

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАДМАНОВА НАРГИС КУРБАНОВНА

**АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА ИММУНОМЕТАБОЛИК
КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ИСТИҚБОЛЛИ ҚИЙМАТИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Шадманова Наргис Курбановна

Артериал гипертензияда иммунометаболик кўрсаткичларнинг
истиқболли қиймати..... 5

Шадманова Наргис Курбановна

Прогностическое значение иммунометаболических показателей при
артериальной гипертензии..... 25

Shadmanova Nargis Kurbanovna

Prognostic value of immunometabolic parameters in arterial hypertension 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works 50

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАДМАНОВА НАРГИС КУРБАНОВНА

**АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА ИММУНОМЕТАБОЛИК
КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ИСТИҚБОЛЛИ ҚИЙМАТИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib1594 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Полевщиков Александр Витальевич
биология фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022__ йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1 уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Web sayt: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1 уй. Тел./факс: +99865 223-00-50, Web sayt: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2022__ йил «__» _____ куни тарқатилган.
(2022__ йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Ш.Иноятов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Н.Ачилова

Илмий даражалар берувчи берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Н.А.Нуралиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда артериал гипертензия (АГ) муаммоси бутун дунёда эрта ўлимга олиб келувчи етакчи хавф омили сифатида долзарб аҳамият касб этмоқда. Касалликни глобал миқёсда ўрганиш шуни кўрсатдики, артериал босимни меъёр чегарасида бўлмаслиги, аввалгидек, глобал ўлимга олиб келувчи хавф омиллари орасида асосийси бўлиб, ҳар йили 9,4 миллион ўлим ва 212 миллион соғлом ҳаётни йўқотилишига сабаб бўлади (бутун дунё кўрсаткичининг 8,5 % ташкил қилади)¹.

Бутун дунёда сўнги 30 йил ичида 30-79 ёшли катталар орасида гипертониклар сони 650 млн дан 1,28 млн га ошган. Гипертония юрак, бош мия ва буйраклар касалликлари хавфини ошириб, касалланиш ва ўлимга олиб келувчи сабаблар орасида етакчиси ҳисобланади. Ўзбекистон 1990-2019 йиллар оралиғидаги даврда гипертония кўрсаткичи кескин ошган 10 та мамлакат қаторига киради (аёллар орасида-9% ва эркеклар орасида-15%)².

Сўнги ўн йилликларда юзага келган АГ ривожланишининг механизмлар мозаикасида энг қизиқарли янгилиги гипертоник касаллигини ривожланишида туғма ва орттирилган иммунитетнинг иштирокининг кашф этилиши бўлди³. Дунёнинг турли мамлакатларида АГ шаклланиш механизмларини ўрганишга қаратилган изланишлар олиб борилмоқда. Бунда АГ асоратланиш хавф омилларининг иммун-метаболик предикторлари ва информатив индикаторларини аниқлаш алоҳида аҳамиятга эга.

Бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш республика тиббиётининг долзарб йўналишларидан ҳисобланади. Шу қаторда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аҳолига кўрсатилаётган даво-профилактика хизматини яхшилаш, тизимга янги инвестицияларни жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини ва соғлом овқатланишни оммавий тарғиб қилиш ҳамда аҳоли қатламларини соғломлаштириш тиббиётининг устувор йўналишларидан бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 12-ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори; 2021 йил 3 февралдаги ПФ- 6155-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегияси»⁴ давлат дастури; 2021 йил 6 ноябрдаги «Янги Ўзбекистон-маърифатли жамият» концепцияси ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда

¹ Forouzanfar MH et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1659–1724 (2016).

² *Lancet* 2021; 398: 957–80. www.thelancet.com Vol 398 September 11, 2021.

³ Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–23. [https://doi.org/10.1093/cvx108](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108)

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 7 феврал 2017 йилдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947 – сонли Фармони. <https://lex.uz/acts/3107036>

белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Аниқланишича, Бухоро вилоятининг уюшмаган аҳолиси орасида АГ нинг учраш частотаси 20,2% ни ташкил этади. Аҳоли орасида АГ давосининг доимийлиги билан боғлиқ ноқулай вазият юзага келган. АГ билан касалланган беморларнинг деярли 4/5 қисми (77,41%) доимий давони қабул қилмайди. Бундай вазиятда ички аъзолар зарарланиши ва қон томир билан боғлиқ асоратлар хавфи сезиларли ошади (Жураева Х.И., 2017).

АГ аниқланишининг тиббий-ижтимоий омиллар билан боғлиқлиги бирламчи профилактик тадбирларнинг муҳимлигини кўрсатади (Икромов Х. С., Хикматов М. Н., 2017).

Маълумки, гипертензия яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқ ҳолат. Бирок, ҳозиргача яллиғланиш гипертензия сабаби ёки оқибати эканлиги аниқ маълум эмас (Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al., 2014).

Қон томир эндотелийси - актив эндокрин аъзо бўлиб, у қон томир тонусини бошқаришда ва қон томир гомеостазини қўллаб қувватлашда иштирок этади. Ушбу бир қаватли тўқима қон томир ички деворини шундай силлиқлайдики, бунда эндотелий хужайралари оқиб ўтувчи қон билан бевосита алоқада бўлади ҳамда натижада силжувчи таранглик ҳосил бўлади (Baeyens N., Vandyopadhyay C., 2016).

Эндотелий фаоллашуви дастлабки кузатилган ўзгариш бўлиб, қон томир ички юзасида жойлашган эндотелий хужайраларининг аномал яллиғланиш олди ва протромботик фенотиби ҳисобланади (Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A., 2018).

Эндотелий дисфункцияси атерогенез ва пиллакчалар ҳосил бўлишига олиб келувчи юрак-қон томир касалликлари ривожланиши ва кучайиб боришининг асосий омилдир (Edwards, N., Langford-Smith, A. W., Wilkinson, 2018).

Инсулин ва глюкоза каби айланиб юрувчи молекулаларни скелет мушакларига ташиб берилиши эндотелий хужайралари орқали бошқарилади (Walsh L.K., Ghiarone T., Olver T.D., et al., 2019).

Цитокинлар, оқсил табиатли яллиғланиш олди медиаторлари бўлиб, хавфнинг калит даракчиларидир. Улар эндотелий ишини гомеостатик режимдан ҳимоя режимига ўтказди (Libby P, Lüscher T., 2020).

Аммо, АГ олдини олишда иммуно-метаболик кўрсаткичларнинг аҳамияти ҳалигача етарлича очиқ берилмаган. Шу билан бирга АГ да қоннинг метаболик кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда цитокинлар кўрсаткичларини ўрганган илмий ишлар ҳам мавжуд эмас. АГ асоратланиш хавфининг информатив индикаторлари ҳам маълум эмас.

Юқорида келтирилган жиҳатлар АГ билан касалланган беморларни самарали бошқариш алгоритмларини ишлаб чиқиш ҳамда касалликнинг ташхисоти ва асоратларини олдини олишда инновацион ёндашувни асослаш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.002 «Бухоро худуди иссиқ иклими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади - ташхисот ва асоратларни олдини олиш усулларини оптималлаштириш мақсадида артериал босимни бошқаришда иммун-метаболик кўрсаткичларнинг ташхисий ва истиқболли аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- АГ ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш;
- коморбид ҳолатга боғлиқ равишда АГ да углеводлар ва липидлар метоболизмини ҳолатини баҳолаш;
- АГ қоннинг иммунологик ва метаболик кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;
- АГ да асоратларни олдини олиш ва беморларни бошқариш дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилоят кардиология диспансерида даволанган 135 нафар АГ билан касалланган бемор ҳамда Бухоро шаҳар 4-сон оилавий поликлиникасига қарашли ҳудудда истиқомат қилувчи 30-70 ёш оралиғидаги 75 нафар соғлом аҳоли таҳлил қилинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон, биокимёвий ва иммунологик текширувлар учун қон зардобидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, функционал (ЭХОКГ, ЭКГ), антропометрик (вазн ва бўй ўлчами) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

- АГнинг хавф омиллари аниқланди: жумладан семизлик - 47,4% (имконият нисбати (ИН)=12,5), тамаки чекиш-59% (ИН=3,4), ирсий мойиллик-34,8% (ИН=2,8), стресс омили ва аклий зўриқиш-63,7% (ИН=2,35) ва тананинг гиперстеник типдаги тузилиши -56,3% (ИН=2,17) ни ташкил этди.

- илк бор АГ оғирлигининг истиқболли индикаторлари аниқланди: С-пептид ва лактатдегидрогеназа (ЛГД)нинг АГ оғирлик даражаси билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланди;

- АБни бошқаришда вирус-бактериал инфекцияларнинг аҳамияти исботланди. Бунда инфекциялар метаболик синдром (МС) асосида В-лимфоцитларни фаоллашуви, CD3 ва CD4- лимфоцитлар (хелперлар)ни

камайиши, киллер фаоллик ва хужайра апотозини ошиши каби иммун дисбалансни юзага келтириши исботланди;

- АГнинг 2- даражасида қонда CD3+- лимфоцитлар миқдорининг камайиши билан тасдиқланувчи иммунологик фалажлик (гипореактивлик) ривожланиши исботланди;

- илк бор қондаги IgG кўрсаткичи АГ асорати ривожланишининг индикатори эканлиги аниқланди;

- АГ асоратлар ривожланишини олдини олишнинг устувор йўналишларини очиб берувчи АГ асоратларини истиқболлаш дастури ишлаб чиқилди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

- АГ ривожланиши хавф омилларининг жамланмаси аниқланди;

- АГ асоратларини истиқболлаш дастури, АГ билан касалланган беморларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилди ва кўп тармоқли тиббиёт марказларининг шифокорлари- терапевтлар, иммунологлар, кардиологлар, гастроэнтерологлар, эндокринологлар ҳамда оилавий поликлиника ва қишлоқ врачлик пунктларини умумий амалиёт шифокорлари амалий фаолиятига жорий этилди;

- ички аъзолар ва миокард хужайраларининг апоптози (юрак ишемик касаллиги) ва диабет олди ҳолатларини ҳамда МС истиқболини башоратлаш учун 2-даражали АГ да қондаги ЛГД даражаси аниқлаш таклиф этилди;

-Атеросклероз ва иккиламчи иммун танқислик ҳолатини олдини олиш учун қонда IgG миқдорини аниқлаш таклиф этилди. Унинг атерогенлик индекси билан боғлиқлиги сабабли - $r=0,37$, АГ билан касалланган беморлар қонида IgG миқдорининг ошиши атеросклероз ривожланишини, унинг миқдорини камайиши иммун танқислик ҳолати ривожланишини тасдиқлайди;

- АГ кечишида бактериал ва вирусли инфекцияларнинг аҳамияти аниқланди: асосий касалликнинг асоратларни эрта профилактикаси учун доимий кузатув, қонда лейкоцитлар ва лимфоцитлар миқдорини текшириш, вирус-бактериал касалликларни ўз вақтида даволаш ҳамда сурункали инфекция ўчоқларини санация қилиш тавсия этилди;

- АГ ва унинг асоратларини ривожланишини олдини олиш учун ўсмирлик даври ҳамда барча ёш гуруҳларида IgG таҳлилинини ўз ичига олган иммун статусни таҳлил қилиш тавсия этилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган клиник, биокимёвий, иммунологик текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот

натижаларининг илмий аҳамияти, ўтказилган тадқиқотлар натижасида АГ нинг хавф омиллари аниқланди, коморбид ҳолатга боғлиқ равишда АГ да углеводлар ва липидлар метабализмини ўзаро чамбарчас боғлиқлиги аниқланди ва АГ асоратларини олдини олиш дастури ҳамда ушбу категориядаги беморларни бошқариш алгоритми яратилди. Олинган натижалар АГ патогенезининг янги жиҳатларини очиб беради ва Республикада кардиология, клиник иммунология ва умуман терапия соҳасида чуқур илмий изланишлар олиб борилишига салмоқли хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида соғлиқни сақлаш амалиёти учун АГ билан касалланган беморларни бошқариш алгоритми, касалликнинг оғирлик даражасини белгиловчи меъзонлар ҳамда услубий тавсияномалар ишлаб чиқилди. Бу умумий амалиёт шифокорларига АГ билан касалланган беморларни бошқариш тактикасини, тўғри даво усулини танлашда ёрдам беради ва касалликни олдини олишга қаратилган чора тадбирлар самарадорлигини оширади. Юқоридагиларнинг барчаси АГ асоратланиш ва ўлим хавфини камайтиради, молиявий сарф харажатларни камайтиради, ва беморлар хаёт сифатини оширишда хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Артериал гипертензия билан касалланган беморлар қонида иммун-биокимёвий кўрсаткичларни ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

- услубий тавсиянома тасдиқланди: «Артериал гипертензия ташхисоти ва асоратларни олдини олишда иммуно-биокимёвий кўрсаткичларнинг аҳамияти» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 20 августдаги РУз № 8Н-р/754 маълумотномаси), «Артериал гипертензия асоратларни олдини олиш ва беморларни бошқариш алгоритми» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 20 августдаги РУз № 8Н-р/755 маълумотномаси).

Артериал гипертензия ташхисоти ва беморларни бошқаришга қаратилган илмий иш натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Бухоро шаҳридаги 4-сон ва 10-сон Оилавий поликлиникаларга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 октябрдаги №8Н-д/380 маълумотномаси).

Натижада касалликни ташхисоти аниқлиги ва тезлиги кескин ошди, касаллик профилактикаси натижасида беморларни даволашга сарфланадиган молиявий харажатлар миқдори камайди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг «**Кириш**» қисмида тадқиқотнинг долзарблиги мақсад ва вазифалари асосланади, ўрганиш объекти ва предмети тавсифланади. Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этиш тўғрисидаги маълумотлар, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Артериал гипертензия патогенезининг замонавий концепцияси**» деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар таҳлили, шу жумладан АГнинг этиологияси ва патогенезига оид янги маълумотлар, иммунитет ва метаболик параметрларини ўрганишнинг замонавий жиҳатлари муҳокама қилинган ҳамда қон томир тонусини тартибга солишда эндотелиннинг аҳамияти ёритилган. Келажакда ўрганилиши талаб қилинаётган муаммоли саволлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Клиник материалларнинг хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот усуллари баён этилган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ Бухоро шаҳридаги Бухоро вилоят кардиология диспансерида (БВКД) даволанган 30 ёшдан 70 ёшгача бўлган (ўртача ёши $54,0 \pm 1,0$) 1 ва 2- даражали АГ билан оғриган 135 нафар беморлар ва шу ёшдаги 75 нафар соғлом кишилар ўрганилди. Беморларга ташхис қўйишда АСС/АНА Hypertension Guidelines (2017) классификациясидан фойдаланилди. Иммунологик тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг (акад. Т.У.Арипова) иммуноморфология лабораториясида олиб борилди. Қонда гуморал иммунитет (Ig A, Ig G, Ig M) ва цитокин ҳолати (IL-2, TNF- α , ЦИК, С3) кўрсаткичлари ўрганилди. Цитокинлар (IL-2, TNF- α , ЦИК, С3) қонда ИФА усулида кўрсатмага асосан аниқланган.

«Цитокин» тест тўпламидан (СПб, РФ) фойдаланилган. Қон билан боғлиқ текширувлар АГ қўзиш даврида олинган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулидан фойдаланиб, амалга оширилган. Ўртача фарқлар ишончлилиги Стьюдент (t) мезони асосида тарқалиш нормаллиги ва асосий дисперсия тенглигини (F – Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб, баҳоланган. Корреляцион таҳлил Пирсон (r) усулидан фойдаланиб, олиб борилган. Чизиқли корреляцион таҳлил қондаги ва пешобдаги цитокинлар кўрсаткичи ва уларнинг мутлақ кўрсаткичи орасидаги тўғри боғлиқлик меъзонлари Чеддок шкаласи бўйича (2015) баҳоланган.

Диссертациянинг «Артериал гипертензияда углеводлар ва липидлар алмашинувининг ҳолати» деб номланган учинчи бобида АГ билан касалланган беморларнинг қонидаги углеводлар ва липидлар алмашинувининг кўрсаткичлари касалликнинг оғирлик даражасига қараб келтирилган. АГнинг оғирлигига кўра, беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ - 64 (47,4%) 1-даражали АГ билан касалланган беморлар; 2-гуруҳ - 71 (52,6%) 2-даражали гипертензия билан оғриган беморлар. Барча текширилган гипертония билан оғриган беморларнинг 73,3% да метаболик синдром (МС) аниқланган. АГ бошқа турли касалликлар билан бирга келган. Шу билан бирга, АГ оғирлик даражасидан қатъий назар беморларда ОИТ касалликлари устунлик қилган. Хусусан, 60,7% ҳолларда АГ сурункали холецистит асосида (эркакларда - 62,2%) кечган.

91 нафар беморда (67,5%) МС аниқланган бўлиб, шулардан 31 (34,1%) нафари АГ 1-даражали ва 60 (65,9%) нафари АГ-2 даражали беморлардир.

Наҳорги глюкоза даражасини таҳлил қилиш асосида унинг миқдори АГ-1 даражали беморларда 1,25 марта - $6,0 \pm 0,17$ г / л гача, АГ-2 даражали беморларда 1,65 марта - $7,92 \pm 0,34$ г / л га ошганлиги аниқланди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳининг кўрсаткичига нисбатан - $4,79 - 0,11$ г / л ($p < 0,05$) юқорироқдир. Аниқланган нисбий гипергликемия ҳолати гипертензия билан оғриган беморларда диабет олди ҳолати сифатида баҳоланди (1-жадвал).

1-жадвал

Гипертензия билан оғриган беморларнинг қон таҳлили кўрсаткичлари (М ± м)

Кўрсаткичлар	назорат гуруҳ n=75	АГ 1-даража n=64	АГ 2-даража n=71
Глюкоза (г/л)	4,79±0,11	6,0±0,17*	7,92±0,34*
НbA1c (%)	5,80±0,10	6,49±0,30*	7,55±0,35*
Инсулин (пмоль/л)	4,08±0,22	5,6±0,48*	9,34±0,49*
Индекс Нома-IR	0,86	1,49	3,28
ЛГД ед/л	304,8±8,27	438,0±8,60**	463,3±15,09*
С-пептид нг/мл	1,55±0,08	2,34±0,18*	2,95±0,19*

Изоҳ: *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p < 0,05 - 0,001$)

Тадқиқот ишончлигини ошириш ва қандли диабетни истисно қилиш учун глюкозаланган гемоглобин миқдорини (НbА) аниқлашга қаратилган қон текшируви ўтказилди. Текширишлар натижасида 1-гуруҳдаги беморларда НbA1c даражасининг $6,49 \pm 0,30\%$ гача ва 2-даражали гипертензия билан оғриган беморларда $7,55 \pm 0,35\%$ га кўтарилиши аниқлади. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида - $5,80 \pm 0,10\%$ ($p < 0,05$) га тенг. НbA1c миқдорида аниқланган силжишлар ошиб боришга мойил бўлиб беморларда АГ нинг оғирлик даражасидан қатъий назар диабет олди ҳолатини тасдиқланди. Бундан 1 тип қандли диабет ҳолати мустаснодир.

2 –даражали АГ билан касалланган беморларда инсулин миқдорини

назорат гуруҳига ($4,08 \pm 0,22$ ммоль/л) нисбатан 2,3 марта ($9,34 \pm 0,49$ ммоль/л) ошганлиги аниқланган. 1- даражали АГ да эса бу кўрсаткич назорат гуруҳига ($4,08 \pm 0,22$ ммоль/л) нисбатан сезиларли статистик ўсиши ($5,6 \pm 0,48$ ммоль/л) аниқланган ($p < 0,05$).

Инсулинга резистентликни (ИР) аниқлаш мақсадида НОМАIR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) индекси ҳисобланди. Унга кўра 2-даражали АГ билан касалланган беморларда индекс 3,28 га ошганлиги аниқланди. НОМАIR индексининг бундай кўтарилиши 2-даражали АГ билан касалланган беморларда диабет олди ҳолати ва метаболик синдром ривожланишидан дарак беради.

Ташхисни қийслаш ва аниқ қўйиш мақсадида қонда ЛДГ миқдори текширилди ва гипертензия даражасидан қатъий назар беморларда унинг фаоллигини ошганлиги аниқланди. 1-даража АГ беморларда ЛДГ кўрсаткичи- $438,0 \pm 8,60$ ед/л, 2-даража АГ беморларда - $463,3 \pm 15,09$ ед/л га тенглиги аниқланди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида - $304,8 \pm 8,27$ ед/л га тенг ($p < 0,05$).

Қандли диабетнинг қийсий ташхисоти учун қонда С-пептид миқдори ўрганилди ва бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичига ($1,55 \pm 0,08$ нг/мл) нисбатан 2-даражали АГ беморларда 2 марта ($2,95 \pm 0,19$ нг/мл) ва 1-даражали АГ беморларда 1,5 марта ($2,34 \pm 0,18$ нг/мл) ошганлиги маълум бўлди ($p < 0,05$). Олинган натижалар С-пептид миқдорини АГ оғирлик даражаси ҳамда беморларда диабет олди ҳолати шаклланиши билан бевосита боғлиқлигини кўрсатади. Шундан келиб чиққан ҳолда, беморларда қандли диабетнинг қийсий ташхиси амалга оширилди ва текширувчиларда касалликнинг 1-типи инкор қилинди.

АГ билан касалланган беморлар орасида углеводлар метаболизми ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, АГ шаклланиши ва қондаги глюкоза кўрсаткичи орасида боғлиқлик бор. 1-даража АГ беморларда наҳорги глюкоза миқдорини 1,25 марта, 2-даража АГ беморларда 1,65 марта ошиши уларда гипергликемик ҳолатни тасдиқлади. Аниқланган нисбий гипергликемия ҳолати АГ мавжуд текширилган беморларда диабет олди ҳолати мавжудлигини исботлайди.

Ўз навбатида, АГ асоратларини олдини олиш ва бошқа касалликлар билан қийсий ташхислаш мақсадида нафақат углеводлар, балки липид алмашинувини ўрганиш ҳам муҳим аҳамиятга эга.

АГ беморлар қонида липидлар спектрини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-даражали АГ беморларда умумий холестерин миқдори $6,40 \pm 0,18$ ммоль/л гача ва 2-даражали АГ беморларда $7,46 \pm 0,16$ ммоль/л гача ошганлиги маълум бўлди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л га тенг (жад.2).

Артериал гипертензияда липидлар спектри кўрсаткичлари (M ± m)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳ n=75	АГ 1-даража n=64	АГ 2-даража n=71
Умумий холестерин (ммоль/л)	5,31±0,13	6,40±0,18*	7,46±0,16**
ЮЗЛП (ммоль/л)	45,8±0,82	39,1±0,17*	37,2±0,82*
ПЗЛП (ммоль/л)	113,7±2,37	134,8±3,04*	145,8±3,48*
ТГ (ммоль/л)	2,04±0,04	2,87±0,88	2,91±0,08*
Атерогенлик индекси	2,64±0,04	3,11±0,08*	3,30±0,08*

*Изоҳ: * Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (*P<0,05 -** 0,001)*

Умумий холестерин миқдорини ошишининг АГ даражасига боғлиқлиги аниқланди. 1-гуруҳда умумий холестерин миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичи (5,31±0,13 ммоль/л (P<0,001)) га нисбатан 6,40±0,18 ммоль/л (P<0,05) гача, 2- гуруҳда эса 7,46±0,16 ммоль/л гача ошиш тенденцияси кузатилган. Шу ўринда ҳар иккала гуруҳда ҳам юқори зичлик липопротеин (ЮЗЛП) миқдори назорат кўрсаткичларига нисбатан паст бўлган: 1-даражали АГ бўлган беморларда 39,1±0,17 ммоль/л , 2-даражали АГ бўлган беморларда 37,2±0,82 ммоль/л. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида 45,8±0,82 ммоль/л ташкил этган(P<0,05). Аниқланган натижалар ҳар иккала гуруҳ учун ҳам статистик аҳамиятга эга бўлиб, МС ривожланаётганлигидан дарак беради. Хусусан, АГ билан касалланган беморлардаги дислипидемия ва атеросклерозга мойилликни кўрсатади.

АГ билан касалланган беморларда паст зичлик липопротеин (ПЗЛП) миқдорини аниқлаш натижасида унинг кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан (113,7±2,37 ммоль/л) 1 гуруҳда 134,8±3,04 ммоль/л гача, 2-гуруҳда 145,8±3,48 ммоль/л гача кўтарилгани аниқланди (P<0,05). Олинган найжа беморларда АГ нинг оғирлик даражасидан қатъий назар МС ривожланаёиганини тасдиқлайди.

2-гуруҳ беморларида триглицеридлар (ТГ) миқдорининг статистик сезиларли ошганли (2,91±0,08 ммоль/л гача) аниқланди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида 2,04±0,04 ммоль/л тенг (P<0,05).

АГ да углеводлар ва липидлар спектрини солиштирма таҳлили беморларда липид алмашинувининг бузилиши ва ИР юқорилигини кўрсатди.

Беморларда метаболик синдромни аниқлаштириш мақсадида атерогенлик индекси (АИ) ҳисобланди. АГ учун хос бўлган дислипидемия МС, хусусан атеросклероз ривожланишига олиб келиши тўғрисидаги хулосанинг тасдиғи сифатида, биз АГ оғирлик даражасидан қатъий назар АИнинг юқори кўрсаткичларини кузатдик. Яъни 1-гуруҳда АИ назорат гуруҳига (2,64±0,04) нисбатан 3,11±0,08 гача, 2-гуруҳда 3,30±0,08 гача кўтарилганлиги аниқланди. Олинган натижара статистик жиҳатдан ишончли бўлиб, АГ беморларда ҳатто 30- 40 ёшда ҳам юрак қон томир касалликлари, жумладан юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиш хавфи мавжудлигини кўрсатади.

Ўз навбатида изланишлар натижалари шуни кўрсатадики- беморлардаги

липид алмашинуви кўпроқ инсулинга нисбатан резистентлик билан боғлиқдир. АГ ривожланиш механизми эса кўпроқ углевод ва липид алмашинуви ҳамда МС ривожланиши билан боғлиқдир.

«Артериал гипертензияда қоннинг иммунологик кўрсаткичларини баҳолаш» номли диссертациянинг тўртинчи бобида АГ да ҳужайравий иммунитет хусусиятлари акс этган натижалар келтирилган.

Лейкоцитларнинг мутлақ сонининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши 2-гурухдаги беморларда ($8,3 \pm 0,2$) кузатилган бўлиб, бу кўрсаткич назоратга нисбатан - $7,3 \pm 0,32$ ташкил қилади ($p < 0,05$). Бу гипертензия асоратлари ривожланишини исботлайди.

АГда лимфоцитларни умумий сонидан нисбий ва мутлақ концентрациясини ўрганиш, 2-гурухдаги беморларда назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли ўсишни кўрсатди, кўрсаткичлар мос равишда: 1 мклда $31,2 \pm 1,78\%$ ва $2,3 \pm 0,14$, $38,1 \pm 0,9$ га тенг ($p < 0,05$). Аниқланган нисбий ва абсолют лимфоцитоз сурункали касалликлар (вирусли, бактериал, паразитар ва аллергик) дан дарак беради.

Демак, АГ да қонда лейкоцитлар миқдорининг ошиши эндотелийнинг зарарланиши ва микроциркуляциянинг бузилиши оқибатида кузатилади; ҳамда йўлдош касалликлар асосий касалликни кечишига ва АГни асоратланиши шаклланишига таъсир этиши исботланди.

1- даражали гипертензия билан оғриган беморларда ўтказилган тадқиқотда СД3+ лимфоцитларни нисбий сонининг назорат кўрсаткичларига нисбатан $53,6 \pm 1,31\%$ гача ва 2-даражали гипертензияда $50,2 \pm 0,9\%$ гача камайиши аниқланди ($p < 0,05$). Олинган натижа фақат 2-гурух текшируви беморларига нисбатан статистик аҳамиятга эга ва АГнинг оғирлик даражасига боғлиқлигини кўрсатади. Бинобарин, СД3+ - лимфоцитлар даражасининг пасайиши 2-даражали гипертензияда гипореактивлик ёки иммунологик фалажликни кўрсатади.

СД3+ - лимфоцитларнинг мутлақ қиймати бу ҳолда 2-даражали гипертензия билан оғриган беморларда назорат қийматларига нисбатан ($1,29 \pm 0,08$ 1 мклда) $1,59 \pm 0,04$ гача кўтарилган ($p < 0,05$). 1-гурухдаги беморлар 1 мкл қонда $-1,45 \pm 0,05$ гача кўтарилиш тенденцияси кузатилди. СД3+ - лимфоцитлар субпопуляциясининг миқдорини аниқлаш бирламчи ва иккиламчи иммунитет танқислигини қиёсий ташхислаш имконини беради. СД3+ - лимфоцитлар субпопуляциясини таҳлил қилиш асосида биз иммунитет танқислиги табиатини аниқлашга муваффақ бўлдик.

Шундай қилиб, 2-даражали гипертензияда СД3+ - лимфоцитларнинг нисбий қийматнинг пасайиши ва мутлақ қийматининг ошиши АГда ҳамроҳ касалликлар (вирусли ва бактериал инфекциялар) ни таъсирида иккиламчи иммунитет танқислигининг шаклланиши оқибатида ривожланган иммун фалажлик ҳолати исботланди (3-жадвал).

Жадвал 3

**Артериал гипертензияда ҳужайра иммунитетининг кўрсаткичлари
(M±m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гурухи n=75	АГ 1-др n=64	АГ 2-др n=71
CD 3 %	56,2 ± 1,67	53,6 ± 1,31	50,2 ± 0,9*
CD 3 абс	1,29 ± 0,08	1,45 ± 0,05	1,59 ± 0,04*
CD 4 %	34,3 ± 0,91	31,0 ± 0,77*	29,6 ± 0,47*
CD 4, абс	0,79 ± 0,05	0,83 ± 0,03	0,94 ± 0,02*
CD 8 %	22,5 ± 0,77	25,3 ± 0,58*	29,4 ± 0,46*
CD 8, абс	0,51 ± 0,03	0,68 ± 0,02*	0,93 ± 0,01**
CD 4/CD8	1,52 ± 0,04	1,22 ± 0,03*	1,0 ± 0,03**

*Изох: * - * Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)*

Яллиғланиш жараёнининг табиатини (вирусли ёки бактериал) аниқлаш мақсадида беморларда CD4+ лимфоцитларнинг сифат ва сон таҳлилини амалга оширдик. CD4+ лимфоцитлар нисбий сони назорат гуруҳи- 34,3 ± 0,91% га нисбатан, 1 гуруҳда-31,0 ± 0,77%, 2- гуруҳда- 29,6 ± 0,47% гача тушганлигини кузатдик. Бу ҳар иккала гуруҳда гипореактивлик ва иммун танқисликдан дарак беради.

Аммо CD4+-лимфоцитларнинг абсолют сони назорат гуруҳида 1 мкл қонда 0,79 ± 0,05 бўлиб АГ 2-даражасида 1мкл қонда 0,94 ± 0,02 гача ишончли ошганлиги маълум бўлди (p<0,05). Бу кўрсаткичлар 1-даражали АГ беморлар гуруҳида 1мкл қонда 0,83 ± 0,03 гача ошишга мойиллиги кузатилган. Олинган натижалар организмнинг яллиғланиш жараёнига жавоб реакциясини кўрсатади.

АГ да CD8+-лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ сонининг ошганлиги аниқланди. Олинган натижалар АГ да лимфоцитларнинг супрессор активлигининг ошиши ва киллер активлигининг пасайишини кўрсатди.

Шундай қилиб, АГ да касаллик оғирлик даражасидан келиб чиққан ҳолда иммуно-метаболик дисбаланс кузатилади, иммунологик фалажлик асосида ўткир ёки сурункали яллиғланиш жараёни кўринишидаги компенсатор реакция ривожланиши исботланди.

Тадқиқотда АГни оғирлик даражасидан қатъий назар, иммунорегулятор индекс (ИРИ)нинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайишини аниқлади. 1-даражали АГ бўлган беморларда ИРИ 1,22 ± 0,03 (p<0,05) ва 2-даражали АГ билан - 1,0 ± 0,03 га тенглиги аниқланган бўлиб бу назорат гуруҳи кўрсаткичи (1,52 ± 0,04) га нисбатан сезиларли паст эканлиги исботланди (p<0,05).

Организмни вирусга ва бактерияга қарши иммунитетини аниқлаш учун АГ билан касалланганлар қонида CD16+- лимфоцитлар миқдори текширилди. 1- ва 2-беморларда ушбу лимфоцитларнинг ишончли ошганлиги аниқланди ва кўрсаткичлар мос равишда 1 мкл қонда 0,41 ± 0,02 ва 0,59 ± 0,02 ни ташкил этди. Бу кўрсаткич назорат гуруҳида -0,28 ± 0,03 га тенг (p<0,05).

АГда лимфоцитларнинг киллер активлиги 2 гуруҳда $19,0 \pm 0,8\%$ назорат гуруҳига нисбатан- $12,4 \pm 1,1\%$ ишончли ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). 1- даражали АГ да CD16- лимфоцитларнинг мутлақ сони ошишига ($15,2 \pm 1,03\%$) мойиллик кузатилди (жад.4).

Жадвал 4

**Артериал гипертензияда иммунитетнинг айрим кўрсаткичлари
(M±m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=75	АГ 1-др n=64	АГ 2-др n=71
CD16,%	$12,4 \pm 1,1$	$15,2 \pm 1,03$	$19,0 \pm 0,8^*$
CD16, abc	$0,28 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,59 \pm 0,02^*$
CD20,%	$18,6 \pm 1,03$	$29,4 \pm 1,2^*$	$35,2 \pm 1,3^{**}$
CD20, abc	$0,42 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,05^*$	$1,12 \pm 0,07^*$
CD25,%	$18,1 \pm 1,29$	$21,6 \pm 1,34$	$27,2 \pm 0,93^*$
CD25, abc	$0,41 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,02^{**}$
CD95,%	$21,0 \pm 1,38$	$26,9 \pm 1,35^*$	$28,4 \pm 1,07^*$
CD95, abc	$0,48 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,03^*$

Изох: * - *Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Демак, гипертензиянинг оғирлик даражасига қараб киллерлик активлиги ҳам ошиб борар экан.

Яллиғланиш жараёнининг дастлабки босқичини фарқлаш учун CD25+ лимфоцитлар миқдори текширилди. CD25+ лимфоцитларининг мутлақ қиймати АГ нинг 1-даражасида ҳам, 2-даражасида ҳам назорат кўрсаткичига нисбатан мос равишда 1 мкл қонда $0,58 \pm 0,03$ ва $0,86 \pm 0,02$ гача статистик жиҳатдан сезиларли ошгани кузатилди ($p < 0,05$). Шу билан бирга, 2-даражали АГда CD25+лимфоцитларнинг мутлақ қийматларининг 2 баравар ошиши аниқланди, бу АГ нинг янада оғир кечишида организмни компенсатор жавоб реакциясининг фаоллашуви кузатилади деган хулосага келишга имкон беради. Шу билан бирга, CD25+лимфоцитларнинг функционал фаоллиги 2- даражали АГда назорат гуруҳига $18,1 \pm 1,29\%$ га нисбатан 1,5 баравар ошган ($27,2 \pm 0,93\%$) ($p < 0,05$).

Олинган натижалар қуйидаги хулосани шакллантиради: иммуно-метаболик дисбаланси мавжуд АГ ли беморлада назорат гуруҳига нисбатан CD20-лимфоцитлар абсолют сонини 3,5 марта ($p < 0,05$), CD25-лимфоцитлар 1,5 марта ($p < 0,05$), CD16 хужайраларни 2,1 марта ($p < 0,05$) ошади.

Бундай мураккаб биологик жараён албатта вақт ўтиши билан ички аъзоларда ўчоқли ўзгаришлар ва тўқима парчаланишига ҳамда АГ да полиорган етишмовчиликка олиб келади.

Хужайралар апоптози танадан эски, инфицирланган ва зарарланган хужайраларни чиқариш билан кечади. CD95- лимфоцитлар организмда апоптоз учун жавобгардир.

Организмни инфицирланган ва эски хужайралар билан зарарланиш даражасини ўрганиш, АГ оғирлик даражасидан қатъий назар CD95-

лимфоцитлар абсолют сонининг ошганлигини кўрсатди. Апоптоз таҳлили натижасида CD95- лимфоцитлар миқдори АГ 2-даражасида 2 марта, АГ 1-даражасида 1,5 марта ошганлигини кўрсатди ($p < 0,05$) (жад.4).

В-лимфоцитлардан CD20-лимфоцитларнинг абсолют ва нисбий миқдори аниқланди. Таҳлилларда АГ оғирлик даражасидан қатъий назар CD20-лимфоцитларнинг бир хилда мутлақ ва нисбий кўрсаткичлари ошганлиги маълум бўлди. АГ 1-даражада CD20- лимфоцитларнинг мутлақ сони 1 мкл қонда - $0,67 \pm 0,05$ гача ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). АГ 2 даражада эса 1 мл қонда - $1,12 \pm 0,07$ ни, назорат гуруҳида эса - $0,42 \pm 0,08$ ни ташкил этди ($p < 0,05$) (жад.5).

Жадвал 5

**Артериал гипертонияли беморларда туғма ва мослашган гуморал
иммунитет кўрсаткичлари ($M \pm m$)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳ n=75	АГ 1-др n=64	АГ 2-др n=71
CD20,%	$18,6 \pm 1,03$	$29,4 \pm 1,2^*$	$35,2 \pm 1,3^{**}$
CD20, abc	$0,42 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,05^*$	$1,12 \pm 0,07^*$
IgG, г/л	$8,41 \pm 0,30$	$7,50 \pm 0,29^*$	$7,71 \pm 0,28$
IgA, г/л	$1,43 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,1$	$1,23 \pm 0,09$
IgM, г/л	$0,92 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,09^*$	$1,05 \pm 0,09$

*Изох: * - * Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)*

Шу билар бирга CD20-лимфоцитларнинг нисбий кўрсаткичи назорат гуруҳи кўрсаткичи ($18,6 \pm 1,03\%$) га нисбатан АГ 2-даражада $1,89$ марта ($35,2 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$), ҳамда АГ-1 даражада $1,58$ марта ($29,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$) ошган. Олинган натижа АГ Т-лимфоцитлар дисбаланси ва В лимфоцитлар фаоллиги ва антикорлар ҳосил бўлиш жараёни ошиши билан кечишини исботлайди.

Иммуноглобинларнинг асосий синфларини ўрганиш натижасида АГ-1-даражада IgM $1,40 \pm 0,09$ г/л гача ва АГ 2-даражада $1,05 \pm 0,09$ г/л гача ошиши маълум бўлди. Бунда назорат гуруҳи кўрсаткичи $0,92 \pm 0,06$ г/л ни ташкил этган.

Бундай натижа АГ ривожланишида ўткир яллиғланиш жараёнининг аҳамияти борлигини ва статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади ($p < 0,05$).

АГ билан касалланган беморларда IgG миқдори АГ 1-даража бўлган гуруҳда $7,50 \pm 0,29$ г/лгача, АГ 2-даражада $7,71 \pm 0,28$ г/л гача тушганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳи кўрсаткичи $8,41 \pm 0,30$ г/л га тенг бўлган.

АГ билан касалланган беморлар гуруҳларида IgA миқдорини таҳлили унинг миқдорини транзитор тушиб кетишини кўрсатди. АГ 1-даражада унинг миқдори $1,30 \pm 0,1$ г/л га, АГ 2-даражада $1,23 \pm 0,09$ г/л гача пасайган. IgAнинг назорат гуруҳидаги кўрсаткичи- $1,43 \pm 0,07$ г/л га тенг бўлган. IgA миқдорининг бундай транзитор камайиши йўлдош бўлган МС ва бошқа ҳолатларнинг белгиси бўлиб ҳисобланади.

Шунга кўра, АГ да аниқланган IgG танқислиги ва IgA нинг транзитор камайиши МС асосидаги АГ да иммунтанқислик ҳолатидан дарак беради. IgM миқдорининг ошиши эса яллиғланишнинг ўткир даврини тасдиқлайди. Демак, АГ нинг кўзғалиши ва оғирлашувига ўткир ва сурункали инфекциялар жараёнлари сабаб бўлади.

Тадқиқотда АГ билан касалланган беморлар қонида комплемент С3 миқдори назорат гуруҳига ($35,2 \pm 1,02$ нг/мл) нисбатан АГ 1- даражада $1,53$ марта ($53,6 \pm 0,9$ нг/мл, $P < 0,01$) ҳамда АГ 2- даражада $1,67$ марта ($58,8 \pm 1,19$ нг/мл, $P < 0,01$) ошганлиги аниқланди. Бу яллиғланиш жараёнини организмда ижобий кечаётганини исботлайди (жад.6).

Жадвал 6

Артериал гипертензияда яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=75	АГ 1-др n=64	АГ 2-др n=71
СРБ, мг/л	$1,69 \pm 0,09$	$5,5 \pm 0,06^{***}$	$8,90 \pm 0,19^{***}$
С3, нг/мл	$35,2 \pm 1,02$	$53,6 \pm 0,9^{**}$	$58,8 \pm 1,19^{**}$
ЦИК, усл.ед.	$54,9 \pm 1,79$	$65,2 \pm 2,02^*$	$55,6 \pm 1,19$

Изох: * - * Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

Гиперкомплементэмия билан бир қаторда АГ билан касалланган беморларда С реактив оқсил (СРО)нинг статистик ошиши кузатилган. АГ 1- даража беморларда СРО $5,5 \pm 0,06$ мг/л ($P < 0,001$) гача, АГ 2-даражада эса $8,90 \pm 0,19$ мг/л ($P < 0,001$ гача ошганлиги аниқланган. Ушбу кўрсаткич назорат гуруҳида- $1,69 \pm 0,09$ мг/л га тенг.

Аниқланган СРОнинг ишончли юқори кўрсаткичи беморларда қон томир деворининг субклиник яллиғланиш белгиси бўлиб ҳисобланади. Шу ўринда СРО миқдорининг ошиши АГ оғирлик даражасига боғлиқ равишда ўзгарганлиги маълум бўлди: АГ 1-даражасида унинг миқдори $3,3$ марта, АГ 2-даражасида $5,3$ марта ошган.

Яллиғланиш характери аниқлаш мақсадида текширилаётган беморлар гуруҳида циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) кўрсаткичи таҳлил қилинди.

АГ 1-даражасида ЦИК кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан ($54,9 \pm 1,79$ шартли бирлик (ШБ) ($P < 0,05$)) $65,2 \pm 2,02$ ШБга ошган ($P < 0,05$). АГ 2- даражада эса ЦИК кўрсаткичи меъёр чегарасида - $55,6 \pm 1,19$ ШБ эканлиги аниқланди.

Демак, АГ шаклланишида инфекциялар ва иммун-метаболик омиллар сабаб бўлади.

Диссертациянинг «Артериал гипертензия асоратларини олдини олишда қоннинг иммунологик параметрларининг аҳамияти» номли бешинчи бобида АГ билан касалланган беморларда цитокинлар ҳолати тасвирланган.

АГ да ФНО-α миқдорининг 2 марта ошганлиги кузатилди. Шунинг таъкидлаш керакки ФНО-α миқдори АГ оғирлик даражасига тўғри

пропорционал эканлиги - $P < 0,01$ диапазонда статистик аҳамиятлиги исботланди (жад.7).

Жадвал 7

Артериал гипертонияда цитокинлар кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=75	АГ 1-др n=64	АГ 2-др n=71
ФНО α , пг/мл	26,4±0,76	49,2 ±1,38**	53,7 ±1,71**
ИЛ-2, пг/мл	11,7±0,46	17,8 ±0,68*	21,9±0,59**

Изох: * - * Қийматлар назорат гуруҳига нисбатан ишончли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$)

АГ билан касалланган беморлар қонида ИЛ-2 миқдорини текшириш унинг миқдори АГ 1-даражасида назорат гуруҳига(11,7±0,46 пг/мл) нисбатан 17,8 ±0,68 пг/мл гача, АГ 2-даражасида эса 11,7±0,46 пг/мл гача ошганлигини кўрсатди. Олинган натижалар $P < 0,05$ до $P < 0,01$ диапазонида статистик аҳамиятликини исботлади. Шу билан бирга ИЛ-2 кўрсаткичи АБ даражасига тўғри пропорционал бўлиб, АБ даражаси қанча юқори бўлса ИЛ-2 миқдори ҳам шунча юқорилиги маълум бўлди.

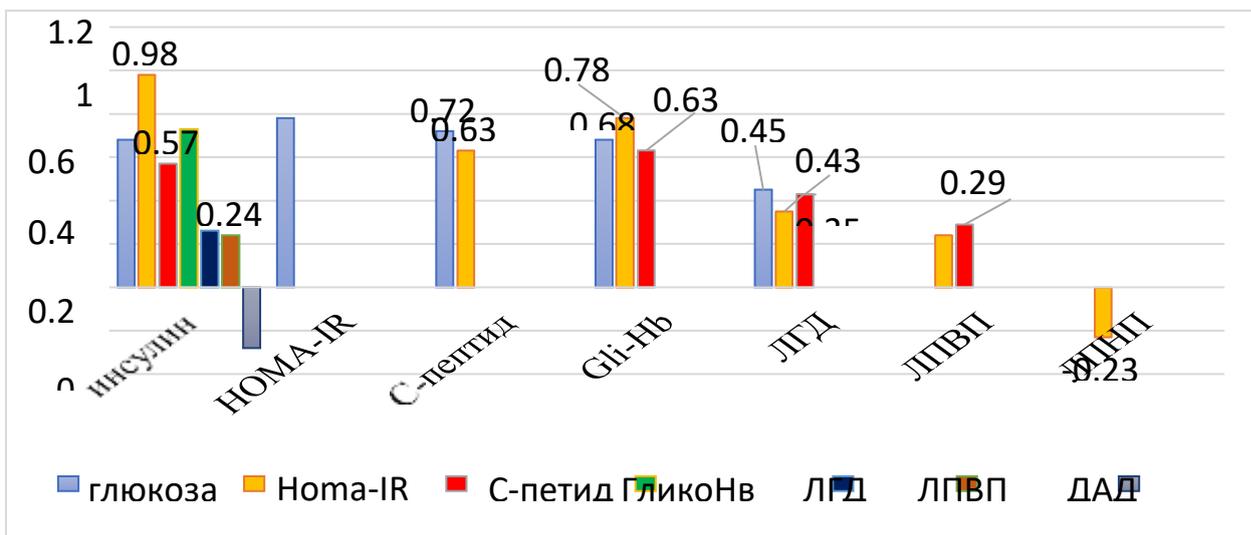
Цитокинларни ўрганиш натижасида олинган барча натижалар АГ кечишининг компенсатор даврини, хусусан юрак қон томир тизимининг компенсатор ҳолатини кўрсатади. Аниқланган далиллар АГ асоратларини ривожланишини олдини олишга ёрдам беради ва касалликнинг субклиник шакллари, ЮИК ҳамда полиорган етишмовчилик ривожланишини олдини олишнинг самарали йўналишини белгилайди.

Тадқиқотда комплемент тизимини АБ компонентлари билан боғлиқлиги аниқланган. Яллиғланиш реакцияларини бошқарувида иштирок этувчи комплемент компонентлари, айниқса комплемент С3 САБ - $r=0,42$ ва ДАБ- $r=0,55$ билан сезиларли мусбат боғланиш кўрсатди. Шунга кўра, аниқланган мусбат боғланишлар қон зардоби оксилларининг АБ бошқарувида иштирок этиши тасдиқлайди.

Беморларда углевод алмашинувининг АГ 1-даражаси билан боғлиги текширилганда, унинг қондаги инсулин кўрсаткичи билан - $r=0,68$, Нома-IR индекси билан - $r=0,78$, С-пептид билан $r=0,72$ ҳамда гликогемоглобин - $r=0,68$ билан кучли мусбат боғлиқлиги, ЛГД билан сезиларли мусбат боғлиқлиги- $r=0,45$ аниқланган.

Шунга қарамай инсулин Нома-IR индекси ҳамда гликогемоглобин ($r=0,73$) билан ўз аро кучли ($r=0,98$) боғланишни кўрсатса, С-пептиди билан ўртача ($r=0,57$) корреляцион боғни кўрсатди.

Нома-IR индекси гликогемоглобин ($r=0,78$) билан кучли мусбат, С-пептид билан ($r=0,63$) ўртача мусбат ва ЛДГ билан сезиларли мусбат ($r=0,35$) корреляцион боғланишга эга эканлиги исботланди (расм 1.).



Расм 1. АГ 1-даражасида углевод алмашинувининг корреляцион боғлиқлик кўрсаткичлари

Текширишлар С-пептид ўз навбатида гликогемоглобин ($r=0,63$) ва ЛДГ билан ($r=0,43$) билан ўртача мусбат боғлиқликни кўрсатди.

Липидлар спектрлари орасидаги боғланишларни ўрганиш натижалари ЮЗЛП ва ПЗЛП нинг АИ билан ($r=-0,83$) кучли манфий боғлиқлигини кўрсатди. Ўз навбатида ЮЗЛП ва ИЛ-2 орасида ҳам сезиларли манфий боғланиш ($r=-0,46$) аниқланган. Бундай манфий боғланиш ЮЗЛП ва IgG ($r=-0,43$) орасида ҳам кузатилган.

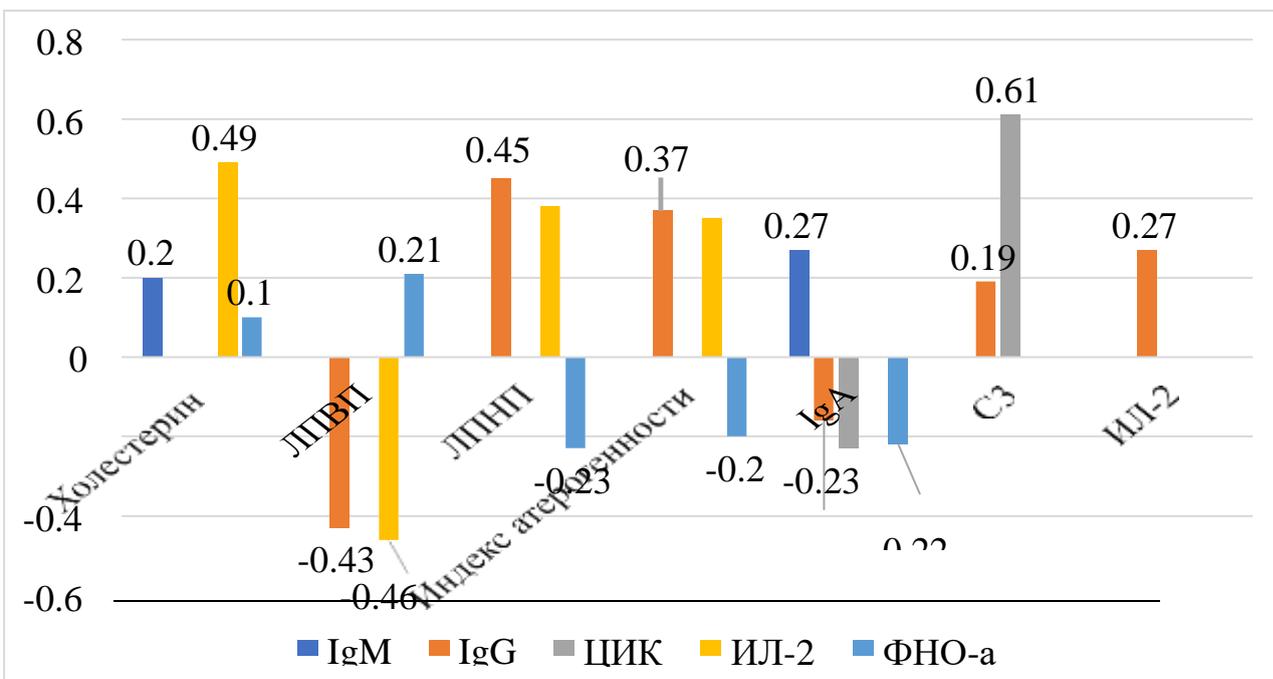
АГ 1-даражасида умумий холестерин ИЛ-2 билан ўртача мусбат боғланишни кўрсатди- $r=0,49$ (расм.2).

Аниқланган липидлар спектри ва цитокинлар орасидаги боғлиқлик АГ билан касалланган беморларда атеросклероз индикатори бўлиб хизмат қилади. Бунда қонда ЮЗЛП миқдорининг ошиши АИ тушишини кўрсатади. Шунинг учун молиявий сарф харажатларни камайтириш мақсадида қонда фақатгина ЮЗЛП ёки ПЗЛП аниқлашнинг ўзи кифоя қилиши исботланди.

Текширишларда ПЗЛП ва АИ аро кучли мусбат- $r=0,81$, ИЛ-2 билан ўртача мусбат боғлиқлик $r=0,38$, ҳамда IgG билан ҳам ўрта мусбат боғлиқлик $r=0,45$ аниқланган. Шу билан бирга ПЗЛП ва ФНО-аро кучсиз манфий $r=-0,23$ ҳамда, IgG орасида сезиларли мусбат $r=0,37$ боғланиш аниқланган.

Шундан хулоса қилиб айтганда, аниқланган ўз аро боғлиқлардан келиб чиқиб, беморлар қонида IgG миқдорини аниқлаш иккиламчи иммун дефицит ҳолатини ва атеросклероз ҳолатларини эрта ташхислашда муҳим аҳамиятга эгадир.

Демак, қонда IgG миқдорининг ошиши атеросклероз ривожланиш хавфини кўрсатади, унинг камайиши эса иккиламчи иммун танқислик хавфини кўрсатади.



Расм 2. АГ 1-даражасида липидлар спектри ва иммунологик кўрсаткичлар аро корреляцион боғланишлар

Аниқланган ҳар бир натижа АГ 1-даражаси билан оғриган беморларни кейинги бошқариш тактикасини белгилайди.

Ўз навбатида олинган хулосалар иммунологик кўрсаткичлар АГни оғирлик даражасига ҳамда МС ривожланиши яққоллигига узвий боғлиқлигини тасдиқлайди.

АГ 2-даражасида глюкоза ва Нома-IR индекси орасида кучли боғлиқлик мавжудлиги - $r=0,81$ аниқланди. Шундай боғлиқлик инсулин билан - $r=0,40$, С-пептид билан- $r=0,53$, гликогемоглобин билан- $r=0,42$ ва ЛГД- $r=0,69$ тенг. Глюкозанинг умумий холестерин билан боғлиқлиги кучсиз мусбат бўлиб чиқди - $r=0,29$.

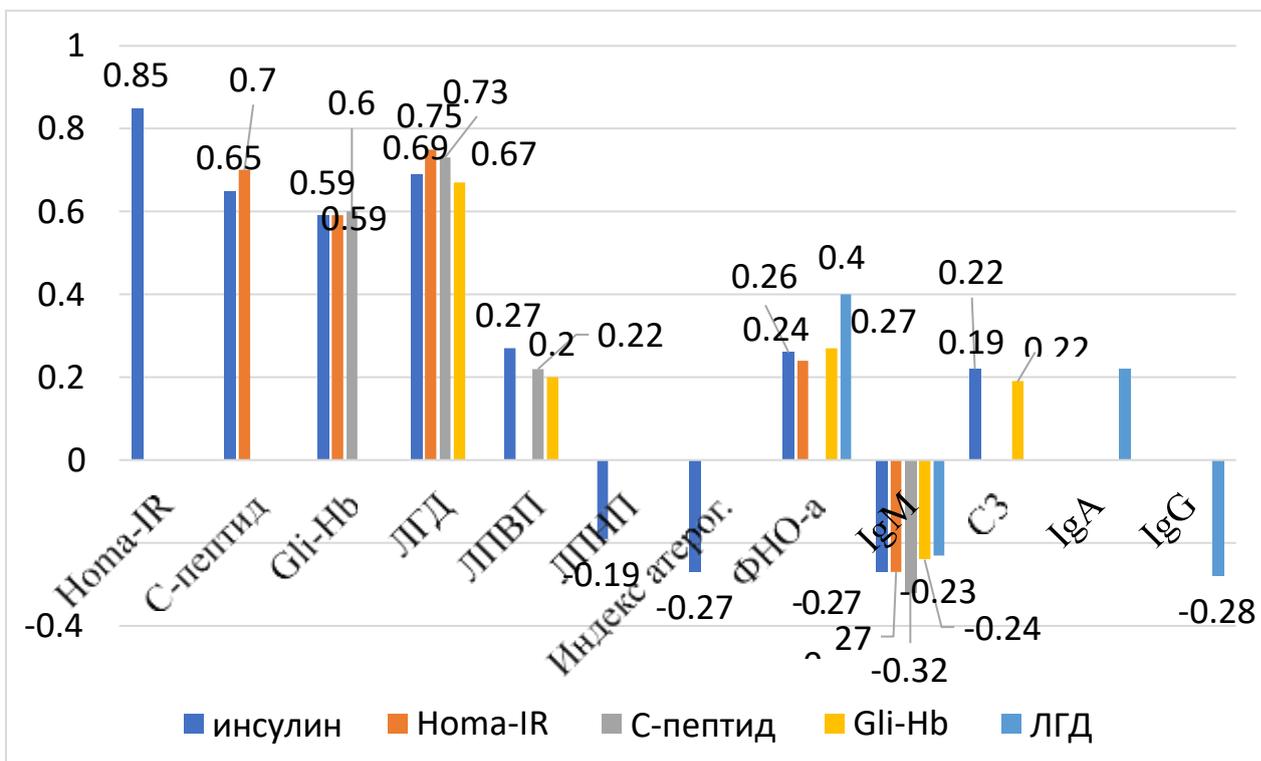
Глюкозадан фарқли равишда АГ 2-даражаси билан касалланган беморларда инсулиннинг яллиғланиш медиаторлари ва цитокинлар билан узвий боғлиқлиги исботланди (расм 3.)

Инсулиннинг Нома-IR - $r= 0,85$, С-пептид- $r=0,65$, гликогемоглобин- $r=0,59$, ЛГД- $r=0,69$ билан юқори мусбат боғлиқлиги аниқланди.

2-даража АГ бўлган беморларда С-пептид ва гликогемоглобин- $r=0,60$ ҳамда С-пептид ва ЛГД- $0,73$ орасида юқори мусбат боғлиқлик аниқланган. С-пептидни IgM- $r= -0,32$ билан сезиларли манфий боғлиқлиги аниқланган (3- расм).

2-даражали АГда гликогемоглобинни фақатгина ЛГД- $r=0,67$ билан юқори мусбат боғлиқлиги мавжуд. ЛГД ва ФНО-а-аро боғ ($r=0,40$) ўрта даражали мусбат.

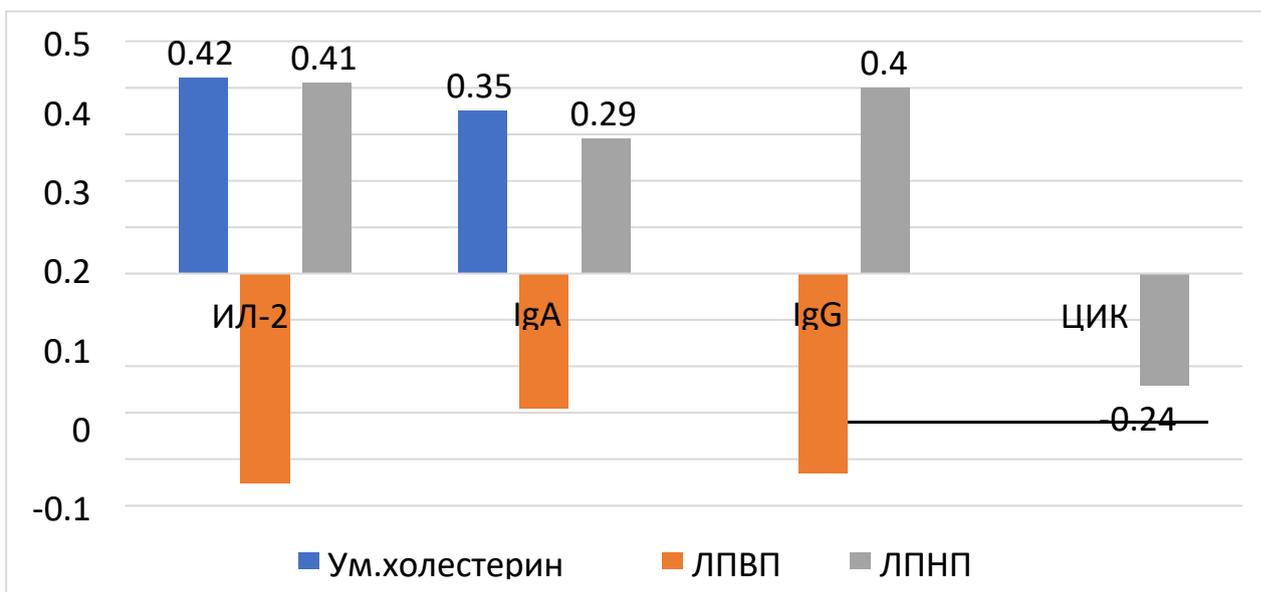
2- даража АГда ЛГДнинг қондаги миқдorigа кўра МС (диабет олди ҳолати) ва ички аъзолар ҳужайралари шу жумладан миокарддаги (ЮИК) апоптознинг ривожланиш истиқболини аниқлаш мумкин.



Расм 3. 2-даражали АГда инсулиннинг корреляцион боғлиқлиги

2- даражали АГда липидларнинг корреляция алоқаси умумий холестерин ва ИЛ-2 аро $-r= 0,42$ ни, ҳамда умумий холестерин ва IgA аро $-r= 0,35$ - ўрта даражали масбат боғлиқлигини кўрсатди (4 расм).

Бунда ПЗЛПнинг ИЛ-2- $r= -0.45$, IgA- $r= -0,29$ ва IgGr= $-0,43$ билан фақат ўртача манфий боғлиқлиги мавжуд.



Расм 4. 2 даражали АГда иммунитет ва липидлар орасидаги корреляцион боғлиқлик

ЮЗЛП ва гуморал иммунитет орасида аниқланган манфий боғлиқликлар ЮЗЛПнинг қондаги миқдорига қараб иккиламчи иммунодефицитнинг истикболини аниқлаш имконини беради ҳамда АГнинг даражасидан қатъий

назар конда иммуноглобулинлар миқдорини аниқлаш муҳимлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Артериал гипертониянинг шаклланишида хавф омилларининг аҳамияти ва профилактика дастури**» деб номланган олтинчи боби АГ шаклланишининг хавф омилларини баҳолашга бағишланган.

АГ ривожланишининг асосий сабаблари сифатида ҳаёт тарзи, касбий фаолият, тана тузилиши тури, овқатланиш характери ва АГга ирсий мойилликнинг борлиги ўрганилди, АГнинг ривожланишида маълум омилларнинг учраши ва имкониятлар нисбати (ИН) аниқланди.

Беморларда АГ ривожланишига таъсир қилувчи хавф омилларини ўрганиш семизлик- 47,4% (ИН=12,5), тамаки чекиш-59% (ИН=3,4), ирсий мойиллик-34,8% (ИН=2,8), стресс ва ақлий зўриқиш-63,7% (ИН=2,35), гиперстеник турдаги тана тузилиши-56,3% (ИН=2,17)ни ташкил қилганлигини кўрсатди.

Ўрганилган хавф омиллари ичида камҳаракатли ҳаёт тарзи 18,5%, кам фоизни ташкил қилди, бу эса АГ ривожланишида конституционал тана тузилиши ва семизликнинг юзага келишида вегетатив бошқарувнинг муҳим аҳамиятини исботлайди.

Ёш ва жинс жиҳатдан беморлар таҳлили АГ 1 даражаси эркакларда 41-70 ёшда 37 (88,1%), аёлларда 41-60 ёшда -16 (72,7%) кўп учрашини кўрсатди. Бунда, 1-даражали АГ чап қоринча гипертрофия (ЧҚГ) билан 41-70 ёшда иккала жинсда ҳам кўп учраган.

АГнинг даражасига кўра тарқалишини ўрганганимизда 2- даражали АГ эркакларда 30-40 ёшда- 15, 9%ни ташкил этди, 61-70 ёшда 31,8%,ни ташкил этиб деярли 2 мартага ошган.

2-даражали АГ аёлларда 41-50 ёшда кўп учраб- 92,6%ни ташкил этган. 2- даражали АГ ЧҚГ билан эркакларда (67,8%) аёлларга (32,2%) нисбатан 2,1 марта кўп учраган.

30-70 ёшдаги АГли беморларда хавф омилларининг учраш частотасини ўрганганда стресс ва ақлий зўриқиш омили АГ даражасидан қатъий назар иккала жинсда ҳам устунлик қилган.

АГ асоратларини олдини олиш дастурини ишлаб чиқиш учун АГда учрайдиган ва оғирлик даражасини аниқлаб берадиган белгиларни рўйхати тузилган. Анемнестик белгилар рўйхатига ҳаёт тарзи ва озикланиши, зарарли одатлар, ишлаш ва ўқиш соҳаси, конституционал тузилиши ва наслий мойиллик киритилган. Ҳамроҳ касалликлар, тана вазни индекси (ТВИ) кўрсаткичлари, қоннинг иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичлари инобатга олинган.

Жами 46 градацияда 23 та белги ўрганилди. Информативликни баҳолаш учун ҳар бир белги учун: Кульбак информативлик ўлчами, тақсимлашдаги фарқ ва гуруҳдаги белгилар фарқининг статистик аҳамияти ҳисобланган.

Диагностик коэффициент (ДК) асосий ва назорат гуруҳидаги Р (А1) ва Р (А2) мос равишда 100га кўпайтириб, беморларда аниқланган белгиларни

қиёсий учрашини логорифма кўринишидаги ҳолатидир.

Шундай қилиб, АГ 2-даражасида беморларни стационарда даволанишини талаб қиладиган асорат ривожланиш хавфи 3,5 баробар юқорилиги аниқланди.

АГ билан оғриган беморларни бирламчи тиббий ёрдам босқичида текшириш учун ишлаб чиқилган дастур ушбу беморларни даволаш тактикасини танлаш ва унинг асоратларини ривожланишини башорат қилиш имконини беради.

ХУЛОСА

1. Артериал гипертензиянинг ривожланиш хавф омиллари аниқланди: бунда семизлик- 47,4% (ИН=12,5), тамаки чекиш-59% (ИН=3,4), ирсий мойиллик-34,8% (ИН=2,8), стресс омили ва ақлий зўриқиш -63,7% (ИН=2,35) ва гиперстеник тана тузилиши -56,3% (ИН=2,17) ни ташкил этди.

2. Артериал гипертензиянинг истиқболлини баҳолаш индикаторлари аниқланди: бунда С-пептид ва ЛГД миқдори ҳамда АГ нинг оғирлик даражаси орасида чамбарчас боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. АГда коморбидлик (73,3%) асосида НОМАIR индекси 3,28 гача, ЛГД 1,5 мартагача, С-пептид 2 марта ва глюкоза 1,65 марта ошиши аниқланди. Буларнинг барчаси беморда диабет олди ҳолати мавжудлигини исботлайди.

3. Артериал босимни бошқаришда вирус-бактериал инфекциянинг ўрни борлиги аниқланди. Бундай инфекциялар МС асосида В-лимфоцитлар фаоллашуви, CD3 ва CD4- лимфоцитлар (хелперлар) миқдорининг камайиши, киллер фаоллик ва хужайра апаптозини кучайиши каби иммун дисбаланс ҳолатига олиб келиши аниқланди; 2- даражали АГ да иммунологик фалажлик (гипореактивлик) ҳолати хос эканлиги маълум бўлди.

4. ЮЗЛП ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари аро аниқланган манфий боғланиш беморларда иккиламчи иммун танқислик ҳолатини қондаги ЮЗЛП миқдорига кўра башоратлаш имконини беради. Шу билан бирга АГ оғирлик даражасидан қатъий назар иммуноглобулинлар миқдорини аниқлаш зарурлигидан дарак беради. Қондаги IgG кўрсаткичи АГ асоратлар ривожланишининг индикатори ҳисобланади.

5. АГ асоратларини башоратлаш дастури ҳамда беморларни бошқариш алгоритми яратилди, бу АГ асоратларини профилактикасининг истиқболли йўналишларини очиб беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ШАДМАНОВА НАРГИС КУРБАНОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)
по медицинским наукам**

Бухара – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № B2020.4.PhD/Tib1594.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель

Наврүзова Шакар Истамовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Полевщиков Александр Витальевич
доктор биологических наук, профессор
(Российская Федерация)

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение

**Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223-00-50, Web sayt: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел/факс: +99865 223-00-50, Web sayt: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 года
(реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2022 года).

А.Ш.Иноятов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Н.Ачилова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам, доцент

Н.А.Нуралиев

Председатель научного семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы возрастает актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) как лидирующий фактор риска преждевременной смерти во всем мире. Исследование глобального бремени болезней показало, что неоптимальное артериальное давление по-прежнему является самым большим фактором риска, способствующим глобальной смертности от всех причин, приводя к 9,4 миллионам смертей и 212 миллионам потерянных здоровых лет жизни (8,5% от общего числа случаев в мире) каждый год.¹

В мире за последние 30 лет количество гипертоников среди взрослых в возрасте 30–79 лет увеличилось с 650 млн до 1,28 млн человек. Гипертония значительно повышает риск заболеваний сердца, мозга и почек и входит в число ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Узбекистан относится к 10 стран, в которых за период с 1990 по 2019 г. произошел наибольший рост распространенности гипертонии (среди женщин-9% и мужчин-15%).²

Наиболее интригующим новшеством в мозаике механизмов, возникших в последнее десятилетие и способствующих развитию гипертонической болезни, стало открытие того, что компоненты врожденного и адаптивного иммунитета также участвуют в развитии гипертонической болезни.³ В разных странах мира проводятся исследования, направленные на изучение механизмов формирования АГ. При этом особое значение имеет определение иммуно-метаболических предикторов и выявление информативных индикаторов риска осложнений АГ.

В Узбекистане на сегодняшний день обеспечение высокого качества оказываемой населению медицинской помощи является одной из приоритетных задач. В этом плане усовершенствование системы здравоохранения, улучшение лечебно-профилактической помощи населению, внедрение новых инвестиций в развитие системы здравоохранения, массовая пропаганда здорового образа жизни и питания и оздоровление населения является одной из перспективных направлений медицины. Решение данной проблемы непосредственно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, направленных на «...расширение доступа населения к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи...».⁴

¹ Forouzanfar MH et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388, 1659–1724 (2016).

² *Lancet* 2021; 398: 957–80. www.thelancet.com Vol 398 September 11, 2021.

³ Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1009–23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». <https://lex.uz/acts/3107036>

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: от 12 ноября 2020 года №4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике»; от 3 февраля 2021 года №6155 «О реализации Государственной программы по развитию Узбекистана в 2017-2021 годы по пяти основным приоритетам»; от 6 ноября 2021 года Концепция «Новый Узбекистан-просвещенное общество», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V1 «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Установлено, что среди неорганизованного населения Бухарской области частота АГ составляет 20,2%. Среди населения сложилась неблагоприятная ситуация в отношении регулярности лечения АГ. Практически 4/5 больных с АГ (77,41%) не получают регулярного лечения. В такой ситуации значительно возрастает риск осложнений АГ в виде поражения внутренних органов и развития различных сосудистых катастроф (Жураева Х.И., 2017).

Зависимость выявляемости АГ от медико-социальных факторов указывает на актуальность первичных профилактических мероприятий (Икромов Х. С., Хикматов М. Н., 2017).

Известно, что гипертония связана с воспалительными процессами. Однако до сих пор точно не было известно, является ли воспаление причиной или следствием гипертонии (Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al., 2014).

Эндотелий сосудов - активный эндокринный орган, участвующий в регуляции сосудистого тонуса и поддержании сосудистого гомеостаза. Этот монослой ткани выравнивает внутреннюю стенку кровеносных сосудов, таким образом, располагая эндотелиальные клетки в непосредственном контакте с текущей кровью и возникающим в результате сдвиговым напряжением (Baeyens N., Vandyopadhyay C., 2016).

Активация эндотелия является первым наблюдаемым изменением и характеризуется аномальным провоспалительным и протромботическим фенотипом эндотелиальных клеток, выстилающих просвет кровеносных сосудов (Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A., 2018).

Дисфункция эндотелия является важным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, приводящим к атерогенезу и образованию бляшек (Edwards, N., Langford-Smith, A. W., Wilkinson, 2018).

Доставка циркулирующих молекул, таких как инсулин и глюкоза, к волокнам скелетных мышц регулируется эндотелиальными клетками (Walsh L.K., Ghiarone T., Olver T.D., et al., 2019). Цитокины, белковые

провоспалительные медиаторы, служат ключевыми сигналами опасности, которые переводят функции эндотелия из гомеостатического в защитный режим (Libby P, Lüscher T., 2020).

Однако значение иммуно- метаболических показателей в профилактике осложнений АГ до сих пор недостаточно раскрыто. В тоже время отсутствуют работы по изучению уровня цитокинов в зависимости от метаболических показателей крови при АГ. Нет информативных индикаторов риска осложнений АГ.

Решение указанных аспектов способствует разработке эффективных алгоритмов тактики ведения больных с АГ и обоснованию инновационных подходов к диагностике и профилактике осложнений АГ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте на основании плана научно-исследовательских работ: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона».

Цель исследования: оценить диагностическую и прогностическую значимость иммуно- метаболических показателей в регуляции артериального давления для оптимизации методов диагностики и профилактики осложнений АГ.

Задачи исследования:

изучить факторов риска развития АГ;

оценить состояние углеводного и липидного метаболизма при АГ в зависимости от коморбидности;

оценить значимость показателей иммунологических показателей в регуляции артериального давления;

определить взаимосвязь иммунологических параметров и метаболических показателей крови при АГ;

разработка программы профилактики осложнений и алгоритма ведения больных с АГ.

Объектом исследования явились 135 больных с АГ, госпитализированных в Бухарский Областной Кардиологический Диспансер (БОКД) г. Бухары и 75 здоровых людей в возрасте от 30-до 70 лет, проживающих в территории поликлиники №4 города Бухары.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования: В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные (ЭХОКГ, ЭКГ), антропометрические (измерение веса и роста) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены факторы риска развития АГ: ожирение- 47,4% (ОШ=12,5), курение табака-59% (ОШ=3,4), отягощенная наследственность-34,8% (ОШ=2,8), фактор стресса и умственной нагрузки-63,7% (ОШ=2,35) и гиперстенический тип телосложения-56,3% (ОШ=2,17).

впервые установлены индикаторы прогноза тяжести АГ: выявлена тесная взаимосвязь концентрации С-пептида и лактатдегидрогеназы (ЛГД) со степенью тяжести АГ;

доказано, что в регуляции АД важное значение имеют вирусно-бактериальные инфекции, которые на фоне метаболического синдрома (МС) способствуют развитию иммунного дисбаланса в виде активации В-лимфоцитов, снижения CD3 и CD4- лимфоцитов (хелперов), повышения киллерной активности и апоптоза клеток;

доказано развитие иммунологического паралича (состояние гипореактивности) при АГ 2-й степени, что подтверждается снижением уровня CD3+- лимфоцитов в крови.

впервые установлен, что IgG в крови является индикатором риска развития осложнений АГ;

-разработана программа прогноза осложнений АГ, что раскрывает перспективные направления профилактики осложнений АГ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определена совокупность факторов риска развития АГ;

разработаны программа прогноза осложнений АГ, алгоритм эффективного ведения больных с АГ и внедрены в практическую деятельность терапевтов, иммунологов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов многопрофильных медицинских центров, врачей общей практики поликлиник и сельских врачебных пунктов;

-предложено определение содержания ЛГД крови при АГ 2-й степени для прогноза развития МС, состояния пред диабет и апоптоза клеток внутренних органов и миокарда (ишемическую болезнь сердца-ИБС);

-предложено определение IgG в крови при АГ для профилактики атеросклероза и вторичного иммунодефицита. Благодаря установленным его связи с индексом атерогенности- $r=0,37$, установлено, что повышение уровня IgG в крови при АГ подтверждает риск развития атеросклероза, а понижение IgG в крови при АГ свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицита;

установлена важность влияния сопутствующих хронических бактериальных и вирусных заболеваний на течение АГ: для ранней профилактики развития осложнений основного заболевания рекомендуется динамическое изучение, анализ количества лейкоцитов, лимфоцитов крови и своевременное лечение вирусно-бактериальных заболеваний, а также санация очагов хронической инфекции;

рекомендовано проведение мониторинга иммунного статуса с исследованием подклассов IgG в различных возрастных группах, начиная с подросткового периода для профилактики развития АГ и её осложнений.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость исследования заключается в том, что на основании проведенного исследования, включающего изучение факторов риска развития АГ, оценки состояния углеводного и липидного метаболизма при АГ в зависимости от коморбидности; а также оценки значимости иммунологических показателей в регуляции артериального давления, определена взаимосвязь иммунологических параметров и метаболических показателей крови при АГ, а также разработаны эффективные программы профилактики осложнений АГ и алгоритмы ведения пациентов данной категории. Полученные данные раскрывают новые аспекты патогенеза АГ, вносят существенный вклад для проведения в Республике углубленных научных исследований в области кардиологии, клинической иммунологии, и в целом терапии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложены рекомендации, алгоритм ведения пациентов с АГ и критерии тяжести течения АГ, которые позволяют врачам общей практики выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствуют повышению качества превентивных мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения пациентов с АГ терапевтами, кардиологами и иммунологами. Все это способствует уменьшению осложнений и смертности от АГ, снижению экономических затрат, повышению качества жизни больных данного контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению иммуно-метаболических показателей крови больных с артериальной гипертензией:

- утверждены методические рекомендации «На основании полученных научных результатов по изучению иммуно- биохимических аспектов развития АГ, утверждены методические рекомендации: «Значение иммуно-биохимических показателей в диагностике и профилактике осложнений артериальной гипертензии» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-р/754 от 20 августа 2021 года), «Программа профилактики осложнений и алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-р/755 от 20 августа 2021 года). Данные методические рекомендации служат ранней профилактике осложнений АГ у лиц молодого возраста и своевременному выбору тактики их лечения.

Результаты научных исследований по разработке программы диагностики и алгоритма ведения больных с АГ внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в семейные поликлиники города Бухары №4 и

№10 (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8Н-д/380 от 26 октября 2021 года).

Результаты внедрений способствовали повышению точности и ускорения проведения диагностики, а также профилактики осложнений АГ, что позволило сократить прямые и косвенные расходы на диагностику и лечение больных данной категории.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из которых 13 журнальных статей, в том числе 4 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Современная концепция патогенеза артериальной гипертензии**» диссертации приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этио- патогенезе, современные аспекты изучения иммунитета и метаболических показателей при АГ, а также значения эндотелинов в регуляции сосудистого тонуса. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе «**Характеристика клинических материалов и методы исследования**» диссертации дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследовании были включены 135 больных с АГ I и II степени в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст $54,0 \pm 1,0$), госпитализированных в Бухарский Областной кардиологический диспансер (БОКД) г. Бухары и 75 здоровых людей соответствующего возраста. В

постановке диагноза придерживались классификации АСС/АНА Hypertension Guidelines (2017). Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз (акад. Т.У.Арипова). Изучены показатели гуморального иммунитета (Ig A, Ig G, Ig M) и цитокиновый (IL-2, TNF- α , ЦИК, С3) статус в крови. Цитокины (IL-2, TNF- α , ЦИК, С3) определяли в крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия). Анализы крови взяты в период обострения АГ.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Линейный корреляционный анализ позволяет установить прямые связи между показателями крови по их абсолютным значениям. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации «Состояние метаболизма углеводов и липидов при артериальной гипертензии» представлены показатели углеводного и липидного обмена в крови больных с АГ в зависимости от степени тяжести. По степени тяжести АГ больных распределили на 2 группы: 1-я группа -64 (47,4%) больных с АГ 1-степени; 2-группа -71 (52,6%) больных с АГ 2-степени. Среди всех обследованных больных с АГ в 73,3% случаев установлен метаболический синдром (МС). Для АГ характерна коморбидность. При этом преобладают заболевания ЖКТ не зависимо от степени тяжести гипертензии. В частности, АГ в 60,7% случаев протекает на фоне хронического холецистита, особенно у мужчин-62,2%.

Установлен МС у 91 (67,5%) больных, из них с АГ 1-степени-31 (34,1%) больных, с 2-степени АГ- 60 (65,9%) больных.

На основании анализа уровня глюкозы натощак установлено его повышение в 1,25 раза у больных с АГ-1 степени-до $6,0 \pm 0,17$ г/л, в 1,65 раза у больных с АГ 2-степени- $7,92 \pm 0,34$ г/л по отношению к показателя группы контроля- $4,79 \pm 0,11$ г/л ($p < 0,05$). Выявленное состояние относительной гипергликемии оценивается как состояние пред диабет у обследованных пациентов с АГ (табл.1).

Таблица 1.

Параметры крови обследованных больных с АГ, (M \pm m)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-стn=64	АГ 2-стn=71
Глюкоза (г/л)	$4,79 \pm 0,11$	$6,0 \pm 0,17^*$	$7,92 \pm 0,34^*$
НbA1c (%))	$5,80 \pm 0,10$	$6,49 \pm 0,30^*$	$7,55 \pm 0,35^*$
Инсулин (пмоль/л)	$4,08 \pm 0,22$	$5,6 \pm 0,48^*$	$9,34 \pm 0,49^*$
Индекс Нома-IR	0,86	1,49	3,28
ЛГД ед/л	$304,8 \pm 8,27$	$438,0 \pm 8,60^{**}$	$463,3 \pm 15,09^*$
С-пептид нг/мл	$1,55 \pm 0,08$	$2,34 \pm 0,18^*$	$2,95 \pm 0,19^*$

*Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)*

Для более достоверного обследования и исключения сахарного диабета (СД) был проведен анализ крови на гликированный гемоглобин (HbA1c). В исследовании установлена тенденция к повышению уровня HbA1c до $6,49 \pm 0,30\%$ у больных 1-й группы и до $7,55 \pm 0,35\%$ при АГ 2-степени против контроля- $5,80 \pm 0,10\%$ ($p < 0,05$). Установленный сдвиг HbA1c имеет тенденцию к нарастанию и подтверждает состояния пред диабет не зависимо от степени АГ у обследованных больных, исключая сахарный диабет 1-типа.

Установлено повышение концентрации инсулина в 2,3 раза у больных с АГ 2-степени $-9,34 \pm 0,49$ пмоль/л против контрольных значений- $4,08 \pm 0,22$ пмоль/л. А при АГ 1-степени установлена статистически значимая тенденция к повышению до $5,6 \pm 0,48$ пмоль/л по отношению к контролю- $4,08 \pm 0,22$ пмоль/л ($p < 0,05$).

Для верификации инсулинорезистентности (ИР), проведен расчет индекса HOMAIR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance). Выявлено его повышение до 3,28 у больных с АГ 2-й степени. Установленное превышение индекса HOMAIR свидетельствует о развитии МС и пред диабет у больных с АГ 2-й степени.

Для проведения дифференциации и точной установки диагноза изучена концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, что показала повышение её активности у пациентов с АГ не зависимо от степени гипертензии. При АГ 1 степени значение ЛДГ в среднем составило $438,0 \pm 8,60$ ед/л, при АГ 2-й степени $-463,3 \pm 15,09$ ед/л, что превышает контрольных значений- $304,8 \pm 8,27$ ед/л ($p < 0,05$).

Для дифференциальной диагностики СД 1 и 2 типа проведено изучение уровня С-пептида в крови и установлено почти 2-х кратное повышение С-пептида при АГ 2-й степени- $2,95 \pm 0,19$ нг/мл, в 1,5 раза при АГ 1-степени $-2,34 \pm 0,18$ нг/мл по отношению контрольных значений- $1,55 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи С -пептида со степенью тяжести АГ и формирования состояния пред диабет при этом. Таким образом, была проведена дифференциальная диагностика СД и исключен его 1-тип в группе обследованных.

Изучение состояния углеводного метаболизма у больных с АГ позволило установить взаимосвязи формирования АГ с уровнем глюкозы крови. На основании повышения уровня глюкозы натощак у пациентов с АГ 1-й степени в 1,25 раза и при АГ 2-й степени в 1,65 раза установлено состояние гипергликемии. Выявленное состояние относительной гипергликемии оценивается как состояние пред диабет у обследованных пациентов с АГ.

Следовательно, для ранней профилактики развития осложнений АГ и дифференциальной диагностики с сопутствующими заболеваниями необходимо изучение не только углеводного, но и липидного обмена.

Изучение липидного спектра крови у пациентов с АГ показал повышение уровня общего холестерина до $6,40 \pm 0,18$ ммоль/л при АГ 1-й степени и до $7,46 \pm 0,16$ ммоль/л при АГ 2-й степени против показателей группы контроля- $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л (табл.2)

Параметры липидного спектра при артериальной гипертензии (M ± m)

Показатели	Контрольная ягруппа n=75	АГ 1-стn=64	АГ 2-стn=71
Общий холестерин (ммоль/л)	5,31±0,13	6,40±0,18*	7,46±0,16**
ЛПВП (ммоль/л)	45,8±0,82	39,1±0,17*	37,2±0,82*
ЛПНП (ммоль/л)	113,7±2,37	134,8±3,04*	145,8±3,48*
ТГ (ммоль/л)	2,04±0,04	2,87±0,88	2,91±0,08*
Индекс атерогенности (ИА)	2,64±0,04	3,11±0,08*	3,30±0,08*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05 - ** 0,001)

Установлено повышение уровня общего холестерина в зависимости от степени АГ. У больных 1-й группы наблюдалась тенденция к повышению общего холестерина до 6,40±0,18 ммоль/л (P<0,05), а во 2-й группе - до 7,46±0,16 ммоль/л по отношению показателей контрольной группы - 5,31±0,13 ммоль/л (P<0,001). При этом уровень ЛПВП была ниже контрольных значений в обеих группах исследования: до 39,1±0,17 ммоль/л при АГ 1-й степени и до 37,2±0,82 ммоль/л при АГ 2-й степени против контроля - 45,8±0,82 ммоль/л (P<0,05). Установленные данные были статистически значимы в обеих группах исследования, что свидетельствует о развитии МС, в частности о состоянии дислипидемии при АГ у пациентов и склонности к атеросклерозу.

Анализ уровня ЛПНП у пациентов с АГ показал его достоверное повышение до 134,8±3,04 ммоль/л у пациентов 1-й группы и до 145,8±3,48 ммоль/л при АГ 2-й степени против контроля - 113,7±2,37 ммоль/л (P<0,05). Полученный результат подтверждает развития МС при АГ не зависимо от степени тяжести.

Установлено статистически значимое повышение уровня ТГ у пациентов 2-й группы до 2,91±0,08 ммоль/л против контроля - 2,04±0,04 ммоль/л (P<0,05).

Сравнительный анализ углеводного и липидного спектра при АГ показал нарушение липидного обмена у пациентов с высокой ИР.

Для уточнения развития МС у пациентов был рассчитан индекс атерогенности (ИА). В подтверждении полученных заключений о том, что дислипидемия характерная при АГ способствует развитию МС, в частности атеросклероза, мы получили высокие показатели ИА при АГ не зависимо от её степени. При этом ИА был повышен до 3,11±0,08 при АГ 1-й степени и до 3,30±0,08 при АГ 2-й степени, по отношению показатели контрольной группы - 2,64±0,04. Полученные результаты были статистически значимы и подтверждали риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС у пациентов уже в возрасте 30 -40 лет.

Следовательно, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что нарушения липидного обмена больше связаны с инсулинорезистентностью. Механизм развития АГ больше связан с нарушением углеводного и липидного обмена и развитием МС.

В четвертой главе «Оценка иммунологических показателей крови при артериальной гипертензии» диссертации представлены результаты характеристики клеточного иммунитета при АГ.

Установлено статистически значимое повышение абсолютного количества лейкоцитов до $8,3 \pm 0,2$ у пациентов 2-й группы против контроля- $7,3$

$\pm 0,32$ ($P < 0,05$), что свидетельствует о развитии осложнений АГ: развития метаболических нарушений и повреждении эндотелия сосудов с нарушением микроциркуляции.

Изучение относительной и абсолютной концентрации общего пула лимфоцитов при АГ также показал статистически значимое повышение у пациентов 2-й группы, против контроля- $31,2 \pm 1,78\%$ и $2,3 \pm 0,14$ в 1 мкл, до $38,1 \pm 0,9\%$ и $3,18 \pm 0,06$ в 1 мкл соответственно ($P < 0,05$).

Установленный относительный и абсолютный лимфоцитоз у пациентов свидетельствуют о сопутствующие хронические заболевания (вирусные, бактериальные, паразитарные и аллергические заболевания) при АГ.

Следовательно, при АГ лейкоциты в крови повышаются в результате повреждения эндотелия сосудов и нарушения микроциркуляции; а также доказано влияние сопутствующих хронических вирусно-бактериальных заболеваний на течение основного заболевания и развития осложнений АГ.

В исследовании у пациентов с АГ 1-й степени установлено снижение относительного количества CD3+- лимфоцитов до $53,6 \pm 1,31\%$ и до- $50,2 \pm 0,9\%$ при АГ 2-й степени ($P < 0,05$), по отношению контрольных значений- $56,2$

$\pm 1,67\%$. Полученный результат имеет статистическую значимость только по отношению пациентам 2-й группы обследования и свидетельствует о взаимосвязи со степенью тяжести течения АГ. Следовательно, снижение уровня CD3+- лимфоцитов свидетельствует о гипореактивности или иммунологического паралича при АГ 2-й степени.

Абсолютные значения CD3+- лимфоцитов при этом показали повышение до $1,59 \pm 0,04$ в 1 мкл у пациентов с АГ 2-й степени ($P < 0,05$), по отношению контрольных значений- $1,29 \pm 0,08$ в 1 мкл. При этом у пациентов 1-й группы была отмечена тенденция к повышению до- $1,45 \pm 0,05$ в 1 мкл крови. Количественная оценка субпопуляции CD3+- лимфоцитов позволяет проводить дифференциальную диагностику первичных и вторичных иммунодефицитов. На основании анализа субпопуляции CD3+- лимфоцитов нам удалось определить природу иммунодефицита.

Таким образом, снижение относительного и повышения абсолютного значения CD3+- лимфоцитов при АГ 2-й степени доказывает влияния сопутствующих вирусно- бактериальных инфекций на течение АГ, в результате формирования вторичного иммунодефицитного– гипореактивного состояния и развития иммунологического паралича (табл.3)

Таблица 3

Показатели клеточного иммунитета при артериальной гипертензии(M±m)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-ст n=64	АГ 2-ст n=71
------------	-------------------------	--------------	--------------

CD 3 %	56,2 ± 1,67	53,6 ± 1,31	50,2 ± 0,9*
CD 3 abc	1,29 ± 0,08	1,45 ± 0,05	1,59 ± 0,04*
CD 4 %	34,3 ± 0,91	31,0 ± 0,77*	29,6 ± 0,47*
CD 4, abc	0,79 ± 0,05	0,83 ± 0,03	0,94 ± 0,02*
CD 8 %	22,5 ± 0,77	25,3 ± 0,58*	29,4 ± 0,46*
CD 8, abc	0,51 ± 0,03	0,68 ± 0,02*	0,93 ± 0,01**
CD 4/CD8	1,52 ± 0,04	1,22 ± 0,03*	1,0 ± 0,03**

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

Для уточнения характера воспалительного процесса (вирусный, бактериальный или аллергический) у пациентов обследуемых групп проводили анализ количественного и качественного состава CD4+ лимфоцитов. Выявили снижение относительного количества CD4+ лимфоцитов до $-31,0 \pm 0,77\%$ у пациентов 1-й группы ($P < 0,05$), и до $-29,6 \pm 0,47\%$ у пациентов 2-й группы ($P < 0,05$), против контроля- $34,3 \pm 0,91\%$, что имеет статистическую значимость в обеих группах и свидетельствует о состоянии гипореактивности и вторичного иммунодефицита при АГ.

Абсолютное значение CD4+ лимфоцитов при этом показало достоверное повышение до $0,94 \pm 0,02$ в 1 мкл крови при АГ 2-й степени ($P < 0,05$), против контроля- $0,79 \pm 0,05$ в 1 мкл крови. А у пациентов с АГ 1-степени его значение имело тенденцию к повышению до $0,83 \pm 0,03$ в 1 мкл крови. Полученный результат показал ответную реакцию организма на воспалительный процесс.

Установлено достоверное повышение как относительного, так и абсолютного значения CD8-лимфоцитов при АГ не зависимо от степени тяжести ее течения.

Полученные результаты позволили установить повышение супрессорной активности лимфоцитов, снижение киллерной активности при АГ. Следовательно, при АГ в зависимости от степени тяжести развивается иммуно-метаболический дисбаланс, на фоне иммунологического паралича наблюдается компенсаторная ответная реакция на острый и хронический воспалительный процесс.

В исследовании установлено статистически значимое снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) не зависимо от степени тяжести АГ. При АГ 1-й степени ИРИ снижен до $1,22 \pm 0,03$ ($P < 0,05$), а при АГ 2-й степени- до $1,0 \pm 0,03$ против контроля- $1,52 \pm 0,04$ ($P < 0,05$). Все результаты подтверждают формирования вторичного иммунодефицитного состояния при АГ не зависимо от степени тяжести.

Для изучения состояния противовирусного и противобактериального иммунитета определили концентрацию CD16- лимфоцитов в крови у пациентов с АГ. Установлено достоверное повышение их абсолютных значений у пациентов 1-й и 2-й группы до $0,41 \pm 0,02$ в 1мкл и $0,59 \pm 0,02$ в 1 мкл соответственно, по отношению к контролю- $0,28 \pm 0,03$ в 1 мкл крови ($p < 0,05$),

что подтверждает ответную реакцию организма на воспаление вирусной и бактериальной природы.

При АГ киллерная активность была достоверно повышена у пациентов 2-й группы- $19,0 \pm 0,8\%$ против контроля- $12,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). А при АГ 1-й степени относительная концентрация CD16- лимфоцитов имела тенденцию к повышению до $15,2 \pm 1,03\%$ (табл.4).

Таблица 4

Показатели некоторых параметров иммунитета при артериальной гипертензии (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-ст n=64	АГ 2-ст n=71
CD16,%	$12,4 \pm 1,1$	$15,2 \pm 1,03$	$19,0 \pm 0,8^*$
CD16, abc	$0,28 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,59 \pm 0,02^*$
CD20,%	$18,6 \pm 1,03$	$29,4 \pm 1,2^*$	$35,2 \pm 1,3^{**}$
CD20, abc	$0,42 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,05^*$	$1,12 \pm 0,07^*$
CD25,%	$18,1 \pm 1,29$	$21,6 \pm 1,34$	$27,2 \pm 0,93^*$
CD25, abc	$0,41 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,02^{**}$
CD95,%	$21,0 \pm 1,38$	$26,9 \pm 1,35^*$	$28,4 \pm 1,07^*$
CD95, abc	$0,48 \pm 0,04$	$0,72 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,03^*$

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

Значит, киллерная активность повышается при АГ в зависимости от степени тяжести гипертонии.

Для дифференцировки стадии воспалительного процесса, проводили анализ уровня CD25-лимфоцитов, показывающие раннюю стадию воспаления. Выявили статистически значимое повышение абсолютных значений CD25-лимфоцитов как при 1-й степени, так и при 2-й степени АГ до $0,58 \pm 0,03$ в 1 мкл и $0,86 \pm 0,02$ в 1 мкл соответственно, против контрольного показателя- $0,41 \pm 0,04$ в 1 мкл ($p < 0,05$). При этом выявили более высокое, 2-х кратное повышение абсолютных значений CD25-лимфоцитов при АГ 2-й степени, что позволяет заключению о том, что более тяжелое течение АГ сопровождается активацией компенсаторной ответной реакции организма. При этом функциональная активность CD25-лимфоцитов в 1,5 раза повышается при АГ 2-й степени до $27,2 \pm 0,93\%$ против контроля- $18,1 \pm 1,29\%$ ($p < 0,05$). А легкое течение АГ сопровождается тенденцией к повышению относительного числа CD25-лимфоцитов до $21,6 \pm 1,34\%$.

Полученные результаты позволили заключить о том, что при АГ у пациентов с иммуно- метаболическим дисбалансом абсолютное количество CD20-лимфоцитов повышается в 3,5 раза ($p < 0,05$), CD25-лимфоцитов- в 1,5 раза ($p < 0,05$), CD16-лимфоцитов в 2,1 раза ($p < 0,05$), против контрольных показателей.

Такой сложный биологический процесс со временем, несомненно,

приводит к формированию очаговых изменений и тканевому распаду внутренних органов с формированием полиорганной недостаточности и осложнений АГ.

Апоптоз клеток сопровождается удалением старых, инфицированных и поврежденных клеток из организма. CD95- лимфоциты несут ответственность за апоптоз клеток.

Оценка состояния очищения организма от поврежденных, инфицированных и старых клеток при АГ показал достоверное повышение как абсолютных, так и относительных показателей CD95- лимфоцитов не зависимо от степени АГ. Анализ апоптоза показал 2-х кратное повышение абсолютного количества CD95- лимфоцитов при АГ 2-й степени, а при АГ 1-й степени он повышен в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл.4).

Полученные результаты свидетельствуют об активации процесса апоптоза при АГ на фоне иммуно- метаболического дисбаланса и вторичного иммунодефицита. АГ чаще протекает на фоне иммуно- метаболического дисбаланса и сопровождается активацией компенсаторных противовоспалительных ответных реакций организма. При этом с усугублением течения МС при АГ происходит снижение иммунитета. Развитие иммунологического паралича зависит от степени АГ. Установленный иммуно-метаболический дисбаланс в зависимости от стажа и степени тяжести АГ, способствует формированию очаговых изменений в сердечно-сосудистой ткани и полиорганной недостаточности в целом как осложнение АГ.

Из представителей В-лимфоцитов было изучено абсолютное и относительное значение CD20- лимфоцитов. Анализ показал статистически значимое повышение как абсолютных значений, так и относительных значений CD20- лимфоцитов при АГ не зависимо от степени тяжести её течения. При АГ 1-й степени абсолютное количество CD20- лимфоцитов было достоверно повышено до $0,67 \pm 0,05$ в 1 мкл крови ($p < 0,05$), при АГ 2-й степени до $1,12 \pm 0,07$ в 1 мкл крови против контроля- $0,42 \pm 0,08$ в 1 мкл крови ($p < 0,05$), (табл.5).

Таблица 5

Показатели врожденного и адаптивного гуморального иммунитета у больных с артериальной гипертонией ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-ст n=64	АГ 2-ст n=71
CD20,%	$18,6 \pm 1,03$	$29,4 \pm 1,2^*$	$35,2 \pm 1,3^{**}$
CD20, abc	$0,42 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,05^*$	$1,12 \pm 0,07^*$
IgG, г/л	$8,41 \pm 0,30$	$7,50 \pm 0,29^*$	$7,71 \pm 0,28$
IgA, г/л	$1,43 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,1$	$1,23 \pm 0,09$
IgM, г/л	$0,92 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,09^*$	$1,05 \pm 0,09$

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

При этом установлено повышение относительной концентрации CD20-лимфоцитов в 1,89 раза ($35,2 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$) при АГ 2-й степени, и в 1,58 раза при АГ 1-й степени ($29,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$), против контроля- $18,6 \pm 1,03\%$.

Полученный результат показывает течение АГ на фоне дисбаланса Т-лимфоцитов и активации В-лимфоцитов с повышением процесса антителообразования.

Изучение концентрации основных классов иммуноглобулинов показало достоверное повышение IgM до $1,40 \pm 0,09$ г/л при АГ 1-й степени, а при АГ 2-й степени отмечалась тенденция к повышению до $1,05 \pm 0,09$ г/л по отношению показатели контроля- $0,92 \pm 0,06$ г/л. Полученный результат свидетельствует о значении острого воспалительного процесса в развитии АГ и имеет статистическую значимость $p < 0,05$.

Измерение концентрации IgG в исследовании у пациентов с АГ показало снижение до $7,50 \pm 0,29$ г/л при АГ 1-й степени $p < 0,05$, против контроля- $8,41 \pm 0,30$ г/л. А при АГ 2-й степени отмечалась легкая тенденция к снижению до $7,71 \pm 0,28$ г/л.

В исследовании по изучению содержания IgA в крови у пациентов с АГ установлено транзиторное снижение до- $1,30 \pm 0,1$ г/л при АГ 1-й степени, и до- $1,23 \pm 0,09$ г/л при АГ 2-й степени, по отношению контролю - $1,43 \pm 0,07$ г/л.

Такое состояние объясняется как транзиторное снижение IgA в крови, что может быть связано с сопутствующими заболеваниями и МС при АГ.

Следовательно, установленный дефицит IgG и транзиторное снижение IgA свидетельствует о формировании вторичного иммунодефицита при АГ на фоне МС. Повышение IgM показывает острую фазу воспаления, а значить обострению и утяжелению течения АГ способствуют острые и хронические инфекционные сопутствующие заболевания.

В исследовании у пациентов с АГ установлено повышение уровня комплемента С3 в 1,53 раза ($53,6 \pm 0,9$ нг/мл, $P < 0,01$) при АГ 1-й степени и в 1,67 раза ($58,8$

$\pm 1,19$ нг/мл, $P < 0,01$) при АГ 2-й степени, против контроля- $35,2 \pm 1,02$ нг/мл, что свидетельствует о благоприятном течении воспалительного процесса в организме (табл.6).

Таблица 6

Показатели маркеров воспаления при артериальной гипертензии (M \pm m)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-ст n=64	АГ 2-ст n=71
СРБ, мг/л	$1,69 \pm 0,09$	$5,5 \pm 0,06^{***}$	$8,90 \pm 0,19^{***}$
С3, нг/мл	$35,2 \pm 1,02$	$53,6 \pm 0,9^{**}$	$58,8 \pm 1,19^{**}$
ЦИК, усл.ед.	$54,9 \pm 1,79$	$65,2 \pm 2,02^*$	$55,6 \pm 1,19$

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

Наряду с гиперкомплементемией С3 у пациентов с АГ установлено статистически значимое повышение уровня СРБ в крови до $5,5 \pm 0,06$ мг/л при АГ 1-й степени ($P < 0,001$) и до $8,90 \pm 0,19$ мг/л при АГ 2-й степени ($P < 0,001$) против контроля- $1,69 \pm 0,09$ мг/л.

Установленное достоверное повышение уровня СРБ при АГ свидетельствует о хроническом субклиническом воспалении сосудистой стенки. При этом отмечено нарастание СРБ в зависимости от степени АГ: чем

тяжелее течение АГ тем прогрессивное нарастание его уровня с 3,3 раза при АГ 1-й степени, до 5,3 раза при АГ 2-й степени.

Для уточнения характера воспалительного процесса проводили изучение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови у пациентов группы обследования.

У пациентов с АГ в исследовании установлено повышение содержания ЦИК при АГ 1-й степени до $65,2 \pm 2,02$ усл.ед. против контроля- $54,9 \pm 1,79$ усл.ед. ($P < 0,05$). А при АГ 2-й степени содержание ЦИК было в пределах контрольных значений- $55,6 \pm 1,19$ усл.ед. Полученный результат показал активное воспаление сосудов у пациентов с АГ 1-й степени.

Следовательно, формированию АГ способствуют инфекционные и иммуно-метаболические факторы.

В пятой главе «**Значение иммунологических параметров крови в профилактике осложнений артериальной гипертензии**» приведены результаты изучения цитокинового профиля у больных с АГ.

Установлено 2-х кратное повышение уровня ФНО- α при АГ. При этом уровень ФНО- α прямо пропорционально степени АГ, чем высокая степень АГ, тем высокое повышение уровня ФНО- α , что имеет статистическую значимость в пределах - $P < 0,01$ (табл.7).

Таблица 7

Цитокины при артериальной гипертонии (M \pm m)

Показатели	Контрольная группа n=75	АГ 1-ст n=64	АГ 2-ст n=71
ФНО α , пг/мл	$26,4 \pm 0,76$	$49,2 \pm 1,38^{**}$	$53,7 \pm 1,71^{**}$
ИЛ-2, пг/мл	$11,7 \pm 0,46$	$17,8 \pm 0,68^*$	$21,9 \pm 0,59^{**}$

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

Исследованием по изучению концентрации ИЛ-2 в крови у пациентов с АГ установлено достоверное повышение его уровня до $17,8 \pm 0,68$ пг/мл при АГ 1-й степени и до $21,9 \pm 0,59$ пг/мл при АГ 2-й степени против контроля- $11,7 \pm 0,46$ пг/мл. Полученные результаты были статистически значимы в пределах от $P < 0,05$ до $P < 0,01$. При этом, концентрация ИЛ-2 была прямо пропорционально взаимосвязана с уровнем АД, чем выше АД, тем выше уровень ИЛ-2.

Все полученные результаты по изучению цитокинов показывает о компенсаторной стадии течения АГ, в частности и заболевания сердечно-сосудистой системы. Установленные факты открывают перспективные направления профилактики осложнений АГ, перехода субклинических поражений внутренних органов в ИБС и полиорганную недостаточность.

Установлена связь системы комплемента с компонентами АД. Участвующие в регуляции воспалительной реакции компоненты комплемента, в частности С3 имеет заметную положительную связь с САД - $r=0,42$ и ДАД- $r=0,55$. Следовательно, установленные корреляционные заметные положительные связи в исследовании подтверждают участие белков сыворотки в регуляции АД.

Изучение углеводного обмена у пациентов с АГ 1-й степени показал высокую положительную взаимосвязь глюкозы крови с инсулином $r=0,68$, с индексом НомА-IR- $r=0,78$, с С-пептидом- $r=0,72$, гликогемоглобином - $r=0,68$ и заметную положительную связь с ЛДГ- $r=0,45$.

При этом инсулин в крови имеет высокую положительную связь с индексом НомА-IR- $r=0,98$ и гликогемоглобином - $r=0,73$, взаимосвязь между инсулином и С-пептидом при этом была средняя положительная - $r=0,57$.

Индекс НомА-IR имеет также высокую положительную взаимосвязь с гликогемоглобином- $r=0,78$ и среднюю положительную с С-пептидом- $r=0,63$, а с ЛДГ имеет заметную положительную- $r=0,35$ (рис 1.).

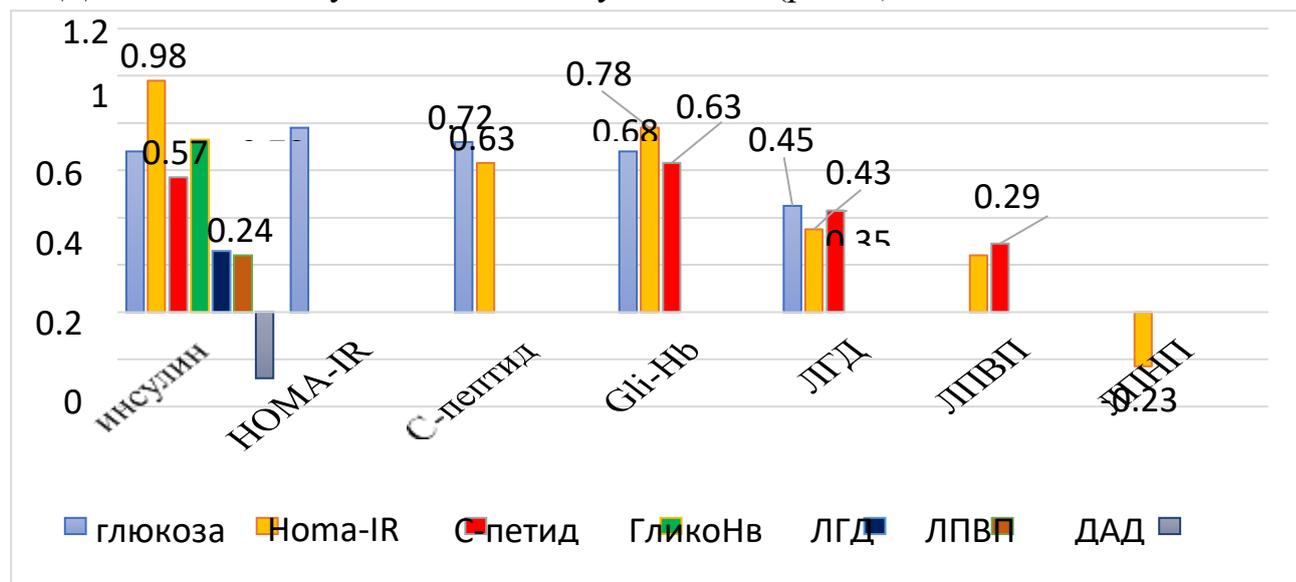


Рис. 1. Корреляционная зависимость показателей углеводного обмена при АГ 1-й степени

С-пептид в свою очередь имеет среднюю положительную взаимосвязь с гликогемоглобином- $r=0,63$ и ЛДГ - $r=0,43$.

Изучением взаимосвязи между показателями липидного спектра установлена высокая отрицательная взаимосвязь между ЛПВП и ЛПНП $r= -0,92$ и между ЛПВП и ИА $r=-0,83$. При этом ИА имеет высокую положительную связь с ЛПНП- $r=0,81$. При этом также была установлена заметная отрицательная связь между ЛПВП и ИЛ-2 ($r=-0,46$), между ЛПВП и IgG ($r=-0,43$).

Общий холестерин при АГ 1-й степени имеет среднюю положительную связь с ИЛ-2 - $r=0,49$ (рис.2).

Установленные взаимосвязи между показателями липидного спектра и цитокинов служат индикаторами профилактики атеросклероза у пациентов с АГ. При этом повышение в крови уровня ЛПВП подтверждает снижение ИА и во избежание финансовых затрат можно ограничиваться только определением в крови уровня ЛПВП или ЛПНП у больных с установленными факторами риска по формированию АГ.

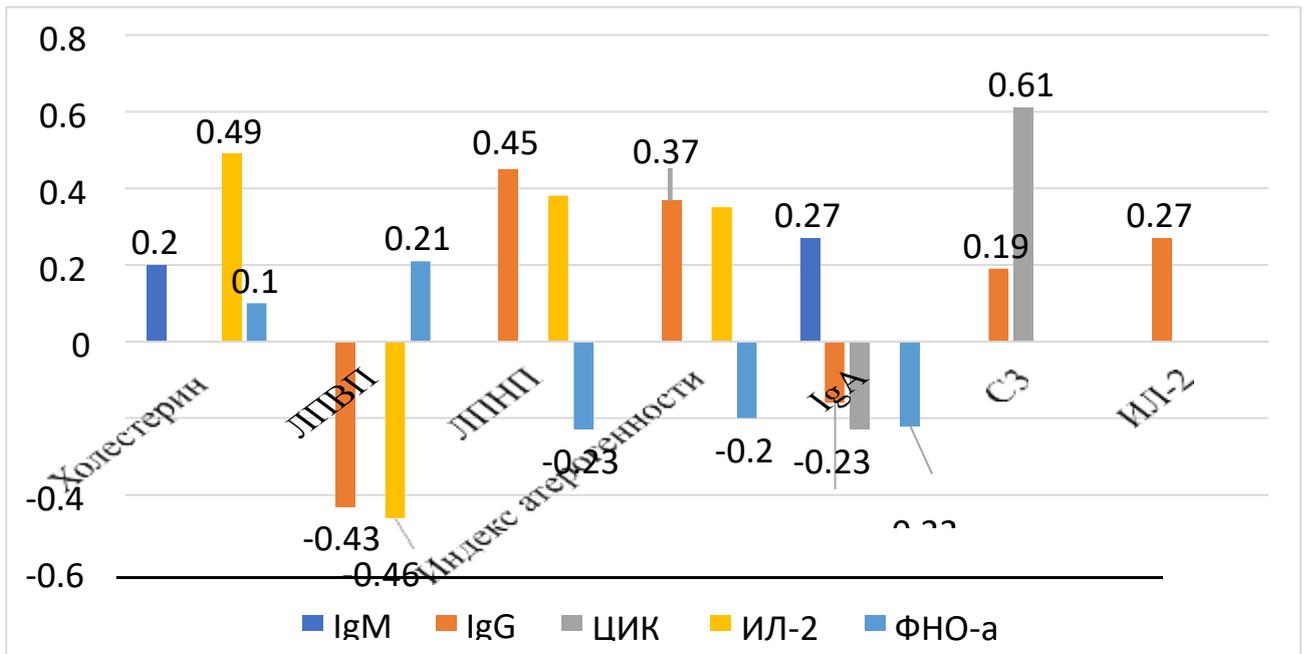


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между показателями липидного спектра и иммунологическими параметрами крови при АГ 1-й степени

В исследовании выявили высокую положительную взаимосвязь ЛПНП с ИА $r=0,81$, среднюю положительную с ИЛ-2 - $r=0,38$, с IgG- $r=0,45$. При этом ЛПНП имеют отрицательную слабую связь с ФНО-а - $r=-0,23$, а ИА имеет заметную положительную связь с IgG- $r=0,37$.

Отсюда вытекает заключение о том, что с учетом установленных взаимосвязей между изученными параметрами крови необходимо изучение уровня IgG крови, что позволяет ранней диагностики как вторичного иммунодефицита при АГ, так и ранней диагностики атеросклероза благодаря установленных его связи с ИА $r=0,37$.

Значит, повышении уровня IgG в крови подтверждает риск развития атеросклероза при АГ, а понижение - развитие вторичного иммунодефицита.

Каждый полученный результат определяет дальнейшую тактику ведения пациентов с АГ 1-й степени.

Следовательно, все установленное подтверждает зависимость иммунологических показателей от степени АГ и выраженности МС.

При АГ 2-й степени выявили высокую связь между глюкозой крови и индекса Нома-IR- $r=0,81$, инсулина - $r=0,40$, С-пептида- $r=0,53$, гликогемоглобина- $r=0,42$ и ЛГД- $r=0,69$. А взаимосвязь глюкозы крови с общим холестерином при АГ 2-й степени была слабой положительной- $r=0,29$.

В отличие от глюкозы в исследовании у пациентов с АГ 2-й степени установлены тесные взаимосвязи инсулина крови с медиаторами воспаления и цитокинами (рис 3.)

Установлены высокие положительные взаимосвязи между инсулином и индекса Нома-IR - $r= 0,85$, С-пептидом- $r=0,65$, гликогемоглобином- $r=0,59$, ЛГД- $r=0,69$.

Индекс Нома-IR также имеет высокую положительную связь с С-пептидом- $r=0,70$, с гликогемоглобином $r=0,59$ и с ЛГД- $r=0,75$.

При этом у пациентов с АГ 2-й степени также были установлены высокие положительные связи между С-пептидом и гликогемоглобином- $r=0,60$, между С-пептид и ЛГД- $0,73$. Особенности корреляционной взаимосвязи С-пептида проявились в заметной отрицательной связи его с IgM- $r= -0,32$ (рис.3).

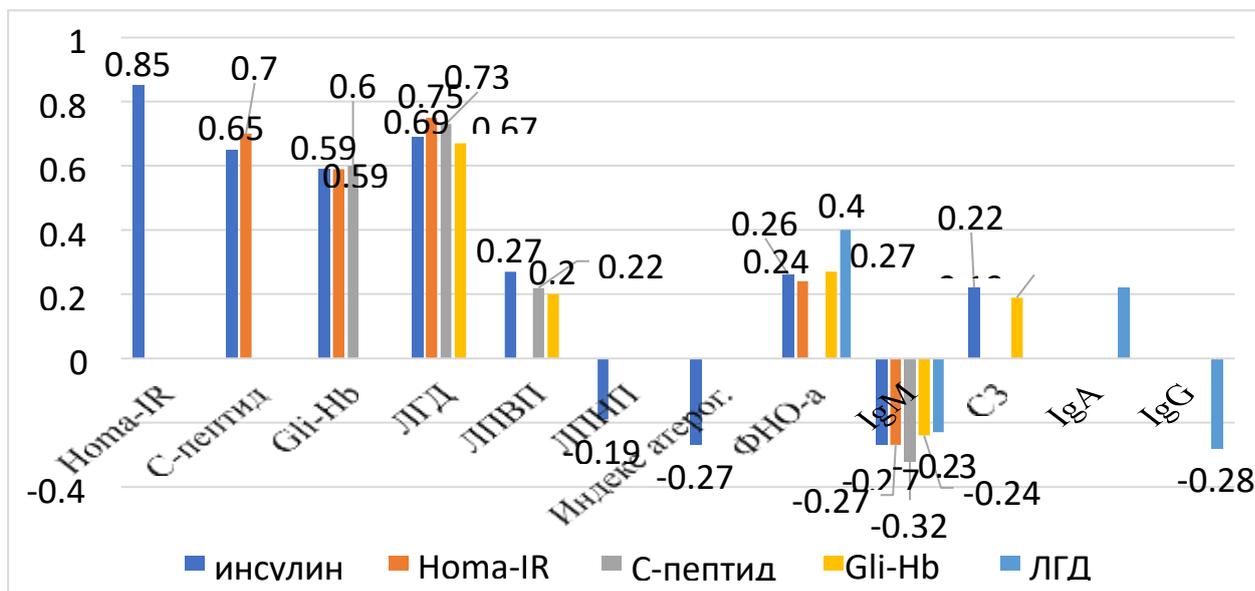


Рис. 3. Корреляционные связи инсулина при АГ 2-й степени

Гликогемоглобин при АГ 2-й степени имеет высокую положительную связь только с ЛГД- $r=0,67$. ЛГД имеет среднюю положительную взаимосвязь с ФНО-а- $r=0,40$.

Следовательно, при АГ 2-й степени у пациентов по уровни ЛГД имеется возможность прогнозирования развития МС (состояния пред диабет) и апоптоза клеток внутренних органов, в том числе и миокарда (ИБС).

Липидный спектр при АГ 2-й степени показал среднюю положительную связь между общим холестерином и ИЛ-2 - $r= 0,42$, между общим холестерином и IgA- $r= 0,35$ (рис.4).

При этом ЛПВП имеют только отрицательные средние связи с ИЛ-2- $r= -0,45$, с Ig A- $r= -0,29$ и Ig G $r= -0,43$.

Установленные отрицательные связи между ЛПВП и показателем гуморального иммунитета определяет возможность прогнозирования вторичного иммунодефицита по уровни ЛПВП в крови и диктует необходимость и важность определения иммуноглобулинов крови при АГ независимо от степени тяжести её течения.

Шестая глава диссертации «**Значение факторов риска в формировании артериальной гипертензии и программа профилактики**» посвящена оценке факторов риска формирования АГ.

В качестве ведущих причинных факторов развития АГ были изучены образ жизни, сфера деятельности, тип телосложения, характер питания и наследственная отягощенность по АГ и установлена частота определенных факторов и отношение шансов (ОШ) развития АГ.

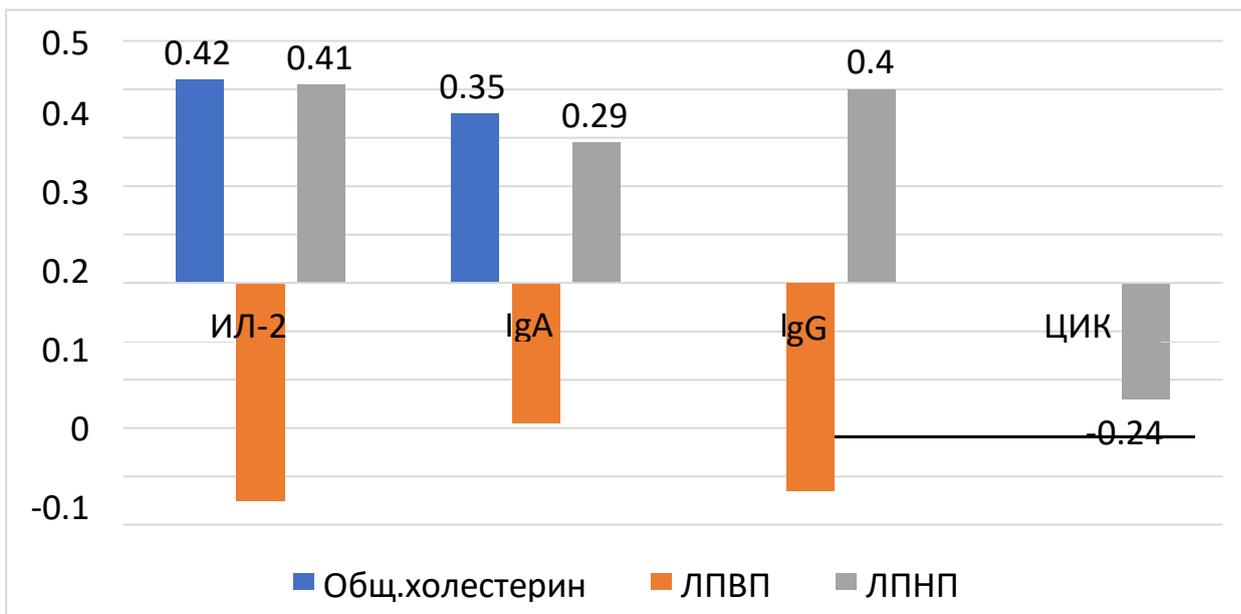


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между показателями иммунитета и липидного спектра при АГ 2-й степени

Изучение влияния факторов риска на развитие АГ у больных показало преобладание фактора ожирения- 47,4% (ОШ=12,5), курения табака-59% (ОШ=3,4), наследственности-34,8% (ОШ=2,8), фактор стресса и умственной нагрузки-63,7% (ОШ=2,35), гиперстенический тип телосложения-56,3% (ОШ=2,17).

Среди изученных факторов риска наименьший процент занимал малоподвижный образ жизни-18,5%, что в исследовании подтверждает преимущественное значение вегетативной регуляции и конституционального типа телосложения, а также не модифицируемый фактор ожирения в развитии АГ.

Анализ частоты АГ в возрастном-половом аспекте показывает увеличение частоты АГ 1-степени у мужчин в возрасте 41-70 лет- 37 (88,1%), у женщин в возрасте 41-60 лет -16 (72,7%). При этом АГ-1степени с ГЛЖ преобладает в возрасте 41-70 лет независимо от пола.

Анализ частоты по степени АГ показал преобладание АГ -2 степени у мужчин начиная в возрасте 30-40 лет- 15, 9%, увеличивается почти в 2 раза уже в возрасте 61-70 лет- 31,8%.

АГ 2-степени у женщин чаще регистрируется в возрасте-в 41-50 лет- 92,6%. При этом АГ 2-степени с ГЛЖ встречается в 2,1 раза больше у мужчин - 67,8%, чем у женщин-32,2%.

У больных с АГ в возрасте от 30 до 70 лет изучение частоты факторов риска развития АГ показало преобладание фактора стресса и умственной нагрузки не зависимо от пола и степени АГ.

Для разработки программы профилактики осложнений АГ составили перечень признаков, наблюдаемые при АГ и определяющие степень тяжести состояния. В перечень анамнестических признаков были включены данные об образе жизни и питания, о вредных привычек, о сфере образования и

деятельности, о конституции и наследственности. Были учтены сопутствующие заболевания, показатели ИМТ, иммунологические и биохимические параметры крови.

Всего было изучено 23 признаков с 46 градацией. Для оценки информативности были вычислены по каждому признаку: мера информативности Кульбака, расхождение распределений и статистическая значимость различий признаков в группах.

Диагностический коэффициент (ДК) представляется в виде логарифма отношения вероятностей проявления данного признака в основной и контрольной группе $P(A1)$ и $P(A2)$ соответственно и умноженный на 100.

Установлено, при АГ 2-й степени в 3,5 раза больше возрастает риск развития осложнений, требующие госпитализации в стационар.

Разработанная программа для обследования больных с АГ на этапе первичного здравоохранения позволяет выбору тактики ведения больных с АГ и прогнозированию развития её осложнений.

Использование в практическую деятельность данного алгоритма повышает грамотность ВОП и населения по профилактике осложнений АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлены факторы риска развития АГ: ожирение- 47,4% (ОШ=12,5), курение табака-59% (ОШ=3,4), отягощенная наследственность-34,8% (ОШ=2,8), фактор стресса и умственной нагрузки-63,7% (ОШ=2,35) и гиперстенический тип телосложения-56,3% (ОШ=2,17).

2. Установлены индикаторы прогноза тяжести АГ: выявлена тесная взаимосвязь концентрации С-пептида и ЛГД со степенью тяжести АГ. При АГ на фоне коморбидности (73,3%) индекс HOMAIR повышается до 3,28, ЛГД в 1,5 раза, С-пептид в 2,0 раза, глюкоза в 1,65 раза, повышение ИР, что подтверждает состояние пред диабет.

3. Установлено, что в регуляции АД важное значение имеют вирусно-бактериальные инфекции, которые на фоне МС способствуют развитию иммунного дисбаланса в виде активации В-лимфоцитов, снижения CD3 и CD4- лимфоцитов (хелперов), повышения киллерной активности и апоптоза клеток; При АГ 2-й степени характерно развитие иммунологического паралича (состояние гипореактивности).

4. Установленные отрицательные связи между ЛПВП и показателем гуморального иммунитета определяет возможность прогнозирования вторичного иммунодефицита по уровни ЛПВП в крови и диктует необходимость и важность определения иммуноглобулинов крови при АГ независимо от степени тяжести её течения. IgG в крови является индикатором риска развития осложнений АГ.

5. Разработана программа прогноза осложнений АГ и алгоритм ведения больных данной категории, что раскрывает перспективные направления профилактики осложнений АГ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SHADMANOVA NARGIS KURBANOVNA

**PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNOMETABOLIC PARAMETERS IN
ARTERIAL HYPERTENSION**

14.00.36 - Allergology and Immunology

ABSTRACT
of dissertation the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

Bukhara – 2022

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan No. B2020.4.PhD/Tib1594.

The thesis was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Supervisor

Navruzova Shakar Istamovna

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents

Polevshchikov Alexander Vitalievich

Doctor of biological sciences, professor
(Russian Federation)

Nuraliev Nekkadam Abdullaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead institution

Samarkand state medical university

The defense of the dissertation will take place on “___” of “_____”, 2022 at _____ at a meeting of the Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, str. Navoi, house 1. Tel / fax: +99865 223 0050, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

The thesis can be found in the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. _____). (Address: 200118, Bukhara, Navoi str., Building 1. Tel / fax: +99865 223 0050, Website: www.bsmi.uz, E-mail buhme@mail.ru).

Thesis abstract has been sent on “___” of “_____”, 2022

(Mailing protocol register No. _____ from “___” of “_____”, 2022).

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

D.N. Achilova

Scientific Secretary of the Scientific council on Awarding of Scientific degrees, doctor of philosophy, assistant professor

N.A. Nuraliyev

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific council on awarding of the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The aim of research work is evaluating the diagnostic and prognostic significance of immunometabolic parameters in the regulation of blood pressure for the optimization of methods of diagnosis and prevention of complications of hypertension.

The object of the research. The 135 patients with arterial hypertension hospitalized in the Bukhara Regional Cardiological Dispensary and 75 healthy people aged from 30 to 70 years living in the territory of polyclinic No. 4 of the city of Bukhara were given.

The scientific novelty of the research work is as follows:

- defined risk factors for the development of hypertension: obesity - 47,4% (OR=12,5), tobacco Smoking is 59% (OR=3,4), family history-34,8% (OR=2.8), stress factors and mental stress is 63.7% (OR=2,35) and hypersthenic body type- 56,3% (OR=2,17).

- the first set of indicators to forecast the severity of hypertension: the close relationship of the concentration of C-peptide and lactate dehydrogenase to the severity of hypertension;

- it has been proven that viral-bacterial infections are important in the regulation of blood pressure contribute to the development of immune imbalance in the form of activation of B lymphocytes, reduction of CD3+ and CD4+ lymphocytes, increased killer activity and cell apoptosis; the development of immunological paralysis in grade 2 hypertension has been proven, which is confirmed by a decrease in the level of CD3+ lymphocytes in the blood.

- it was established for the first time that IgG in the blood is an indicator of the risk of developing complications of hypertension;

- a program for the prognosis of complications of hypertension has been developed, which reveals promising directions for the prevention of complications of hypertension.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of immuno-metabolic parameters of the blood of patients with arterial hypertension: methodological recommendations were approved "On the basis of the obtained scientific results on the study of immuno-biochemical aspects of hypertension development, methodological recommendations were approved: "The importance of immuno-biochemical indicators in the diagnosis and prevention of complications of arterial hypertension" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-r/754 of August 20, 2021), "The program of prevention of complications and the algorithm of management of patients with hypertension" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8N-r/755 of August 20, 2021). These guidelines serve for the early prevention of hypertension complications in young people and the timely choice of tactics for their treatment.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Наврузова Ш.И., Шадманова Н.К., Солиев А.У. Значение маркеров иммунного воспаления и показателей метаболического синдрома в прогнозе развития осложнений артериальной гипертензии // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, - 2021. - № 3 (35). - С.130-135 (14.00.00; №22).

2. Shadmanova N.K. Characteristic of sell immunity in Arterial Hypertension // Web of Scientist: International Scientific Research Journal. - Indonesia, - 2022. - Vol.3, N1 - P.97-105.

3. Рахимов Ш.М., Шадманова Н.К., Атаходжаева Г.А. Особенности вегетативного регулирования сердечного ритма у больных гипертонической болезнью при различных гелиогеофизических условиях // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, - 2012. - № 1-2. – С.61-67 (14.00.00; №10).

4. Шадманова Н.К., Рахимов Ш.М. Влияние на гемодинамическую эффективность Бисопролола и Моксонидина у больных гипертонической болезнью различных гелиогеофизических условий // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, - 2013. - № 2. – С.15-19 (14.00.00; №7).

5. Navruzova Sh.I., Shadmanova N.K., Soliev A.U. Correlation relationship of immune-metabolic parameters in arterial hypertension // Art of medicine. International medical-scientific journal – USA, - 2021. - N1 (2) – P. 64-72. (14.00.00 №3).

6.Шадманова Н.К. К характеристике клеточного иммунитета при артериальной гипертензии. // Eurasian Journal of Social Sciences, Philosophy and Culture.Vol.1. Issue 05. January 2022., Узбекистан. ISSN: 2181-2888 (Unversal Impact Factor 2021=8.2.). P.1-8.

II бўлим (II часть, II part)

7.Шадманова Н.К. Прогностика гемодинамической эффективности у больных артериальной гипертонической болезнью при различных гелиотропных реакциях // Евразийский союз ученых. – Россия, 2020. -№ 3 (72). – С.45-49

8.Шадманова Н.К. Изменение содержания углеводно-липидного баланса при иммуно-метаболическом синдроме // Way of science 2nd International Conference. – Украина, 2021. – 513с. - С.375-377.

9.Шадманова Н.К. Особенность программы профилактики осложнений и алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией // Глобальные науки и инновации. Международная конференция. – Украина, 2021. – №2 (13) - С.3-7.

10.Шадманова Н.К. Современная концепция патогенеза артериальной Гипертензии//Yoshlarni qo'llab-quvatlash va aholi salomatligini mustahkamlash

yiliga bag'ishlangan prof.-o'qituvchi va yosh olimlarning II-masofaviy ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari. – Toshkent, 2021. – С.9-12.

11.Шадманова Н.К. Значение иммунологических параметров крови в профилактике осложнений артериальной гипертензии// Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації». Вип. 78, -2021. – Переяслав, Украина. – С.305-306.

12.Шадманова Н.К., Наврузова Ш.И. Программа профилактики осложнений и алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией. – Бухара, // Методические рекомендации. – Бухара, – 2021. - 23 с.

13.Шадманова Н.К., Наврузова Ш.И. Значение иммуно-биохимических показателей в диагностике и профилактике осложнений артериальной гипертензии // Методические рекомендации. – Бухара, – 2021. - 39 с.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 09.04.2022 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,5 Адади: 100 нусха. Буюртма №51

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45