан боғлиқ. Наҳорги гипергликемия ҳолатида НОМА-IR индекси жуда паст, унинг юқори кўрсаткичи эса гликемик эгриликнинг вагоинсуляр фазасида бузилишларида қайд этилди.

Гемостаз бузилишлари ролини инсулинрезистентлик даражасидаги таҳлили 4.8- жадвалга келтирилган.

4.8-жадвал

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

МС	Гипергликемияни турли тоифаларида НОМА-IR индекси миқдори		
	Гипергликемия наҳорда	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 гемостазиограммасида ўзгариш бўлганларга, ундай ўзгариш аниқланмаганларга нисбатан, инсулинорезистентлик яққолроқ намоён бўлган. Бунда гемостаздаги бузилишлар инсулинрезистентликни ошишига ишонarli таъсир кўрсатишини таъкидлаш лозим.

Аҳоли саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлаш борасида ҳаракатларнинг энг ишончли йўли профилактика ҳисобланади. Ҳозирги вақтда бутун дунёда, шу жумладан Ўзбекистонда ҳам тиббиётнинг ушбу йўналишига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Профилактик ишларни самарали йўлга қўйишнинг биринчи қадамларидан бири скрининг текшириш усули ҳисобланади. Уни ўтказиш катта ҳажмдаги ишлар ва иқтисодий харажатлар талаб этгани учун, ҳам харажатли инвазив бўлмаган усулларни жорий этиш алоҳида аҳамиятга эга.

Аҳоли орасида МС кенг тарқалганлиги ва юқори социал-тиббий аҳамиятга эгаллигини инобатга олиб МС скрининг текширувини амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади. Унинг ёрдамида МС асосий ва қўшимча таркибий қисмларини аниқлаш мумкин. Глюкозага толерантликни бузилиши, КД, ортиқча тана вазни, АГ, дислиппротеидемия каби МС таркибий қисмларини юрак қон-томир касалликлари ва ўлимнинг асосий хавф омиллари эканлиги умум тан олинган. Лекин инсулинрезистентликда юрак қон-томир касалликларини шаклланишини айрим механизмларини қўшимча ўрганиш лозим. Хусусан, илмий нуқтаи назардан қон ивиш тизими ҳолати ва гликемия кўрсаткичлари орасидаги боғлиқлик аҳамиятга эга.

У ёки бу хавф омиллини моҳиятини аниқлашда турли хил усуллардан фойдаланилади. Бир омилли таҳлил усули умум тан олинган бўлса ҳам лекин унинг ёрдамида хавф омилларининг ўзаро алоқадорлиги ва уларнинг патологик жараёнга бирга таъсири тўғрисида хулоса чиқариш мураккаб ҳисобланади. Шу сабабли хавф омилларини ўрганишда кўп омилли таҳлилдан фойдаланилади. Шунини эътиборга олиб, протромбин индексини гликемик эгриликнинг турли нуқталарида (наҳорги, глюкоза билан юклама

берилгандан сўнг бир ва икки соат ўтгач) гликемия кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлигини ўргандик. (4.9-жадвал.).

4.9-жадвал

Эгриликнинг турли нуқталарида протромбин индексини гликемия билан корреляцион боғлиқлик даражаси.

Кўрсаткичлар	Глюкоза наҳорда	Глюкоза юкламасидан кейин бир соатдан сўнг	Глюкоза юкламасидан кейин икки соатдан сўнг
Танланган беморлар сони	90	90	90
Корреляция коэффициенти «г»	0,2689	-0,2533	-0,3303
Фарқи	P=0,0092	P=0,0154	P=0,0014
Ишонч оралиғи 95% «г»	0,06897 дан 0,4481гача	-0,4365 дан - 0,04996 гача	-0,5021 дан - 0,1334 гача

Олинган маълумотларга кўра наҳорда протромбин индекси ва гликемия орасида мусбат ишончли корреляцион алоқа мавжуд. Шу билан бир қаторда юкламадан кейин ҳам улар орасида ишончли алоқа сақланди. Лекин у манфий бўлди.

Олинган бу натижалар кутилмаган ва бирмунча тушунарсиз бўлди. Эҳтимол бу симпатоадренал ва вагоинсуляр фаолликни қайсидир даражада қон ивиш тизими механизмларига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу сабабли кейинги босқичда протромбин индекси, гликемиянинг қуйида келтирилган коэффициентлари билан юклама бергандан сўнг гликемия кўрсаткичи билан наҳордаги гликемия кўрсаткичи коэффициент Пост К бу глюкоза билан юклама бергандан кейинги бир соатдан сўнгги гликемия кўрсаткичи билан (юкламадан икки соат ўтгач гликемия ва наҳорги гликемия) бу наҳорги гликемия билан глюкоза билан юклама ўтказилгандан сўнгги кўрсаткич.

Гипер К шакар юкламасидан кейин қонни глюкоза билан тўйинганлик даражасини кўрсатади ва гликемик эгрилик симпатоадренал тизим фаоллигини акс эттиради. ПостК эса юкламадан кейин қонда глюкоза кўрсаткичларини камайиши даражасини ва гликемик эгриликни вагоинсуляр босқичи фаоллигини кўрсатади.

ГиперК шакар юкламасидан кейин организмни уни чиқитга чиқаришини баҳолаш имкониятини беради.

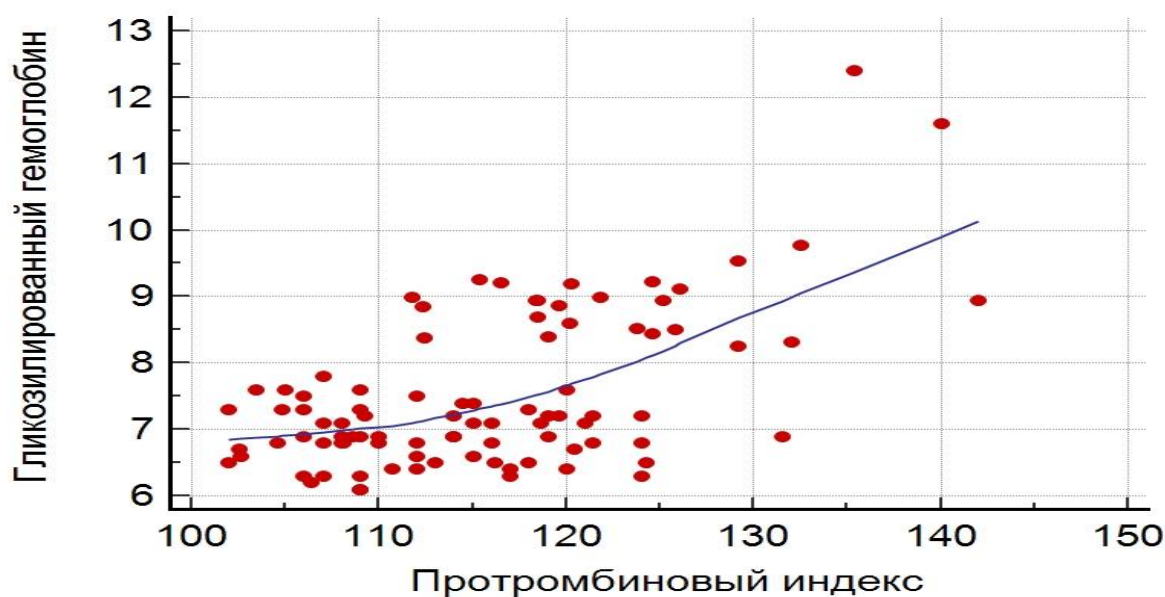
Олинган натижаларга кўра (4.10-жадвал) ПТИ ва ГиперК ўртасида ишончли салбий корреляцион боғлиқлик аниқланди. Шу билан бир қаторда ПТИ ни ПостК ва ГликК, билан мусбат ишончли боғлиқлик қайд этилди. Шундай қилиб, гликемик эгриликнинг симпатоадренал фаоллик босқичи билан тескари ва вагоинсуляр фаоллик босқичи билан тўғри боғлиқлик эканлигини аниқланди.

4.10-жадвал

Протромбин индекси билан гликемик эгриликлар орасидаги корреляцион боғлиқлик коэффицентлари.

Кўрсаткичлар	Гипергликемия коэффиценти	Постгликемик коэффицент	Гликемик коэффицент
Танланган беморлар сони	91	91	91
Корреляция коэффиценти «r»	-0,4251	0,2824	0,4690
Фарқ	P<0,0001	P=0,0084	P<0,0001
Ишонч интервали 95% «r»	-0,5843 дан - 0,2343 гача	0,07504 дан 0,4664 гача	0,2855 дан 0,6193гача

ПТИ билан углевод алмашинуви ўртасидаги боғлиқликни чуқурроқ ўрганиш мақсадида уни гликозириланган гемоглобин билан боғлиқлигини ўргандик. (6-расм).



6-расм. Гликозириланган гемоглобин билан протромбин индекси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик кўрсаткичлари.

Гликозириланган гемоглобинни танлашимиздан мақсад, маълумки углевод алмашинувининг ушбу кўрсаткичи қондаги глюкоза даражасига нисбати стабил ҳолатини кўрсатади. У яқин ёки биринчи соатлардаги қондаги глюкоза миқдорини эмас, балки унинг 3 ой муддатдаги кўрсаткичларини акс эттиради. (4.11-жадвал).

4.11-жадвал

Гликозириланган гемоглобин кўрсаткичлари билан протромбин индекси орасидаги корреляцион боғлиқлик даражалари.

Танланган беморлар сони	91
Корреляция коэффиценти	0,5941
Фарқ	$P < 0,0001$
Ишонч интервали 95% r	0,4441 дан 0,7117гача

Олинган маълумотлар ПТИ билан HbA1c орасида кучли боғлиқлик аниқланди. Бунда ушбу боғлиқлик статистик ишончли бўлди.

Олинган маълумотлар қондаги глюкоза миқдorigа қараганда гипергликемия ва қон ивиши ошиши муҳим аҳамиятга эгалигини кўрсатиб берди. Шундай қилиб гиперликемия ва қон ивиш даражасини аниқлаш биргаликдаги хавфни аниқлашда HbA1c қондаги глюкозага нисбатан аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Бунда протромбин индекси кўрсаткичлари билан симпатоадренал ва вагоинсуляр босқичлари орасида маълум боғлиқлик мавжуд. Лекин бу ҳолатни келажакда янада чуқурроқ ўрганиш лозим.

§ 4.2. Метаболик синдром мавжуд беморларни даволашдан кейин динамикада гемостаз кўрсаткичларидаги ўзгаришлар.

Юрак қон томир касалликлари хавфини шаклланишида гемостаз кўрсаткичлари аҳамиятини объектив баҳолаш аксарият ҳолларда уларни ёндош касалликлар ва хавф омиллари билан боғлиқлиги ҳамда беморларни саломатликларига муносабатлари билан боғлиқ. Ушбу ва нуқтаи назардан МС мавжуд беморларда тромбоцитар ва плазма гемостази ҳолатини ўзаро боғлиқлигининг бир-биридан фарқланадиган терапевтик таъсир негизида ўрганиш маълум қизиқиш уйғотади. Шунинг учун ушбу масалани ўрганиш мақсадида эркак жинсига мансуб бўлган 40-60 ёш оралиғидаги метаболик синдром мавжуд бўлган беморлар гуруҳи танланди. Уларни ўртача ёши $48,6 \pm 1,4$ тенг эди. Олдимишга қўйилган мақсадни амалга ошириш учун ўтказиладиган терапияни гемостаз ҳолатига таъсирини баҳолашдан келиб чиқиб, кузатувдаги беморлар иккита бир хил гуруҳларга ажратилдилар. Уларнинг А гуруҳи (n=45) антиагрегант + антикоагулянт ва иккинчи Б гуруҳи (n=45) антиагрегант + антикоагулянт + метформин қабул қилдилар.

Метаболик синдромда қоннинг протромботик ва фибринолитик фаолликлари орасидаги мувозонат бузилиши сабабли ушбу муаммони ўрганиш маълум қизиқиш уйғотади. Бундай ўзгариш ўз навбатида турли аъзо ва тўқималарда ҳалокатли баъзан ўлим билан яқунланадиган

Ўзгаришларга олиб келади. Ушбу оғир жараённи олдини олиш мақсадида шифокорлар беморларга монанд муолажалар ва асоратларнинг профилактикасини тавсия этадилар. Лекин антикоагулянтлар ва антиагрегантлар билан ўтказилган терапияга қарамасдан қатор ҳолларда беморларни аҳволлари оғирлашиши мумкин. Бунга нафақат гемостаз тизимида сақланиб қолган ҳамда ёмонлашган гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва улар билан боғлиқ, ўткир ва сурункали қон айланиш тизимидаги бузилишлар ҳам ҳисобланади. Юқори тромбоген хавф тромбоцитлар гиперагрегацияси, гипокоагуляцияси оқибатида фибриногенни ошиши ва фибринолиз жараёнларини бузилиши сабабли юзага келади. Текшириш натижасида олинган маълумотларга кўра ҳар иккала гуруҳда қондаги тромбоцитлар кўрсаткичи меъёр даражасида бўлади.

Текшириш натижасида олинган маълумотларга кўра ҳар иккала гуруҳда қондаги тромбоцитлар кўрсаткичи меъёр даражасида бўлади. Мос равишда (А- $241,0 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$ и Б- $238,1 \pm 4,5 \times 10^9/\text{л}$) (4.12-жадвал).

4.12 жадвал

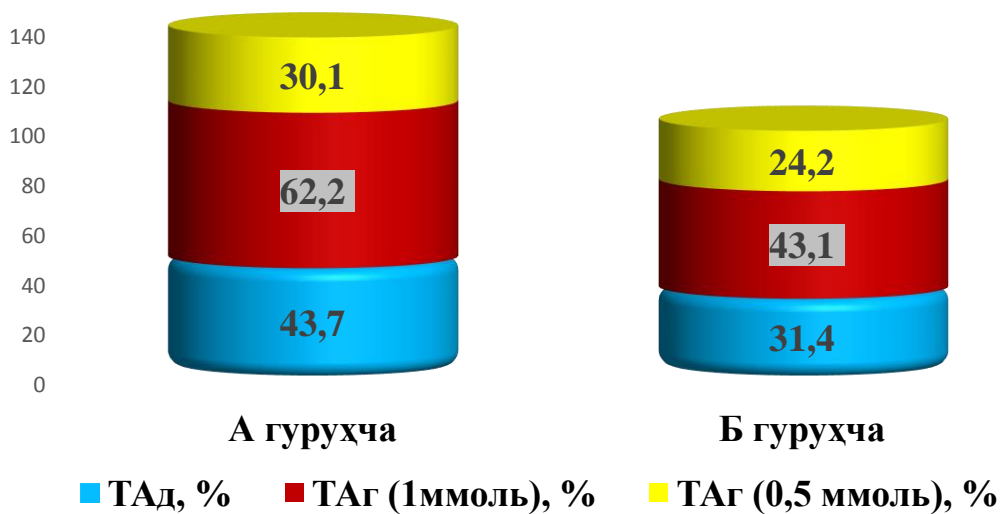
Метаболик синдром мавжуд беморларда даводан сўнг гемостаз кўрсаткичларининг динамикаси ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	А - гуруҳ, Антиагрегант +антикоагулянт қабул қилувчи (n=45)	Б – гуруҳ, антиагрегант+ антикоагулянт+ метформин қабул қилувчи (n=45)
Тромбоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	$241,0 \pm 5,2$	$238,1 \pm 4,5$
Тромбоцитлар адгезияси %	$43,7 \pm 2,7\%^{**}$	$31,4 \pm 1,2\%^{***}$
Тромбоцитлар агрегацияси с АДФ(1 ммоль, %) билан	$62,2 \pm 1,9^*$	$43,1 \pm 1,5\%^{***}$
Тромбоцитлар	$30,1 \pm 1,4^*$	$24,2 \pm 1,1\%^{***}$

агрегацияси АДФ(0,5 ммоль, %) билан		
Тромбоксан А2, пг/мл	21,2±0,12 *	13,2±0,1***
Қон ивиш вақти, сония	168,0±3,31 **	288,0±2,8***
Қисман фаоллашган тромбопластин вақти, сония	21,2±1,2	26,4±1,1
Протромбин индекси, %	107,6±4,2	94,5±4,2
Тромбин вақти, сек	9,8±0,14	13,6±0,12
Халқаро нисбий бирлик	0,9±0,01	0,9±0,01
Фибриноген, г/л	4,4±0,13	3,5±0,1**

Изох: * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) – статистик ишончли фарк ва ($p > 0.05$) – даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан статистик ишочсиз фарқ.

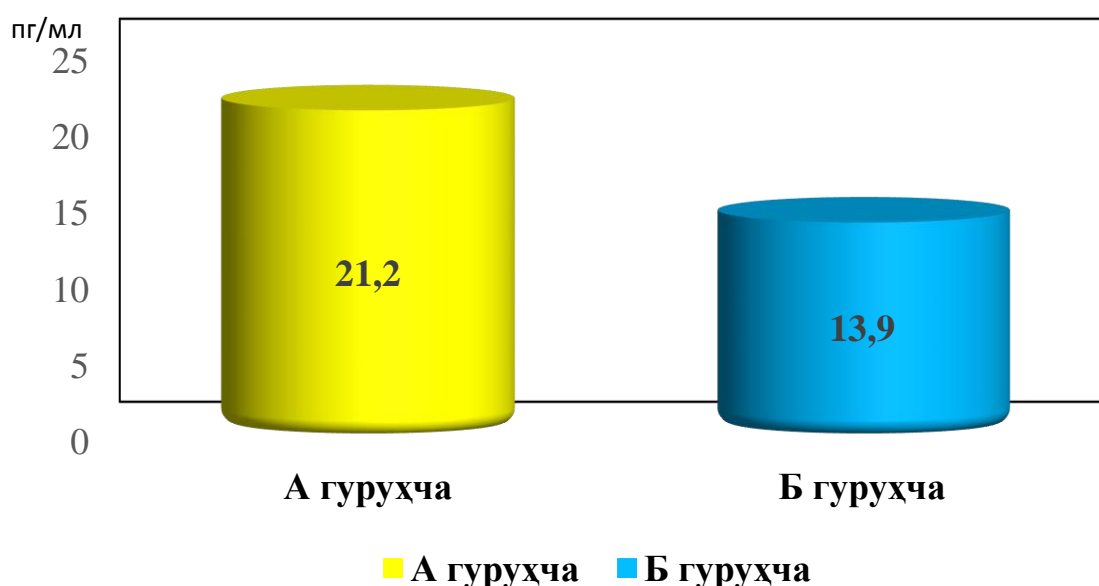
Тромбоцитлар функционал фаоллигини таҳлили хар иккала гуруҳда ҳам динамикада адгезия ва агрегация ижобий томонга ўзгарганлигини кўрсатди. Лекин кўрсатиш лозимки уларда айрим курсаткичлар бир-биридан бирмунча фарқ килди. (7-расм).



7-расм. Метаболик синдром мавжуд беморларда даволашдан сўнг тромбоцитлар адгезия ва агрегацияси динамикада ўзгариши.

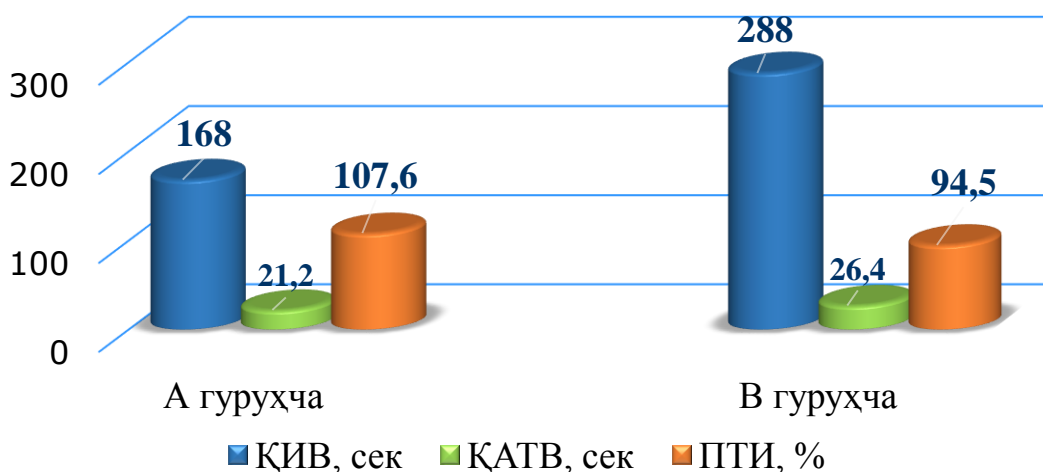
А гуруҳдаги метаболик синдром мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси $43,7 \pm 2,7\%$, юқори индуцирланган АДФ (1 ммоль) эса бу кўрсаткич – $62,2 \pm 1,9\%$ паст индуцирланган АДФ (0,5 ммоль)– $30,1 \pm 1,4\%$ тенг бўлди. Б гуруҳдаги метаболик мавжуд беморларда бу рақамлар мос равишда $31,4 \pm 1,2\%$; $43,1 \pm 1,5\%$ ва $24,2 \pm 1,1\%$ тенг бўлди. Келтирилган рақамлардан кўриниб турибдики, ўрганилган кўрсаткичларни кўпроқ пасайиши метаболик синдром мавжуд Б гуруҳдаги, яъни метформин қабул қилганларда кузатилди. Бунда А гуруҳга нисбатан тромбоцитлар адгезияси 1,4 мартага, унинг АДФ индуцирланган агрегацияси (1 ммоль и 0,5 ммоль) мос равишда 1,44 и 1,2 марта камайди. Олинган натижалар метаболик синдроми мавжуд Б гуруҳ беморларида метформин дори востасининг юқори самара берганлигини кўрсатди.

Тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси билан бир қаторда ҳар иккала гуруҳда ҳам тромбоксан А2 стабил метаболити В2 нисбатан даволашгача бўлган даражасига қараганда камайиши қайд этилди. А гуруҳда ушбу кўрсаткич 1,33 марта ($21,2 \pm 0,12$ пг/мл), ва Б гуруҳда 2,03 марта ($13,9 \pm 0,1$ пг/мл) тенг бўлди. (8-расм.).



8-расм. Метаболик синдром мавжуд беморларда даволашдан сўнг тромбоксана А2 динамикада ўзгариши .

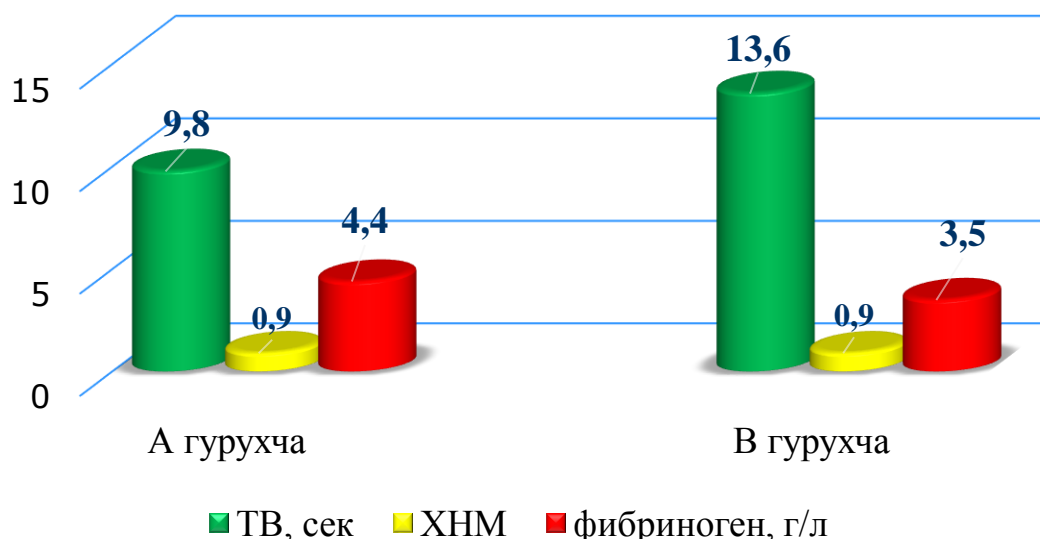
Қонни ивиш вақти ўрганилганда ҳам шунга ўхшаш ҳолат кузатилди. Ушбу кўрсаткич даво муолажалари ўтказилганга қадар А гуруҳда 1,75 марта ($168,0 \pm 3,31$ сония), ва Б гуруҳда 3,0 мартага ($288,0 \pm 2,8$ сония) тенг бўлди. (9-расм.).



9-расм. Метаболик синдром мавжуд беморларда даводан сўнг қон ивиш вақти, қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва протромбин индекси кўрсаткичларининг динамикада ўзгаришлари.

А гуруҳда ҚФТВ кўрсаткичи $21,2 \pm 1,2$ сонияга тенг бўлиб, даволашгача бўлган кўрсаткичлардан ($26,4 \pm 1,1$ сония) деярли фарқ қилмади, Б гуруҳда эса ($26,4 \pm 1,1$) сонияга тенг бўлиб, назорат гуруҳидаги кўрсаткичга максимал ($27,18 \pm 2,8$ сония) яқинлашди. Хар иккала А ва Б гуруҳларда протромбин индекси кўрсаткичлари мос равишда $107,6 \pm 4,2\%$ ва $94,5 \pm 4,2\%$ пасайди ва бу рақамлар унинг даволашгача бўлган кўрсаткичларидан ($124,1 \pm 4,2\%$) 1,2 ва 1,3 марта фарқ қилади.

Халқаро нисбий бирлик кўрсаткичларида давога қадар ($0,89 \pm 0,01$ ва $1,01 \pm 0,01$ назоратда), ва ундан кейин ҳам А гуруҳда - $0,9 \pm 0,01$ ва Б гуруҳда - $0,9 \pm 0,01$) меъёр даражасидан оғишлар кузатилмади. Тромбин вақти А гуруҳда $9,8 \pm 0,14$ сония (давогача $8,4 \pm 0,13$ сония) ва Б гуруҳда эса - $13,6 \pm 0,12$ сонияга тенг бўлди. Фибриноген кўрсаткичлари А гуруҳда $4,4 \pm 0,13$ г/л дан $3,5 \pm 0,1$ г/л га камайди. (10-расм).



10-расм. Метаболик синдром мавжуд беморларда даводан сўнг тромбин вакти, халқаро нисбий бирлик ва фибриноген кўрсаткичларининг динамикадаги ўзгаришлари.

Шундай қилиб, метаболик синдромга чалинган беморларда гиперкоагуляция ҳолати кузатилади ва у ўтказилган антиагрегант ва антикоагулянт муолажалардан кейин камаяди. Лекин ушбу даво гуруҳига метформинни қўшилиши гликемия даражаси ва холестеринни камайиши ҳисобига антиагрегант ҳамда антикоагулянт терапия самарасини оширади. Бу метаболик синдром мавжуд беморларда соғлом ҳаёт тарзини кенг тарғибот қилиш билан бирга даволаш тактикасини ҳам мувофиқлаштириш мақсадга мувофиқлигини кўрсатди.

§ 4.3. Метаболи синдромда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва олдини олиш алгоритми.

Ўтказилган тадқиқотнинг якуний қисмида метаболик синдром аниқланган кузатувдаги беморларни клиник-асбобий, биокимёвий ва гемостазиологик маълумотларни таҳлил қилиб, гемостаз тизимидаги ўзгаришларга боғлиқ, ҳолда ушбу синдромни юзага келиш хавфини аниқлаш алгоритмини яратдик. Ушбу алгоритмни амалиётга қўллаш

метаболик синдромда гемостаз бузилишларини эрта ташхислаш ва олдини олиш имкониятини яратади. (11-расм).

Ундан ташқари, биз томонимиздан «Метаболик синдромда тромбоцитар звенони меъёрлаштириш» дастури яратилди. (ЭВМ учун №DGU 07332, реестри ЭВМ УзР. 9 декабрь 2019 й.)

Унинг ёрдамида метаболик синдромда юрак қон-томир касалликларини юзага келиш хавфи ва гемостаз бузилишларини даволашдаги тавсияларда фойдаланиш мумкин. Жумладан мазкур электрон дастурдан фойдаланиш гипокалорияли парҳезни ва статистик ҳамда динамик жисмоний юкламаларни ҳар бир бемор учун алоҳида танлаш имкониятини беради. Ундан ташқари у тромбоцитлар звеноси гемостазини унинг агрегацияси ва адгезивлигини камайиши ҳисобига тромботик асоратларни камайишига олиб келади. Пироварлд натижада буларнинг барчаси метаболик синдромда даво тактикасини тўғри танлаш, асоратларни олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда умрини узайтиришга замин яратади. Дастурни тузишда ҳар бир хавф ва юрак қон-томир умумий хавфи инобатга олиниб, гуруҳлардаги ҳар хил сондаги хавф омиллари солиштирилди. Алгоритм ҳисоби, хавф омиллари ва уларни мезонлари 2-иловадаги жадвалларда келтирилган.

**Метаболик синдромда гемостаз тизими бузилишини эрта
ташхисоти ва олдини олиш алгоритми.**



Тадқиқотимизниг ушбу қисмидаги олинган маълумотларнинг таҳлили метаболик синдром билан касалланган беморлар гемостаз тизимида қон ивиш жараёнларини фаоллашуви кузатилади ва тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегациясининг фаоллашуви, тромбоксан А2 миқдорининг кўпайиши, протромбин индекси ҳамда фиброгенни ошиши билан намоён бўлади. Шунингдек, улар метаболик синдромнинг таркибий қисмлари билан коррекцияда бўлади.

Метформинни барча моддалар алмашинуви жараёнларига ижобий таъсирини инобатга олиб, у гемостазга ҳам таъсир кўрсатади деган фикрга келдик. Шу сабабли унинг ушбу таъсирини ўрганиш мақсадида, метаболик синдромда антиагрегацион ва антикоагулянт терапияга метформин дори воситасини қўшиб комплекс муолажани қон ивиш тизимида таъсирини ўргандик.

Беморларни даволаш тактикасидан келиб чиқиб, икки гуруҳга (А ва Б) бўлиб ўрганганда гемостаз тизими фаоллиги пасайганлиги аниқланди. Бунда динамикада ижобий самара Б гуруҳда кузатилди. Жумладан, А гуруҳга нисбатан тромбоцитлар адгезияси 1,4 марта, АДФ концентрациясидан келиб чиқиб, унинг агрегацияси мос равишда 1,44 ва 1,2 марта; тромбоксана А2 1,5 марта; қон ивиш вақти 1,7 марта; протромбин индекси 1,13 марта фибриногена 1,3 марта камайди. Олинган натижалар метаболик синдром гиперкоагуляция белгилари билан кечганда метформинни қўллаш метаболик синдромда мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Утказилган тадқиқот натижаларини таҳлил қилиб, гемостаз тизими ўзгаришларидан келиб чиқиб, метаболик синдромда хавф даражасини аниқлаш мақсадида алгоритм яратдик. Ундан фойдаланиш метаболик синдромда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни эрта аниқлаш имконини беради.

ХОТИМА

Метаболик синдром коморбидликни классик клиник кўриниши ҳисобланиб, юрак қон-томир касалликларининг асосий хавф омилларидан бири. Инсулинрезистентлик, артериал гипертензия, дислипидемия, гипергликемиялар метаболик синдромнинг тарқибий қисмлари томирлар атеросклерози ривожланишига олиб келади ва гемостаз бузилишлари билан кечади. [89;35-41-б.]. Атеротромбоз жараёнларига қатнашадиганлар орасида тромбоцитлар гиперфаоллиги етакчи ўрин эгаллайди. Гипергликемия, дислипидемия ва артериал гипертензия атерогенез жараёнида ва тромб ҳосил бўлишида патогенетик узвий боғлиқликда бўлади ва шу сабабли узок муддат гипотензив муолажалар негизида антитромбоген муолажа ўтказиш патогенетик асосли ҳисобланади. [91; 58-62-б.].

Антиагрегант дори воситаларини буюриш барча коагуляцион жараёни шу жумладан юрак қон-томир касалликларини профилактикасини ҳам ўз ичига қамраб олади. Бошқа томондан артериал гипертензияда ўлимнинг асосий сабаби атеротромботик асоратлар ҳисобланади. Қатор тадқиқотларда артериал гипертензия мавжуд беморларда гипотензив муолажалар негизида кичик дозаларда ацетилсалицил кислота дори воситасини қўллаш геморрагик инсулт юзага келиш эҳтимоллигини оширмасдан миокард инфаркти хавфини камайтиради. [106; 898-918-б.]. Бироқ 25-64% ҳолларда инсулинрезистентлик кузатилади. Антитромбоген муолажаларни самарасига таъсир қилувчи омиллар ичида липидлар алмашинувига алоҳида аҳамият берилади. Маълумки, дислипидемияда тромбоцитларнинг агрегация индукторларига сезувчанлиги ошади ҳамда уларни секретор фаоллиги кучаяди. Метаболик синдромга хос бўлган инсулинрезистентликда липолиз оқибатида жигардан озод ёғ кислоталари ажралиши кўпаяди.

Бу ўзгаришлар триглицеридлар, холестерин, паст зичликдаги ва ЛИНИ ларни кўтарилиши билан кечувчи ўзига хос липид профил касалланишига олиб келади. Оксидланишга мойил бўлганлиги сабабли ЛИНИ атерогенезда муҳим роль ўйнайди. Бошқа томондан яқинда ўтказилган тадқиқотлар кўрсатишича, таркибига кирувчи оксил структурасида прооксидант ва яллиғланиш олди ҳолат негизида ўзгариш бўлганлиги сабабли паст зичликдаги липопротеидлар ўзининг протектив фаоллигини йўқотади. [113; 700-711-б.].

Барча изланувчилар метаболик синдромда гемостазни тромбоцитар звеноси бузилишлари муҳим ўрин тутиши ва бунда тромбоцитлар гиперфаоллиги ҳамда эндотелиал дисфнкция муҳим аҳамиятга эғалигини кайд этишади. Бунда тромбоцитлар агрегацияси ўзига хослиги алоҳида аҳамиятга эға бўлиб, ўзидан агрегацияни жумладан АДФ юқори эндоген индукторларини ажратади. Тромбоцитар агрегациянинг юқори чидамлилиги унинг фаол шаклланиб кўпайишига олиб келади. Бир вақтнинг ўзида унга инсулинрезистентлик гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия ва гемодинамик каби комплекс хавф омиллари таъсир кўрсатади вав метаболик синдромда тромбоген хавфни оширади. Лекин метаболик синдромни алоҳида таркибий қисмлари билан тромбоцитларни функционал фаоллиги бузилиши орасидаги алоқалар тўғрисидаги фикрлар олимлар орасида бирмунча фарқ қилади. [128; 155-164-б.].

Кўшимча илмий асосларни талаб этувчи ушбу далилларни инобатга олиб олдимизга куйидаги мақсадни кўйдик: метаболик синдромни хавф омилларини ривожланиши асосида гемостаз тизими ҳолатини ўрганиш, эрта ташхислаш ва даволашни мукамаллаштириш.

Ушбу мақсадда 416 нафар метаболик синдроми билан оғриган 40-60 ёшдаги беморлар кузатувга олинди. Уларни 90 таси Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази кардиология бўлимида ва 366 таси Тошкент врачлар малака ошириш институти базасида кузатувга олиндилар. Назорат

гуруҳини 60 та метаболик синдром мавжуд бўлмаган кишилар ташкил қилдилар.

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида қуйидаги текшириш усуллари қўлланилди: умумий клиник (беморни сўраб суриштириш ва объектив кўрик), асбобий (қон босимини ўлчаш, Кетле индекси, тана вазни индекси), лаборатор (биокимёвий: холестерина (ХС), триглицеридлар (ТГ) ва β-липопротеидлар (β-ЛИП), глюкоза толерантлик тести (ТТГ) стандарт синамалар кўрсаткичлари; гемостазиологик: веноз қонда тромбоцитлар сони, индуцирланган АДФ (1,0 ва 0,5 ммоль) тромбоцитлар адгезия (АдТ) ва тромбоцитлар агрегациясини (АгТ), қондаги тромбоксан В2 стабил метаболити орқали тромбоксан А2 ни аниқлаш, қисман фаоллашган тромбопластин вақтини (ҚФТВ), протромбин индекси (ПТИ), тромбин вақти (ТВ), плазмада фибрин-мономер эрувчи комплекси, фибриноген кўрсаткичларини аниқлаш ва статистик усуллар.

Бугунга кунда касалликлар юзага келишида хавф омилларини ўрни мунозара туғдирмайди. Улар нафақат касаллик юзага келишига шароит яратади, балки унинг зўрайиши, оғир кечиши ва прогнози ёмонлашишида ҳам муҳим аҳамиятга эга. Шу сабабли юқумли бўлмаган касалликларни олдини олишда хавф омилларини эрта аниқлаш ва бартараф этиш тамойиллари ётади. Хозирга вақтда республикамизда юқумли бўлмаган касалликларни олдини олишга алоҳида эътибор берилмоқда. Афсуски сўнгги йилларда кўп касалликларни хавф омили ҳисобланган метаболик синдромни асосий таркибий қисмлари тез кўпайиб бормоқда. Яққол 2 тин қандли диабет ёки глюкозага толерантликнинг бузилиши кўринишида кечувчи унинг яширин шакли, артериал гипертензия, тана вазни индекси ва дислипидемия юрак қон-томир касалликларининг асосий хавф омиллари ҳисобланади. Мисол тариқасида келтириш мумкинки, гиперурекемия, юрак ишемик касаллиги хавфини оширади. Хавф омиллари муаммоси сўнгги нуқталар учун ҳам муҳим ҳисобланади. Метаболик синдром таркибий

қисмлари айникса унинг бир нечтаси биргаликда келганда юрак қон-томир касалликларидан ўлим сезиларли кўпаяди.

Тез ривожланиб бораётган замонамизда касалликларни шаклланишида нафакат анъанавий хавф омиллари, балки руҳий ҳолатлар ҳам таъсир кўрсатади. Шифокорларни сифатли ва юқори технологик тиббий усулларни доимо ҳам исталган самарани бермайди. Унинг учун бемор ўз соғлигига танқидий ёндоша билиши, даволаш жараёнига фаол қатнашиш ва тавсияларни ўз вақтида бажариши лозим. Беморни даволанишга мойиллиги давога ва ташхислаш билан узвий боғлиқдир. Беморни фақат шифокорга муурожаати ёки фақат шифокор тавсияларини бажаришига қараб уни жараёнга фаол қатнашганлиги тўғрисида хулоса чиқариш мураккаб.

Гемостаз кўрсаткичларини юрак қон-томир касалликлари хавфини шаклланишидаги ўрнини объектив баҳолаш аксарият ҳолларда мавжуд ёндош касалликлар ва хавф омиллари билан боғлиқ. Ушбу нуқтаи назардан гемостазиограмма кўрсаткичлари билан метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмлари ўртасидаги боғлиқлик маълум қизиқиш уйғотади. Шу билан бир қаторда ушбу боғлиқликни ўрганишдан олдин биз артериал гипертензия, қандли диабет, глюкозага толерантликнинг бузилиши, тана вазни индекси, қон босимини ўртача кўрсаткичлари, гликемия ва айрим кўрсаткичларни ўргандик.

Метаболик синдромни хавф омилларини монанд баҳолаш кўп ҳолларда хавф омилларининг эпидемиологик ҳолати, уларнинг тарқалиш даражаси ҳамда динамикаси билан узвий боғлиқ. Шу сабабли ўрганилаётган хавф омилларини тарқалиш динамикаси бирламчи скрининг ва кайта текширув жараёнида ҳам амалга оширилди. Бунда артериал гипертензияни аниқлаш сони 1,5 мартага кўпайганлиги қайд этилди. Шу ўринда аксарият популяцион кузатувларда ёш ошган сари артериал гипертензия аниқлаш сони ҳам ошиши кўрсатилган. Юқори қон босими мавжудлиги касалланиш, ногиронлик ва аҳоли ўлими билан боғлиқлигини инобатга олсак, бундай ҳолат тиббий социал вазият жиддий ёмонлашаётганлигидан далолат беради.

Қандли диабет эса 2,6 мартага кўпайди. Қатор ўтказилган проспектив текширишларга асосланиб қилган ЖССТ башоратларига кўра ҳар 10 йилда дунёда қандли диабет икки баробар кўпайиши кузатилмоқда. Олган маълумотларимизга кўра биз ўрганган популяцияда қандли диабет ўсиш даражаси ер куррасидаги ўсиш кўрсаткичларидан бирмунча юқори эканлигини кўрсатди.

12-йил давомида глюкозага толерантликнинг бузилиши сони 1,4 мартага камайди. Лекин гликемик эгриликни турли босқичларини тарқалиш динамикаси бирмунча фарқ қилади. Глюкозага толерантликни гликемик фазаси бузилишида унинг вагоинсуляр фазасидаги ўзгаришлар сони ишончли ошади. Шу билан бир қаторда гликемик эгриликнинг симпатоадренал ва вагоинсуляр фазаларидаги ўзгаришларни биргаликда келиши тарқалишида салбий динамика кузатилиши (ишончсиз бўлса ҳам) бирмунча тушунарсиз қолмоқда.

Глюкозага толерантликнинг бузилишини тарқалиши ва гликемик эгриликни турли фазаларидаги ўзгаришлар ёш улғайиши билан кузатиладиган ёшга боғлиқ ҳолларда физиологик ва патогенетик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ёш ошган сари организмнинг симпатоадренал тизимида фаоллик сусаяди. Балки у билан узвий боғлиқ глюкозага толерантликни глюкоза юкламасидан бир соат кейин бўлган гипергликемик ҳолати билан тушунтириш мумкин. Шунингдек гликемик эгриликнинг 2 фазаси бузилишининг узайиши ёш улғайиши оқибатида турли хил контринсуляр омилларни кўпайиши таъсирида инсуляр фаолликни пасайиши оқибатида юзага келади деб фараз қилинади.

12 йил давомида тана вазни индекси камайиши кузатилди. Адабиётларда бу ҳаёт тарзини ва овқат истеъмол қилиши ўзгариши билан тушунтирилади.

Гиперлипидемияни тарқалиши ўрганилганда, уларни турли хиллиги қайд этилди. Триглицеридлар ва гипер бетта липопротеидларни кўпайиши билан бир қаторда холестеринни статистик ишончли камайиши қайд

этилди. Ушбу тадқиқот доирасида ушбу ўзгаришга аниқ жавоб топиш бирмунча мураккаб ҳисобланади. Назаримизда бунинг учун липидларнинг турли хилларини алоҳида чуқурроқ ўрганиш лозим булади.

Олинган натижалар ёш улғайиб борган сари артериал гипертензия учраганлар ва гипергликемик ҳолат кўпайишини кўрсатади. Кандли диабет учраши ва унинг гликемик эгрилигининг вагоинсуляр фазасининг бузилиши ҳамда симпатоадренал фазаси бузилишининг тарқалиши сони камайганлиги қайд этилди.

Тана вазни индекси ёш ошган сайин камайиши буй узунлиги –вазн хусусиятларини тўлиқ акс эттирмайди. Шунинг учун буй-вазн кўрсаткичлари индексини динамикада тана вазни меъёрида ва ортиқча бўлганларга алоҳида ўрганиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Хавф омиллари сони ва уларни ёшга боғлиқ, холда кўпайиб бориши уларни фаол аниқлаш ҳамда ўз вақтида керакли чораларини кўриш лозимлигини кўрсатади.

Турли хил хавф омилларини ёш гуруҳларини тарқалишини ўрганиш уларни бир-биридан фарқланиши аниқланди. Хусусан систолик яккаланган артериал гипертензия кўпроқ, 50 ёшдан кейин кузатилади. Аксарият ҳолларда артериал гипертензия, юкори тана вазни индекси ва глюкозага толерантликнинг бузилиши билан бирга келди ва ёш улғайган сари бирга келиш ҳоллари кўпайиб борди. Таъкидлаш керак энг ёш (20-29 ёш) кузатувда бўлганларда глюкозага толерантликнинг бузилиши, тана вазни индекси ва гиперхолестеринемия бирга келиши кузатилмади. Ёш билан гиперхолестеринемия, артериал гипертензия, глюкозага толерантликнинг бузилиши, тана вазни индекси орасида алоқа аниқланмади. Метаболик синдромнинг барча тўртала хавф омилини бирга келиши ёш ошган сари кўпайиб борди ва статистик ишончли кўпайиши 40 ёшдан кейин кузатилиб 60 ёшгача давом этди.

Шундай қилиб келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики ёш ва хавф омиллари мавжудлиги уларнинг сони ва кўшалок келиши орасида маълум боғлиқлик мавжуд.

Лекин олинган маълумотлар асосида ушбу боғлиқлик маълум тизимли хусусиятга эга деб хулосага келишда асос бўла олмайди. Аммо шу билан бир қаторда хавф омиллари 40 ёшдан кейин интенсив кўпайиб боради. Шунини инобатга олиб 40 ёшдан кеч бўлмаган муддатда хавф омилларига қарши фаол профилактика чораларини кўриш мақсадга мувофиқ.

Ундан сўнг биз метаболик синдром аниқланган беморларда гемостаз ҳолати кўрсаткичларини баҳоладик. Таҳлил беморлар қонида тромбоцитлар сони меъёридалигини кўрсатди. Аммо унинг функционал ҳолатида назорат гуруҳидагиларга нисбатан ўзгаришлар кузатилди. Жумладан, тромбоцитлар адгезияси, ишончли 2,37 марта ($p < 0,001$), тромбоцитлар агрегацияси АДФ индуцирланган юқори (1 ммоль) ва паст (0,5 ммоль) концентрацияда мос равишда 1,8 ($p < 0,01$) ва 1,76 ($p < 0,01$) марта, юқори бўлди. У метаболик синдромда қондаги глюкоза ва умумий холестеринни ошиши билан боғлиқ бўлган қон қуюқлашиши сабабли эди. Ундан ташқари беморларда тромбоксан А2 ҳам ишончли кўтарилиши 2,69 марта ($p < 0,001$) қайд этилди., қон ивиш вақти эса мос равишда 3,3 марта ($p < 0,001$) қисқарди. Бунда қисман фаоллашган тромбопластин вақти ($20,0 \pm 1,4$ сония) назорат гуруҳидан ($27,18 \pm 2,8$ сония), ва мос равишда халқаро нисбий бирлик ($0,89 \pm 0,01$ ва $1,01 \pm 0,01$), бўлиб деярли фарқ қилмади. Лекин протромбин индекси метаболик синдром аниқланган беморларда 1,34 мартага қисқарган, фибриноген эса мос равишда 1,3 ва 1,6 марта кўпайганлиги аниқланди.

Гемостазиограмма ва метаболик синдромнинг таркибий қисмлари орасидаги боғлиқликни баҳолаш мақсадида асосий кўрсаткичлари билан қон босими даражаси орасида ишончли корреляцион боғлиқлик аниқланди. Қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва халқаро нисбий бирлик қон босими кўрсаткичлари билан тесқари боғлиқликда эканлиги аниқланди. Шунини таъкидлаш лозимки, систолик қон босими билан бир томондан

қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва халқаро нисбий бирлик билан иккинчи томондан ишонарли боғлиқлик аниқланмади.

Бунда тромбоксан билан қон босими орасида ишончли корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Юқори корреляцион боғлиқлик, шунингдек тромбоцитлар сони билан систолик ва янада кўпроқ диастолик қон босимлари орасида мавжудлиги маълум бўлди. Тана вазни индекси ива липидлар ҳамда гемостазиограммалар орасида ҳам боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланди. Бунда тромбоксан билан тромбоцитлар сони ўртасидаги корреляцион боғлиқлик яққол эканлиги намоён бўлди.

Холестерин кўрсаткичи билан тромбоцитлар сони қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва халқаро нисбий бирлик, фибриноген, ва тромбин вақти кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланмади. Қисман фаоллашган тромбопластин вақти ва халқаро нисбий бирлик орасидаги корреляцион боғлиқлик манфийлиги қайд этилди. Кейинги босқичда гликемияни гемостаз кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилди. Бунда гликемия тромбоксан ва тромбоцитлар сони билан юқори ҳамда ишончли корреляцион боғлиқликда эканлиги қайд этилди. Бунда глюкоза билан юклама берилгандан сўнг бир соат ўтгач гликемия билан гемостаз кўрсаткичлари орасида статистик ишончли алоқалар аниқланмади.

Тадқиқотда гликемияни ўртача даражасини гликозириланган гемоглабин билан ўзаро солиштиришга ҳаракат қилинган. Олинган маълумотларга кўра гликемия кўрсаткичлари гликозириланган гемоглабин хавф даражасига мос келади.

Гемостаз бузилишидаги ролни ўрганиш учун кўрсаткичлар гемостазиограммаси бузилган беморларда таҳлил қилинди. Гемостаз бузилиши ҳолатларида барча ўрганилган кўрсаткичлар бузилмаган ҳолатларга нисбатан юқори эканлиги тасдиқланди.

Кейинги босқичда биз НОМА-IR индексини метаболик синдромда гликемия турли градиацияларида ўрганилди. НОМА-IR индекси энг паст

кўрсаткичлари нахорги гипергликемия вақтида кузатилди ва юқори индекс кўрсаткичлари эса гликемик эгриликни вагоинсуляр фаза бузилишларида қайд этилди.

Гемостаз бузилиши инсулинрезистентлик даражасидаги ўрнини аниқлаш мақсадида юқорида келтирилган кўрсаткичларни гемостазиограммаси бузилган кишиларда ўргандик. Таҳлил гемостаз бузилганларда, меъёрдагиларга нисбатан инсулинрезистентлик яққолроқ намоён бўлишини кўрсатди. Шунини таъкидлаш лозимки гемостазни бузилиши инсулинрезистентликни ошишига сезиларли таъсир кўрсатади.

Инсулинрезистентлик моддалар алмашинувининг барча турларига таъсир кўрсатишини инобатга олиб, метформинни қўллаш гемостаз кўрсаткичларига ҳам таъсир қилади деган фикрга келдик. Метаболик синдромга чалинган беморларнинг терапевтик ёндошувида бир- бирдан фарқ қиладиган А ва Б гуруҳларда гемостаз кўрсаткичларининг пасайиши томонга ўзгарганлиги аниқланди. Бунда муолажаларга меформин қўшилган Б гуруҳда гемостаз кўрсаткичларига динамикасида ижобий ўзгаришлар кузатилди. Хусусан Б гуруҳда А гуруҳга нисбатан тромбоцитлар адгезияси 1,4 мартага, тромбоцитлар агрегацияси эса 1,44 ва 1,6 мартага (АДФ концентрациясига кўра) тромбоксан А2 1,5 марта, кон ивиш вақти 1,7 марта ва протромбин индекси 1,13 марта ва фибриноген 1,3 мартага камайди. Олинган натижалар метаболик синдром гиперкоагуляция белгилари билан келганда метформинни тавсия этиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Метаболик синдром мавжуд беморларда ўтказилган текшириш натижалари асосида гемостаз ўзгаришларига боғлиқ ҳолда биз унинг хавф даражасини аниқлайдиган алгоритмни яратдик. Ушбу алгоритмдан фойдаланиш метаболик синдромда гемостаз бузилишларини эрта ташхислаш ва профилактика ўтказиш имкониятини яратади.

ХУЛОСА

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 синдромни асосий таркибий қисмлари гиперхолестеринемия, гиперлипопротеидемия, гиперинсулинемияни гемостаз кўрсаткичлари тромбоцитлар агрегацияси ва тромбоксан В2 ўзгаришлари билан чамбарчас 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. Гемостаз 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.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Метаболик синдромга чалинган беморларга фетал тромбоэмболик асоратлар ривожланиш эҳтимоли бўлган алоҳида юқори хавф гуруҳидагилар деб қараш.

2. Метаболик синдром мавжуд беморларни олиб боришда профилактика чораларини кенгайтириш. Унда модификацияланган тромбоэмболик ҳолат предикторларини олдини олиш (тана вазнини камайтириш, жисмоний фаолликни ошириш, қон босимини назорат қилиш ва соғлом ҳаёт тарзига риоя қилиш).

3. Тромбоэмболик ҳолатларни юқори хавфи бўлган метаболик синдромга чалинган беморларни аниқлашда клиник-анамнестик хавф омилларини прогностик аҳамиятли программасидан фойдаланиш, беморларни олиб боришда алгоритмга қатъий амал қилиш, комплекс гемостазиологик текширувларни баҳолаб, хавфни олдини олиш учун мониторинг олиб бориш.

4. Тромбоген бузилишлар ривожланиш хавфи бўлган метаболик синдромга чалинган беморларга антиагрегант ва антикоагулянт терапияси комплекс давосига метформин дори востасини тавсия қилиш.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абдухакимова Н.А. Особенности клинического течения подагры при метаболическом синдроме // канд. дисс. Ташкент, 2011. С. 152.
2. Алиева А.В. Изучение распространенности нарушений углеводного обмена и риска их развития в Узбекистане // Автореф. канд. дисс. Ташкент, 2018. С. 39.
3. Алиханова М.Н., Ўзбекистонда қандли диабетнинг клиник-эпидемиологик тавсифи/ дисс. докт. мед. наук. Ташкент – 2018.
4. Аслонова И.Ж. Особенности клинического течения и лечения хронического пиелонефрита у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. //Автореф. канд. дисс. Ташкент, 2010. С. 28.
5. Болтаев С.Н. Показатели артериального давления среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе //Материалы Национального конгресса кардиологов России. – Москва. - 17-19 октября, - 2001 г. С.42.
6. Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С. Свидетельство от 24.08.2018 г. (№ DGU 05595) об официальной регистрации алгоритма электронной программы персонального динамического наблюдения за больными ГБ в условиях первичного звена здравоохранения.
7. Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С., Оценка эффективности работы школы гипертоников на уровне первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2012;2(3):7–15.
8. Даминова К.М. Дерматоглифические показатели у больных с метаболическим синдромом. //Журнал «Врач-аспирант». – Воронеж, 2011. - № 1.2(44). - С. 265-269.
9. Исмаилов К.Ю., Болевой синдром у больных ИБС при метаболическом синдроме. //дисс. канд мед. наук., Ташкент, 2003.
10. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Прогресс в области профилактики йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан (2004—2016). Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016;12:3:20-24.

11. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Прогресс в области профилактики йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан (2004—2016). Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016;12:3:20-24.
12. Исмаилов С.И., Муминова С.У. Роль дислипидемии в развитии нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы). - *Mižnarodnij endokrinologijski žurnal*. 2019;15(8):644-648. 2019.
13. Камилова У.К., Расулова З.Д. Изучение сравнительной эффективности действия лозартана на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(2):41-45. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-41-45>.
14. Каюмов У.К. Рецепт от всех болезней. / Здоровье Узбекистана №3 (36), 2019. с.4-7.
15. Каюмов У.К. Нормативы уровня гликемии среди мужчин 20-69 лет г. Ташкента // Методические рекомендации, г. Ташкент, 2002. С.8.
16. Нуриллаева Н.М., Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца в условиях первичного звена здравоохранения // Автореф. докт. дисс. Ташкент, 2012. С. 46.
17. Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года.
18. Узбекова Н.Р. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома и пути терапевтической коррекции //Дисс. докт. мед. наук., 2014.
19. Уринов О., Мамутов Р.Ш., Распространённость сахарного диабета. Ташкент, 2016.
20. Шагазатова Б.Х., Оценка качества амбулаторно-поликлинического наблюдения за больными сахарным диабетом // Врачебное дело, 2013.

21. Abu-Amara M., Yang S. Y., Seifalian A., Davidson B., Fuller B. (2012). The nitric oxide pathway—evidence for two protection against liver ischaemia reperfusion injury. *Liver Int.* 32, 531–543

22. Anderson K, Wherle L, Park M, Nelson K, Nguyen LD. Salsalate, an old, inexpensive drug with potential new indications: a review of the evidence from 3 recent studies. *Am Heal Drug Benefits.* 2014; 7:231–235. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

23. Asiry E. et al. Phenotypes of eosinophils in the diagnosis of atopic bronchial asthma in children //Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe. Vilnius: Sveikatos mokslai, 2019, t. 29, Nr. 3. – 2019.

24. Baillet A, Gossec L, Carmona L. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984008.

25. Berkovskaya M. A., Butrova S. A. (2009). Metabolic syndrome as prothrombogenic condition. *Obes. Metab.* 3, 3–9.

26. Barrett, T. D., Yan, W., Freedman, J. M., Lagaud, G. J., Breitenbucher, J. G., & Shankley, N. P. Role of CCK and potential utility of CCK1 receptor antagonism in the treatment of pancreatitis induced by biliary tract obstruction //British journal of pharmacology. – 2008. – V. 153. – №. 8. – P. 1650-1658.

25. Buvaltsev V. I. (2011). Endothelial dysfunction as new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Int. Med. J.* 51, 260–267. [Google Scholar].

26. Bogdanski P, Suliburska J, Grabanska K, Musialik K, Cieslewicz A, Skoluda A, Jablecka A. Effect of 3-month L-arginine supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor activity in patients with visceral obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(6):816–823. [PubMed] [Google Scholar].

27. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa et al. // *Diabetes Care.* 2001. - Vol. 24, № 4. -P. 683-689

28. Catherine C. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health. // *Diabetes Care* 42.6 (2019): 994-1004. Web. 14 Dec. 2019. <https://care.diabetesjournals.org/content/42/6/994>.

29. Cheong KC, Ghazali SM, Hock LK, Subenthiran S, Huey TC, Kuay LK, Mustapha FI, Yusoff AF, Mustafa AN. The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: variations by age, sex and race. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(2):74–78. doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

30. Chiang S, Bazuine M, Lumeng CN, Geletka LM, White NM, Ma J, et al (2010) The protein kinase IKK ϵ regulates energy expenditure, insulin sensitivity and chronic inflammation in obese mice. *138*: 961–975. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.046. The [PMC free article] [PubMed].

31. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism.* 2014; 63:181–187. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

32. Choi H. K., Willett W., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study // *Arthritis Rheum.* -2007. -V. 56, 6.- P. 2049-2055.

33. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999/ Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al. // *J.Am.Soc.Mephrol.*- 2005.- Vol.16.- P.489-495.

33a. Chapman, M. J., Fraser, R. J., Matthews, G., Russo, A., Bellon, M., Besanko, L. K. & Horowitz, M. Glucose absorption and gastric emptying in critical illness // *Critical Care.* – 2009. – V. 13. – №. 4. – P. R143- R145.

34. Das M., Das D. K. (2008). Molecular mechanism of preconditioning. *IUBMB Life* 60, 199–203. 10.1002/iub.31.

35. Dow CA, Stauffer BL, Greiner JJ, DeSouza CA. Influence of habitual high dietary fat intake on endothelium-dependent vasodilation. *Appl Physiol Nutr*

Metab = Physiol Appl Nutr métabolisme. 2015;40(7):711–715. doi: 10.1139/apnm-2015-0006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

36. Dow CA, Stauffer BL, Greiner JJ, DeSouza CA. Influence of habitual high dietary fat intake on endothelium-dependent vasodilation. *Appl Physiol Nutr Metab = Physiol Appl Nutr métabolisme*. 2015;40 (7):711–715. doi: 10.1139/apnm-2015-0006.

37. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications // *BMJ*.– 2018. – № 23. – P.361.

38. El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, de Adana JC, Pindado ML, Sánchez-Ferrer A, et al. ADMA elevation and arginase up-regulation contribute to endothelial dysfunction related to insulin resistance in rats and morbid obese humans. *J Physiol*. 2016;11(11):3045–3060. doi: 10.1113/JP271836. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

39. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, valuation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). // *JAMA*. -2001. -V. 285. -P. 2486-2497.

40. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout / M.D. Feher, L.Hepburn, M.B. Hogarth et al. // *Rheumatology*.-2003.-Vol. 42.-P. 321-325.

42. Fricker L. D. Neuropeptides and other bioactive peptides: from discovery to function // *Colloquium Series on Neuropeptides*. – Morgan & Claypool Life Sciences, 2012. – V. 1. – №. 2. – P. 1-122.

43. Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab*. 2011;13(2):115–117. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, et al. The CoLaus study: a population based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2008;8:6. doi: 10.1186/1471-2261-8-6.[PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Gamez-Mendez AM, Vargas-Robles H, Ríos A, Escalante B. Oxidative stress-dependent coronary endothelial dysfunction in obese mice. *PLoS One.* 2015;10(9):1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0138609. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

42. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

43. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis Elsevier Inc.* 2010;56(6):1168–1174. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.006.

44. Gonzalez Periz A, Horrillo R, Ferre N, Gronert K. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by ω -3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J.* 2009;23(6):1946–1957.

45. Gerstein H., Pais P., Pogue J., Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2019. - № 3. - P.612-619.

46. Giner A., Coca A., de La Sierra. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. // *J. Hum. Hypertens.* 2001. - № 7. – P. 481-485.

47. Glasser S.P. Hypertension, hypertrophy, hormones, and the heart. // *Amer. Med. J.* – 2004. – vol. 135 - № 2. – P. 16-21.

48. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki policemen study. / Pyorala K., Savolainen E., Lehtovirta E. et al. // *J. Chron. Dis.* - 1979. - Vol.32. - P.729-745.

49. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. / Rodrigues B.L., Lau N., Burchfiel C.M. et al. // *Diabetes Care*. - 2019. - № 8. - P.1262-1265.

50. Glucose intolerance, physical signs of peripheral artery disease, and risk of cardiovascular events: The Framingham study. / Brand F.N., Kannel W.B., Evans J. et al. // *Am. Heart J.* - 2004. - Vol.136. - № 5. - P.919-928.

51. Greenfield J.R., Samaras K., Chisholm D.J. Insulin resistance, intra-abdominal fat, cardiovascular risk factors, and androgen in healthy young women with type 1 diabetes mellitus. // *J.Clin.Endocrinol.Metab.* – 2002. - №3. – P. 1036-1040.

52. Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischemic heart disease: six year follow up in the Copenhagen male study. // *BMJ.* - 2003. - Vol.312. - P.736-741.

53. Heterogeneity of coronary heart disease risk factors in Indian, Pakistani, Bangladeshi, and European origin populations: cross sectional study. / Bhopal R., Unwin N., White M. et al.// *BMJ.* - 2019. - Vol.319. - P.215-220.

54. Homeostatis model assessment in a population with mixed ethnicity: the 2003 Singapore Health survey. /Tai E.S., Lim S.C., Chew S.K. et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2004. - № 2-3. – P 159-168.

55. Hiltunen L.A., Keinanen-Kincaanniemi S.M., Laara E.M. Glucose tolerance and cognitive impairment in elderly population. // *Public Health/* - 2001. - № 3. – P. 197-200.

56. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom Prospective diabetes study. / Adler A.I., Neil A.W., Manley S.E. // *Am. Heart J.* - 2019. -Vol.138. - № 5. - P.354-374.

57. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn study. / Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G. et al. // *Diabetologia.* - 2019. - № 8. - P.926-931.

58. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. / Umpierrez G.E., Isaacs S.D., Bazargan N. et al. // *J.Clin. Endocrinol.Metab.* – 2002. - №3. – P. 978-982.
59. Hux J.E., Ivis F., Bica A. Diabetes in Ontario. // *Diabetes care.* – 2002. - №3. – P. 512-516.
60. Incidence of diabetes in American Indians of three geographic areas: the strong heart study. / Lee E.T., Welty T.K., Wang W. // *Diabetes Care.* – 2002. - №1. – 49-54.
61. Inpatient death from acute infarction, 1982- 2003: analysis of data in the Nottingham heart attack register. / Brown N., Young T., Gray D. et al. // *BMJ.* - 2002. - Vol.315. - P.159-164.
62. Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. / Hory Y., Gabazza E.C., Yano I. et al. // *J.Clin. Endocrinol.Metab.* – 2019. - №2. – P. 660-665.
63. Joint discussing. / The International Collaborative group. // *J. Chron. Dis.* - 1979. - Vol.32. - № . - P.829-837.
64. Kannel W.B. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and promise. // *J. Atheroscer. Thromb.* 2010. – № 2. – P. 60-66.
65. Kaplan N.M., Weidmann P. Introduction : Is hypertension a metabolic disease. // *Amer. heart J.* – 2004. - vol. 125. - P. 1485-1487.
66. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-bodu-obesity, glucose intolerance, hyptriglyceridemia and hypertension. // *Arch.intern.Med.* – 1989. – Vol.149. – P. 1514-1520.
67. Ko G.T., Cockram C.S., Chan J.C. How to minimize those subjects with high 2 HR plasma glucose but 'normal' fasting plasma glucose levels. // *J. Med.* 2011. - № 1-2. –P. 53-65.
68. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 9th Edition*, 2019.
69. Kang D. H., Nakagawa T., Feng L. A Role of uric acid in progression of renal dis-ease // *J. Amer. Soc. Nephrol.* -2002. -V. 13. -P. 2888-2897.

70. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam // *Diabetes Care*. - 2002. - Vol. 25.-P. 1790-1794.

71. Levinson S. Brief review and critical examination of the use of hsCRP for cardiac risk assessment with the conclusion that it is premature to use this test / S. Levinson // *Clinica Chimica Acta*. - 2005. - Vol. 356. - P. 1-8.

72. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203):428–435.

73. Miles JM, Wooldridge D, Grellner WJ, Windsor S, Isley WL, Klein S, Harris WS. Nocturnal and postprandial free fatty acid kinetics in normal and type 2 diabetic subjects: effects of insulin sensitization therapy. *Diabetes*. 2003;52(3):675–681. doi: 10.2337/diabetes.52.3.675. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

74. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. Doi: 10.1089/ars.2012.5149. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

75. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

76. Monti LD, Setola E, Lucotti PCG, Marrocco-Trischitta MM, Comola M, Galluccio E, Poggi A, Mammi S, Catapano AL, Comi G, Chiesa R, Bosi E, Piatti PM. Effect of a long-term oral l-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012 ; 14(10) : 893–900.

77. Muratova A. Y. (2004). Status of Platelet-Mediated Hemostasis in Patients with Vascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus in Development of Anemia Syndrome. Saratov: Author's abstract of dissertation thesis for Ph.D. [Google Scholar].

78. Matsko N.W. Sudden death from ischemic disease in welders. // *Acta Medica Leopoliensia*. - 2002. - № 2. - P.201-206.

79. Marchesi E., Perani G., Falaschi F. Metabolic risk factors in White coat hypertensives. // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. - № 8. – P.475-479.

80. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort. / Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D. et al.//*Am.J. Cardiol.* –2001. – P. 1051-1057.

81. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. / Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. // *The new England J of Med.* 2004. - Vol.339. - № 4. - P.229-234.

82. Mortality and demographic data. / *Annual statistical in New Zealand*. 2004. - P.141.

83. Nakamura S., Nakamura K., Tanaka M. Increased risk of coronary heart disease in Japanese blue-collar workers. // *Occup. Med.* 2004. - № 7. - P.198-202.

84. Natural history of prevalent ischemic heart disease in middle-age men. / Lampe S.C., Whincup P.H., Wannamethee S.G. et al. // *Europ. Heart. J.* - 2004. - Vol.21. - № 13. - P.1052-1062.

85. Nonfasting serum glucose and the risk of fatal stroke in diabetic and nondiabetic subjects. 18-year follow-up of the Oslo study. / Hahiem LL., Holme I., Hjermmann I. et al. // *Stroke.* - 2002. - № 5. - P.774-777.

86. Novakovic B., Popovic M. Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad.//*Med. Pregl.*- 2001. - № 1-2. – P. 17-20.

87. Obesity and cardiovascular disease risk: research update. /Melanson K.J., Meinnis K.J., Rippe J.M. // *Cardiol. Rev.* – 2001. - № 4. – P. 202-207.

88. Obesity and cardiovascular risk. / Schulte H., von Eckardstein A., Cullen P., Assmann G. // *Herz.* – 2001. - № 3. – P. 170-177.

89. Oqamaa K., Tsujia I., Shionob K., Hisamichia S. Increased acute myocardial infarction mortality following the 2003 great Hanshin-Awajia earthquake in Japan. // *International J. of Epidemiology*. - 2004. - № 29. - P.449-455.

90. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M. Sex differences in the association between proinsulin and intact insulin with coronary heart disease in nondiabetic older adults. // *Circulation*. -2002. - №11. - P. 1311-1316.

91. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. / Yano K., Grove J.S., Chen R. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2001. - № 6. - P. 1065-1070.

92. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. / Mukamal K.L., Maki M., Muller J.E. et al.// *JAMA*. - 2001. - № 15. - P. 1965-1970.

93. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. / Rimm E.B., Chan J., Stamper M. et al. // *BMJ*. 2003 - Vol.310. - № 4. - P.555-559.

94. Qureshi A.I., Giles W.H., Croft J.B. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. // *Stroke*. - 2004. - № 7. - P.1329-1332.

95. Reaven J. Role of insulin resistance in human disease. // *Diabetes*. - 1988. - Vol.37. - № 12. - P.1595-1607.

96. Relation of salivary cotinine to blood pressure in middle-aged cigarette smokers. / Ishtvan J.A., Lee W.W., Connett J.E. // *Am. Heart J.* - 2019. - Vol.137. - № 5. - P.928-930.

97. Rett K., Wickmaer M., Mehnert H. New aspects of insulin resistance in hypertension. // *Eur. heart J.* - 2004. - № 15. - P. 78-81.

98. Richard P., Donahiu T., Orchard J. Hiperinsulinemia and Insulin Resistance: Associations with Cardiovascular Risk factors and Disease. // *Cardiovasc. Risk Factors*. - 2004. - № 1. - P.12-18.

99. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depended diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. / Turner R.C., Millns H., Neil N.A. // *BMJ*. 2004 - Vol.316. - № 3. - P.823-828.

100. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin depended diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. / Turner R.C., Millns H., Neil N.A. // *BMJ*. 2003 - Vol.316. - № 3. - P.823-828.

101. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trial. /Staessen J.A., Gasowsky J., Wang J.G. et al.// *Lancet*. – 2004; 355: 865-872.

102. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: The Framingham study.Wong N.D., Cupples L.A., Osteld A.M. et all.// *Am. J. of Epidemiology* - 2004. -Vol.130. - № 3. - P.469-480.

103. Robert M, Weisbrod, Shiang T, Leona AL, Sayah, Jessica L, Fry, Bajpai S, Reinhart-King CA, Lob HE, Santhanam L, Mitchell G, Cohen RA, FS Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet- induced obesity. *Hypertension*. 2013; 62 : 1105–1110.

104. Rosa DD, Grzeskowiak LM, Ferreira CL, et al. Kefir reduces insulin resistance and inflammatory cytokine expression in an animal model of metabolic syndrome. *Food Func*. 2016; 10:3390–3394. doi: 10.1039/C6FO00339G. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

105. Rowley WR, Bezold C, Arikan Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends. *Popul Health Manag*. 2017;20(1):6–12. doi: 10.1089/pop.2015.0181.

106. Satoshi Nishimura, Ichiro Manabe, Mika Nagasaki, Kinya Seo, Hiroshi Yamashita, Yumiko Hosoya, Mitsuru Ohsugi, Kazuyuki Tobe, Takashi Kadowaki, Ryozo Nagai and Seiryu Sugiura (2008) In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 118. doi:10.1172/JCI33328DS1 [PMC free article] [PubMed].

107. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2014;11(4):264–274. doi: 10.1038/nri2956. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
108. Semple JW, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2014;1(2):4–7. doi: 10.1038/nri2956. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. STEPS WHO. STEPwise approach to surveillance (STEPS). July 26, 2019 <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/>.
110. Sugamura K, Keaney JF. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med Elsevier Inc.* 2011;51(5):978–992. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.004.
111. Sadovsky R., Gaziano J.M. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. // *Am. J. Cardiol.* - 2012. - Vol.83. - № 7. - P.52-57.
112. Salonen J. Non-insulin dependent diabetes and ischemic heart disease. // *British Med.J.* - 2007. - Vol.298. - P.1050-1051.
113. Scheen A.J. The insulin sensitivity concept. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. - № 1. – P. 111-122.
114. Seedof U. The role of PPAR alpha in obesity.// *Nutr.Metab. Cardiovasc. Dis.* 2001. - № 3. – P. 189-194.
115. Sekiya M., Yamasaki Y., Tsujino T., Shiba Y. Insulin resistance in essential hypertension patients with impaired glucose tolerance. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 2003. - № 1. - P.49-56.
116. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men : The Osaka Health Survey. / Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K. et al.. // *J. Hypertens.* 2001. - № 7. – P. 1209-1215.
117. Seter P.M., Veter W. Metabolic effects of antihypertensive drugs. // *J. Hypertens.* – 2003. - № 4. – P 11-17.
118. Sexual belonging, age, cardiovascular risk factors of coronary heart disease - The prospective study 14786 men and women in Finland. / Jousilanti P., Vartiainen E., Tuomilento J., Puska P.// *Circulation.* 2019. - № 9. - P.165-172.

119. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. / Sonke G.S., Beaglehole R., Stewart A. et al. // *BMJ*. - 2003. - Vol.313 - P.853-855.

120. Sexton P.T., Woodward D.R., Gilbert N., Yanrosik K. Interstate differences in trends in coronary mortality and risk factors in Australia. // *Med J. Austr.* 2001. - Vol.152. - № 10. - P.531-539.

121. Shimamoto K. Insulin resistance syndrome and hypertension. // *Hokkaido Igaku Zasshi*. – 2004. - № 1. – P.9-14.

122. Schwarz B., Bischof H.P., Kunze M. Hyperglycemia and coronary risk factors from western Austria.// *Eur. J. of Epidemiology* - 2003. - № 1. - P.40-47.

123. Singh R.B., Rastogi S.S., Singh D.S., Mehta P.T. Effect of obesity and weight reduction in hypertension. // *Acta Cardiol.*– 2001.–vol. 45.- № 1.– P.45-56.

124. Singh N., Langer A. Current status of silent myocardial ischemia. // *Can. J. Cardiol.* - 2003. - № 4. - P.286-289.

125. Sirbori C.R., Crepald G., Manrato E. One-year treatment with ethyl esters of fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL without glyceimic alterations. // *Atherosclerosis*. – 2004. - № 2. – P. 419-427.

126. Soucek M., Kara T. Stress-induced hypertension and diabetes mellitus.// *Vnitr. Lek.* – 2001. - № 5. – P. – 315-319.

127. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.// *Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al.* // *Lancet*. – 2004; 355: 373-378.

128. Swislocki A.L., Hoffman B.B., Reaven G.M. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia in patient with hypertension. // *Am. J. Hypertens.* – 2008. - № 2. – P. 419-423.

129. Thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists, regulate endothelial cell growth and secretion of vasoactive. / Fukunaga Y., Itoh H., Doi K. et al. // *J. Hypertension*. - 2019. - № 5 – P. 51-59.

130. Tian H., Pan C., Lu G. Prevalence and risk factors of hypertension and coronary heart disease in the subjects with abnormal glucose metabolism. // *Chang Hua. Nei. Ko. Tsa. Chin.* 2003. - № 5. - P.306-309.

131. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. / Byrce A.P., Fard A., Malcom G.T. et al. // *Circulation*. – 2002. - № 4. – P. 419-424.

132. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963-2004./Kitamura A., Iso H., Iida M. et al. // *Am.J.Med.* – 2002. - №2. – P. 104-109.

133. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (the Cardiovascular Health Study)/ Rautaharju P.M., Nelson J.S., Kronmal R.A.//*Am.J.Cardiol.* – 2001. - № 2. – P. 118-123.

134. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. / Ramachandran S., French G.M., Vanderpamp J.M. // *BMJ*. - 2004. - Vol.320. - P.676-677.

135. Vaccaro O., Imperatore G., Iovino V. Does impaired glucose intolerance predict hypertension? A prospective analysis. // *Diabetologia*. – 2003. - № 1. – P. 70-76.

136. Walker B.R. Steroid metabolism in metabolic syndrome X.// *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab.* – 2001.- № 1. – P. 111-122.

137. Wei M., Gaskill S.P., Hafner S.M., Stern M.P. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart study. // *Diabetes Care*.- 2004. - № 7. - P.1167-1172.

138. Weideman P., Boehlen L.M., Courten M. Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. // *Hypertens.* – 2003. - № 2. – p. 65-72.

139. WHO – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. //J. Hypertension. – 2019. - № 17. – P. –151-183.

140. WHO. Diabetes mellitus .–1981.– p.52.

141. WHO. Diabetes mellitus.– 2003.– C.52.

142. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? / Barrett-Connor E., Ckhn B., Wingard D. et all. // JAMA. 2002. - Vol.265. - № 24. - P.627-631.

143. Wielgosz A. The importance of knowing about of incidence of acute myocardial infarction. //Can. J. Cardiol. - 2004. - Vol.16. - № 15. - P.372-377.

