

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАХКАМОВА МУНИСАХОН МАЖИДОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК ДИСФУНКЦИЯ
МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АСИММЕТРИК
ДИМЕТИЛАРГИНИННИНГ ДИАГНОСТИК АХАМИЯТИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ–2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Махкамова Мунисахон Мажидовна

Юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция
мавжуд беморларда асимметрик диметиларгининнинг
диагностик ахамияти..... 3

Махкамова Мунисахон Мажидовна

Диагностическое значение асимметричного
диметиларгинина у пациентов с ишемической
болезнью сердца и метаболической дисфункцией..... 25

Makhkamova Munisakhon Majidovna

Diagnostic significance of asymmetric
dimethylarginine in patients with coronary
heart disease and metabolic dysfunction..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МАХКАМОВА МУНИСАХОН МАЖИДОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК ДИСФУНКЦИЯ
МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АСИММЕТРИК
ДИМЕТИЛАРГИНИННИНГ ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ–2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Tib4510 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyounet.uz)да жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Курбанов Абдукодир Кенжаевич
тиббиёт фанлари доктори

Закирова Феруза Акилжановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил 23 июль соат 13.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (49 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57.

Диссертация автореферати 2026 йил «9 июль» да тарқатилди.
(2026 йил «9 июль» даги 105 рақамли реестр баённомаси)



Р.Д. Курбанов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

Г.У. Муллабаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Х.Г. Фозилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талаб этилганлиги. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «... юрак-қон томир касалликлари дунё миқёсида ўлим сабаблари орасида барқарор равишда биринчи ўринни эгаллаб келмоқда.»¹ Статистик маълумотларга кўра, 2022 йилда юрак-қон томир касалликларидан 19 миллиондан ортиқ инсон вафот этган. Хар йили тахминан 9–10 миллион ўлим ҳолати юрак ишемик касаллигига тўғри келади, бу эса барча ўлим ҳолатларининг қарийб 13–16%ини ташкил этади». Юрак ишемик касаллиги метаболик дисфункция билан биргаликда келганда алоҳида клиник ва ижтимоий аҳамият касб этади; мазкур ҳолат инсулинрезистентлик, семизлик, дислипидемия ва сурункали яллиғланиш жараёнларини ўз ичига олади. Ушбу ҳолат касаллик кечишини сезиларли даражада оғирлаштиради, атеросклероз ривожланиши учун шароит яратади, стандарт терапия самарадорлигини пасайтиради ҳамда прогноз ёмонлашишига сабаб бўлади.

Жаҳон миқёсида клиник ва эпидемиологик маълумотларга асосланган қатор тадқиқотлар юрак ишемик касаллиги билан метаболик бузилишлар ўртасида яқин ўзаро боғлиқлик мавжудлигини тасдиқламоқда. Метаболик синдром, семизлик, қандли диабет ва инсулин резистентлиги юрак ишемик касаллигининг кучли хавф омиллари сифатида қаралади ва айни вақтда кардиологик беморларда тез-тез учрайдиган ҳамроҳ ҳолатлардан бири ҳисобланади. Тўпланган маълумотлар семизлик ва қандли диабет тарқалишининг ортиши юрак ишемик касаллиги ва бошқа юрак-қон томир касалликлари ҳолатларининг кўпайишига бевосита таъсир кўрсатаётганини кўрсатади. Бу эса метаболик бузилишлар ва юрак ишемик касаллиги ўртасидаги патогенетик ўзаро боғлиқликларни ўрганиш зарурлигини асослайди.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимини жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022- 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

¹ [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони.

стратегияси», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантириш устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналиши бўйича бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Асимметрик диметиларгинин (АДМА) сўнгги йилларда, айниқса юрак қон томир касалликлари контекстида, эндотелиал дисфункция маркери сифатида фаол ўрганилмоқда. Кўплаб тадқиқотларда АДМА даражасининг ошиши атеросклероз, инсульт, миокард инфаркти ва умумий юрак-қон томир ўлим кўрсаткичининг ортиши билан боғлиқлиги кўрсатилган (do Carmo E.E.A., 2025; Suresh M.G. ва ҳаммуал., 2025). Хусусан, АДМА даражаси билан юрак ишемик касаллиги кечишининг оғирлик даражаси, чап қоринча отиш фракциясининг пасайиши ва нохуш клиник оқибатлар частотаси ўртасида ишончли боғлиқликлар аниқланган (Ktenopoulos N. ва ҳаммуал., 2024; Ogawa T. ва ҳаммуал., 2025).

Қатор маълумотлар метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги мавжуд беморларда, 2-тур қандли диабет ва семизлик каби бошқа метаболик бузилишлар мавжудлигидан қатъи назар, АДМА даражасининг юқорилигини кўрсатади (Ionescu V.A. ва ҳаммуал., 2025; Cai X. ва ҳаммуал., 2024). Тахмин қилинишича, АДМА эндотелиал дисфункция ривожланиш даражасини акс эттиради ва жигарнинг стеатоз касаллигида тизимли қон томир ўзгаришларининг эрта маркери сифатида хизмат қилиши мумкин (Minetti E.T. ва ҳаммуал., 2024). Бироқ ушбу соҳадаги ишларининг аксарияти экспериментал характерга эга ёки кичик танланмаларга асосланган бўлиб, олинган натижалар кўп ҳолларда бир-бирига зиддир (Toke N. ва ҳаммуал., 2024).

Шу билан бирга, юрак ишемик касаллиги ва метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллигининг бирга кечиши муаммоси АДМAnинг патогенездаги иштироки ва унинг эҳтимолий диагностик аҳамияти нуқтаи назаридан жуда чекланган даражада ўрганилган. Мавжуд ишлар тарқоқ характерга эга бўлиб, асосан алоҳида клиник ҳолатлар ёки беморлар субгурuhlларини тавсифлайди, барча ҳолларда ҳам метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллигининг замонавий ташҳис мезонларига (AASLD, 2023; EASL, 2021) риоя қилинмаган, шунингдек юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз

касаллигининг АДМА профилига таъсирини таҳлил қилиш деярли учрамайди (Zheng H. ва ҳаммуал., 2024). Юрак ишемик касаллиги мажуд беморларда метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги мавжуд ёки йўқлиги шароитида АДМAnинг диагностик қиймати ҳақида ишончли хулоса чиқариш имконини берадиган маълумотлар етарли эмас, бу эса коморбид патологияси бўлган беморларда ушбу биомаркерни клиник амалиётда қўллашни чеклайди (Driessen S. ва ҳаммуал., 2025).

Шу тариқа, қатор тадқиқотлар мавжуд бўлишига қарамасдан, юрак ишемик касаллигида метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллигининг эндотелиал дисфункция маркери-АДМА даражасига таъсири масаласи очиклигича қолмоқда. Муаммонинг етарли даражада ўрганилмаганлиги, аниқ стратификацион ёндашувларнинг йўқлиги ва стандартлаштирилган қиёсий таҳлилларнинг мавжуд эмаслиги мазкур тадқиқотни ўтказишни долзарблигини тасдиқлайди ҳамда илмий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетининг «Ноинфекцион касалликларни диагностика қилиш, даволаш ва профилактикасининг замонавий технологиялари» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига (2025–2027 йй.) мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда асимметрик диметиларгинининг диагностик аҳамиятини баҳолаш ва уни эндотелиал ҳамда метаболик бузилишларни акс эттирувчи биомаркер сифатида хавф стратификациясидаги ролини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

юрак ишемик касаллигида АДМА даражасини ва чегаравий қийматларни аниқлаш;

юрак ишемик касаллиги хавф омилларининг АДМА даражасига таъсирини аниқлаш;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда метаболик дисфункция мезонларининг учраш частотаси ва уни АДМА кўрсаткичи билан алоқадорлигини аниқлаш;

юрак ишемик касаллигида АДМА даражасининг метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги мавжудлиги ва оғирлик даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМА даражасининг қон-томир структур бузилишлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда метаболик, эндотелиал ва гепатоген дисфункцияни аниқлашда АДМА даражасининг диагностик ва стратификацион аҳамиятини аниқлаш;

Тадқиқотнинг объекти: Тадқиқотда Юрак ишемик касаллиги 1-2 функционал синфи ташхиси тасдиқланган 149 нафар бемор иштирок этди,

назорат гуруҳини ЮҚТК белгиларига эга бўлмаган амалий соғлом 20 нафар кўнгилли шахс ташкил этди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида анамнестик маълумотлар, клиник кўрув, лаборатор ва инструментал текширувлар, ҳамда биокимёвий текширувлар учун қон зардоби.

Тадқиқотнинг усуллари: Диссертацияда клиник, функционал, биокимёвий ва инструментал тадқиқот усуллари, шунингдек, математик ва статистик таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор юрак ишемик касаллигида АДМА тизимли эндотелиал дисфункциянинг юқори информатив интеграл биомаркери экани ва унинг даражаси соғлом шахсларга нисбатан 3,3 барабар юқори экани маҳаллий популяцияда аниқланган;

илк бор юрак ишемик касаллиги хавф омилларининг АДМА даражасига таъсири ўрганилиб, унинг метаболик хавф омиллари (дислипидемия, ТyG индекси, ТГ/ЮЗЛП нисбати, тана вазни индекси) билан ишончли ижобий корреляцион боғлиқлиги аниқланган;

илк бор юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМАнинг юқори даражаси метаболик синдром мезонлари учраш частотасининг ортиши, метаболик ассоцирланган жигар стеатоз касаллиги мавжудлиги ҳамда гепатоген дисфункция билан ижобий боғлиқлиги аниқланган;

илк бор юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда АДМАнинг қон зардобидаги миқдорига асосланган ҳолда эндотелиал, метаболик ва гепатоген бузилишларни интегратив баҳолаш имконини берувчи клиник-патогенетик чегаравий қийматлар (cut-off) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда эндотелиал, метаболик ва гепатоген дисфункцияни эрта аниқлаш мақсадида АДМА текширувини клиник амалиётда қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги илмий жиҳатдан асосланган;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМА кўрсаткичининг қон зардобидаги чегаравий қийматлари, беморларни хавф даражалари бўйича дифференциация қилиш имконияти ҳамда клиник қарор қабул қилиш самарадорлигини оширишдаги аҳамияти асосланган;

юрак ишемик касаллигида метаболик ва гепатоген бузилишларни прогнозлаш мақсадида АДМА кўрсаткичини қўллашнинг юқори диагностик самарадорлиги ва хавфни баҳолашдаги клиник-патогенетик аҳамияти асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник,

лаборатор, биохимик ва статистик усуллар қўлланилгани, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМАнинг эндотелиал, метаболик ва гепатоген дисфункция шаклланишидаги патогенетик роли кенгайтирилиб, унинг интеграл биомаркер сифатидаги аҳамияти илмий жиҳатдан асослаб берилгани ҳамда кардиометаболик ўзаро таъсир механизмлари ҳақидаги мавжуд илмий тасаввурлар кенгайтирилгани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, АДМА даражасига асосланган ҳолда юрак ишемик касаллигида хавфни стратификация қилиш ва беморларни юритишнинг клиник-патогенетик модели ишлаб чиқилгани, бу эса эндотелиал ва метаболик дисфункцияни эрта аниқлаш, даволашни персоналлаштириш ҳамда юрак-қон томир асоратлари профилактикаси самарадорлигини ошириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2026-йил 28-мартдаги 5-сонли йиғилиш баённомасига асосан Илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга татбиғи бўйича № 05/28 сонли хулосасига биноан:

Биринчи илмий янгилик: илк бор юрак ишемик касаллигида АДМА тизимли эндотелиал дисфункциянинг юқори информатив интеграл биомаркери экани ва унинг даражаси соғлом шахсларга нисбатан 3,3 баравар юқори экани маҳаллий популяцияда аниқлангани Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-июндаги №06-25/623-т баённомаси билан тасдиқланган “Юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини прогнозлаш усулини яратиш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Ушбу таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази 14.07.2025-йилдаги 02/18 сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали 08.07.2025 -йилнинг 45- сонли буйруқ жорий қилиш далолатномасига асосан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини клиник амалиётга жорий этиш юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда эндотелиал дисфункцияни эрта аниқлаш, юқори хавф гуруҳларини стратификация қилиш ва юрак-қон томир асоратлари ривожланишининг олдини олиш имконини беради. Бу эса беморларнинг ҳаёт сифати ва узоқ муддатли прогнозини яхшилашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* АДМАнинг юқори информатив биомаркер сифатида қўлланилиши юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункцияси мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини эрта прогноз қилиш имконини бериб, қиммат инвазив текширувлар ва такрорий госпитализациялар сонини камайтиришга ёрдам беради. Натижада ташхис ва

даволаш билан боғлиқ тиббий харажатларни оптималлаштиришга эришилади. АДМА орқали эндотелиал дисфункцияни эрта аниқлаш ва юқори хавфли беморларда профилактик чораларни ўз вақтида қўллаш ҳисобига ҳар бир бемор йилига учун ўртача 500-800 минг сўм миқдорида умумий иқтисодий тежаш имконини беради.

Иккинчи илмий янгилик: илк бор юрак ишемик касаллиги хавф омилларининг АДМА даражасига таъсири ўрганилиб, унинг метаболик хавф омиллари (дислипидемия, TuG индекси, ТГ/ЮЗЛП нисбати, тана вазни индекси) билан ишончли ижобий корреляцион боғлиқлиги аниқлангани Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-июндаги №06-25/623-т баённомаси билан тасдиқланган “Юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини прогнозлаш усулини яратиш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази 14.07.2025-йилдаги 02/18 сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали 08.07.2025 -йилнинг 45-сонли буйруқ жорий қилиш далолатномасига асосан амалиётга жорий этилган.

Ижтимоий самарадорлиги: Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМАнинг метаболик хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш юқори хавф гуруҳларини эрта босқичда стратификация қилиш, профилактик чораларни индивидуаллаштириш ва юрак-қон томир асоратларининг ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради. Бу аҳоли ўртасида ногиронлик ва эрта ўлим кўрсаткичларини пасайтиришга хизмат қилади.

Иқтисодий самарадорлиги: TuG индекси, ТГ/ЮЗЛП нисбати ва тана вазни индекси билан боғлиқ ҳолда АДМАни баҳолаш орқали юрак ишемик касаллиги асоратлари хавфини эрта прогноз қилиш имконияти яратилади. Бу эса қўшимча қиммат диагностик текширувларга эҳтиёжни қисқартириш, стационар даволанишлар сонини камайтириш ҳамда соғлиқни сақлаш тизими харажатларини оптималлаштиришга ёрдам беради ва қўшимча диагностик текширувлар эҳтиёжини камайтириш ҳисобига ҳар бир бемор учун йилига ўртача 400–500 минг сўм миқдорида умумий иқтисодий тежаш имконини беради.

Учинчи илмий янгилик: илк бор юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМАнинг юқори даражаси метаболик синдром мезонлари учраш частотасининг ортиши, метаболик ассоцирланган жигар стеатоз касаллиги мавжудлиги ҳамда гепатоген дисфункция билан ижобий боғлиқлиги аниқлангани Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-июндаги №06-25/623-т баённомаси билан тасдиқланган “Юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини прогнозлаш усулини яратиш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази 14.07.2025-йилдаги 02/18 сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий

амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали 08.07.2025 -йилнинг 45-сонли буйруқ жорий қилиш далолатномасига асосан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда АДМА даражасининг метаболик синдром мезонлари ва метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги билан боғлиқлигини аниқлаш коморбид патологияси бўлган беморларни эрта идентификация қилиш, хавфни индивидуал баҳолаш ва профилактик чораларни кучайтириш имконини беради. Бу эса юрак-қон томир асоратлари ривожланишини камайтириш, беморлар ҳаёт сифати ва узоқ муддатли прогнозини яхшилашга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* Метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги нинг АДМА даражаси ошиши билан боғлиқ мустақил прогностик омил сифатида аниқланиши юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда юқори хавфли гуруҳларни эрта босқичда саралаш имконини беради. Натижада қўшимча асоратларнинг олдини олиш, такрорий госпитализациялар ва қиммат инвазив текширувлар сонини қисқартириш орқали тиббий харажатларни оптималлаштиришга эришилади. Метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги ва юқори АДМА даражасига эга беморларни эрта идентификация қилиш орқали такрорий госпитализациялар ва асоратлар хавфини камайтириш ҳисобига ҳар бир бемор учун йилига ўртача 1,0–1,2 миллион сўм иқтисодий тежамкорликка эришиш мумкин.

Тўртинчи илмий янгилик: илк бор юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда АДМАНинг қон зардобидоги микдорига асосланган ҳолда эндотелиал, метаболик ва гепатоген бузилишларни интегратив баҳолаш имконини берувчи клиник-патогенетик чегаравий қийматлар (cut-off) аниқлангани Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-июндаги №06-25/623-т баённомаси билан тасдиқланган “Юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратларини прогнозлаш усулини яратиш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази 14.07.2025-йилдаги 02/18 сонли буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали 08.07.2025 -йилнинг 45-сонли буйруқ жорий қилиш далолатномасига асосан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган прогностик модель ва клиник-патогенетик стратификация алгоритми юрак ишемик касаллиги ва метаболик дисфункция мавжуд беморларда эндотелиал, метаболик ҳамда гепатоген бузилишларни комплекс баҳолаш имконини беради. Бу юқори хавф гуруҳларини эрта аниқлаш, профилактик ва диагностик чораларни индивидуаллаштириш ҳамда юрак-қон томир асоратлари ривожланишини камайтиришга хизмат қилади. *Иқтисодий самарадорлиги:* АДМАга асосланган интегратив стратификация алгоритмини клиник амалиётга жорий этиш беморларни саралаш ва прогнозлаш самарадорлигини оширади, ортиқча диагностик текширувлар ҳамда такрорий госпитализациялар сонини қисқартириш имконини беради. АДМАга

асосланган прогностик модель ва клиник-патогенетик стратификация алгоритмини қўллаш натижасида ташхис ва мониторингни оптималлаштириш ҳисобида ҳар бир бемор учун йилига ўртача 1,5–1,8 млн сўм иқтисодий самара олиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда, чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта асосий боб, хотима, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 106 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

I боб. “Юрак ишемик касаллиги патогенези ва асимметрик диметиларгинининг патофизиологик роли ҳақида замонавий қарашлар” деб номланган адабиётлар шарҳидан иборат бўлиб, унда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) патогенезида эндотелиал ва метаболик дисфункциянинг ўрни, шунингдек АДМАнинг биологик ролига оид замонавий адабиётлар ва йирик тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинган. АДМАнинг азот оксиди синтезига таъсири, эндотелиал дисфункция ривожланишидаги аҳамияти ва унинг кардиометаболик хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлигига оид илмий маълумотлар тизимлаштирилган.

II боб. Тадқиқот материал ва методлари деб номланган ва унда беморларнинг умумий тавсифи, клиник, лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари, ҳамда олинган натижаларни статистик қайта ишлаш маълумотлари келтирилган.

Мазкур тадқиқот аналитик, бир марталик (cross-sectional) шаклда ўтказилиб, беморлар 1.01.2024-1.06.2025 муддатда Тошкент давлат тиббиёт университети Кўп тармоқли клиникаси ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази “Кардиодиабет ва метаболик бузилишлар” бўлими базасида йиғилди. Тадқиқотда ЮИК I–II функционал синф (ФС) ташхиси тасдиқланган 149 нафар бемор иштирок этди. Назорат

гуруҳини ЮҚТК белгисиз, амалий соғлом 20 нафар кўнгилли шахс ташкил этди.

Тадқиқотга қўйиш мезонлари: ЮИК Барқарор зўриқиш стенокардияси I-II ФС тасдиқланган; бемор ёши 35 - 70 ёш; тадқиқотда иштирок этиш учун беморнинг розилиги; *Тадқиқотдан четлатиш мезонлари:* Ностабил стенокардия, ўткир коронар синдром ёки ўтказилган миокард инфаркти; NYHA бўйича III–IV ФС СЮЕ ёки ЧҚ ОФ <40%; КФТ<60 мл/мин/1,73м² бўлган беморлар; АДМА миқдори ёки эндотелий ҳолатига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган оғир ҳамроҳ патологиялар: сурункали буйрак касаллиги, жигарнинг оғир сурункали касалликлари, фаол онкологик касалликлар, яққол намоён бўлган тизимли яллиғланиш ёки аутоиммун касалликлар; декомпенсация босқичидаги 1 ва 2-тур қандли диабет ташхиси тасдиқланганлиги; тадқиқотдан 4 ҳафта олдин АДМА метаболизмига таъсир қилувчи препаратларни қабул қилганлик.

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар ўртача ёши 58,04±0,57 ёшни ташкил этди. Жинс кўрсаткичларида аёллар сонининг статистик аҳамиятли устунлиги аниқланди- аёллар-88 (59,06%), эркеклар-61 (40,94%) ($\chi^2=4,893$; $p=0,027$). ЮИК клиник шакллари таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, беморларнинг аксарияти II ФСга мансуб - 145 нафар (97,32%), ва фақат 4 беморда (2,68%) I ФС аниқланди ($\chi^2= 133,430$; $p<0,001$). Беморларда ЮИКнинг ўртача давомийлиги 4,07±0,09 йилни ташкил этди. (1-жадвал)

1-жадвал

Беморларнинг клиник-демографик тавсифи (n=149)

Кўрсаткич	Беморлар (n=149)	
	abs	M%
Ёш, йиллар	58,04±0,57	
Жинс, эркек	61	40,94%
Жинс, аёл	88	59,06%
ЮИК ФС 1	4	2,68%
ЮИК ФС 2	145	97,32%
p	$\chi^2=4,893$; $p=0,027^*$	
ЮИК стажи, йилларда	4,07±0,09	
ТВИ, кг/м ²	31,21±0,48	
Сон айланаси, см	88,93±0,4	
Бел айланаси, см	97,02±0,41	
БСН*=БА (см)/СА (см)	0,92±0,002	
САҚБ, мм.сим.уст.	117,55±1,1	
ДАҚБ, мм.сим.уст.	76,14±0,69	
ЧҚ ОФ, %	62,43±0,5	

**Изоҳ: ТВИ – тана вазни индекси; САҚБ – систолик артериал қон босими; ДАҚБ – диастолик артериал қон босими; ЧҚ ОФ – чап қоринча отиш фракцияси; БСН – бел ва сон айланалари нисбати;*

p<0,05 бўлган ҳолда фарқлар статистик аҳамиятли деб ҳисобланди.

149 нафар беморнинг 71,8%ида метаболик синдромнинг (МС) абдоминал семизлик шаклидаги мезони қайд этилди. Липид алмашинуви бузилиши 33,6% беморларда триглицеридлар (ТГ) даражасининг 1,7

ммоль/лдан юқори бўлиши, 61,7% беморларда ЮЗЛП даражасининг пасайиши билан характерланди. АГ 58,4% беморларда, углевод алмашинуви бузилиши гипергликемия ($\geq 5,6$ ммоль/л) ёки ҚД кўринишида 38,3% беморларда кузатилди. Умумий ҳисобда МС (кўрсаткичлардан ≥ 3 таси) 62,4% беморда мавжуд бўлиб, бу ушбу когортда метаболик дисфункция кенг тарқалганлигини кўрсатади.

Ҳамроҳ патология структурасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 58,4% беморда АГ, 38,3% беморда ҚД2 ва 73,2% беморда дислипидемия аниқланган. 38,9% беморда ортиқча тана вазни кузатилган, 54,4% беморда эса турли даражадаги семизлик мавжуд бўлган, шунингдек семизликнинг I даражаси энг кўп учраган (37,6%). Жигарнинг ультратовуш текшируви натижаларига кўра, 51,7% беморда стеатоз аниқланмаган; 48,3% беморда жигар стеатоз инфильтрация белгилари мавжуд: S1–11,4%, S2–22,8%, S3–14,1%. Умумий таҳлил шуни кўрсатдики, МС 62,4% беморда учраган, метаболик ассоцирланган жигарнинг стеатоз касаллиги (МАЖСК) белгилари эса 48,3% беморда аниқланди.

Тадқиқот вазифаларини бажариш мақсадида ЮИК мавжуд беморлар икки гуруҳга бўлинди: асосий гуруҳ – МАЖСК тасдиқланган 72 нафар бемор, солиштирма гуруҳ – МАЖСК белгилари мавжуд бўлмаган 77 нафар бемор.

Барча беморларда анамнестик маълумотлар, физикал кўрик натижалари, қоннинг биокимёвий таҳлиллари, жумладан махсус текшируви – АДМА даражаси, липид ва углевод алмашинуви, коагулограмма кўрсаткичлари баҳоланди. Инструментал текширувлар доирасида электрокардиограмма, эхокардиография, велоэргометрия, тредмилл тести, уйқу артериялари ва жигарнинг ультратовуш текшируви ўтказилди. Олинган натижалар замонавий тиббий-статистик усуллар ёрдамида қайта ишланиб, корреляцион ва регрессион таҳлиллар асосида баҳоланди.

III-боб. Тадқиқот натижалари. Юрак ишемик касаллигида асимметрик диметиларгинин юқори даражаси шаклланишида патогенетик механизмлар ва клиник-метаболик хусусиятлар. Боб 4 та кичик бўлимдан иборат.

Биринчи кичик бўлим ЮИК мавжуд беморларда эндотелиал дисфункция ривожланиши хавф гуруҳларини ажратган ҳолда АДМА даражаси кўрсаткичларини аниқлашга бағишланди. Унда асосий гуруҳни ЮИК мавжуд 149 нафар бемор, назорат гуруҳи эса жинс ва ёш бўйича мувофиқ келувчи 20 нафар соғлом кўнгилли ташкил этди.

Бирламчи натижаларга кўра, АДМА концентрацияси ортиши билан ЭД ривожланиш эҳтимоли ишончли тарзда ошади. Жумладан, АДМAnинг ўртача ошган даражасида (121–160 нг/мл) OR- 8,6 ни ташкил этди (95% CI: 1,8–41,2; $p < 0,01$), бу эса референс гуруҳга нисбатан субклиник ЭД хавфининг сезиларли даражада ошишини кўрсатади. АДМAnинг юқори қийматларида (> 160 нг/мл) OR-114,8 гача ошди (95% CI: 6,8–1935,0; $p < 0,001$), бу эса яққол намоён бўлган ЭД мавжудлиги эҳтимолининг жуда юқори эканлигини кўрсатади (2-жадвал).

Асосий гуруҳдаги беморларда АДМА кўрсаткичининг ўртача даражаси назорат гуруҳига нисбатан 3,3 баробар юқори бўлиб, мос равишда $374,1 \pm 21,0$ нг/мл ва $112,5 \pm 8,0$ нг/мл ташкил қилди ($p < 0,001$).

2-жадвал

АДМАнинг турли даражаларида оғир ЭД хавфи учун шанслар нисбати (OR) ва 95% ишонч оралиғи (CI)

АДМА даражаси	АДМА концентрацияси, нг/мл	OR	95% CI	p
Меъёр (референс категория)	≤120	1,0	—	—
Ўртача ошган даража (субклиник ЭД)	121–160	8,6	1,8–41,2	<0,01
Юқори даража (яққол ЭД)	>160	114,8	6,8–1935,0	<0,001

*Изоҳ. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

Беморларда АДМА даражасининг ошиши ЭД ривожланиш эҳтимолининг ишончли равишда ортиши билан боғлиқ экани аниқланди. АДМА даражалари категориялари бўйича беморларнинг тақсимотини таҳлил қилиш натижасида тадқиқот гуруҳларида эндотелиал хавф профили мутлақо фарқли экани аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Беморларнинг АДМА даражалари бўйича тақсимооти

Кўрсаткич	Беморлар, n=149	Назорат гуруҳи, n=20	p
АДМАнинг ўртача даражаси, нг/мл (M±m)	374,1±21,0	112,5±8,0	<0,001
Меъёр (паст эндотелиал хавф)	20 (13,4%)	18 (90,0%)	<0,001
Ўртача ошган даража (субклиник ЭД)	19 (12,8%)	2 (10,0%)	>0,05
Юқори даража (яққол ЭД)	110 (73,8%)	0 (0,0%)	<0,001

*Изоҳ. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

АДМАнинг ўрта даражаси, яъни субклиник ЭД, асосий гуруҳдаги 19 нафар (12,8%) ва назорат гуруҳидаги 2 нафар беморда (10,0%) қайд этилди; ушбу кўрсаткич бўйича гуруҳлар орасида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$). Бу ҳатто айрим соғлом шахсларда ҳам бошланғич эндотелиал бузилишлар мавжудлигини англатади. Хулоса қилганда, келтирилган маълумотлар ЮИК беморларда АДМА концентрациясининг тақсимооти юқори қийматлар томон кескин силжиши ва юқори эндотелиал хавф гуруҳига мансуб шахсларнинг устунлиги билан характерланишини кўрсатади.

Иккинчи кичик бўлим беморларда ЮИК хавф омилларининг мавжудлиги ва ифодаланиш даражасига боғлиқ ҳолда АДМА даражасини ўрганишга асосланган. Ўтказилган тадқиқотда АДМА даражасининг таҳлили ЮИК хавф омилларининг модификация қилинмайдиган (ёш, жинс, оилавий анамнез) ва модификацияланадиган турлари (АГ, КД2, атероген дислипидемия, семизлик ва чекиш)ни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди.

ЮИК хавф омилларини таҳлил қилиш натижасида, асосий гуруҳдаги беморларнинг клиник-метаболик профили хусусиятларини акс эттирувчи бир қатор статистик аҳамиятли фарқлар аниқланди. Жумладан, модификация қилиб бўлмайдиган хавф омиллари орасида ҳар икки гуруҳ беморларнинг ўртача ёши ўртасида аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди (асосий гуруҳда $58,14 \pm 0,82$ ёш, солиштирма гуруҳда $57,95 \pm 0,80$ ёш;

$p=0,005$). Гендер таркиби таҳлили кўрсатишича, асосий гуруҳдаги беморларга нисбатан солиштирма беморлар гуруҳида эркаклар улуши ишончли равишда юқори эди ($\chi^2=3,33$; $p=0,005$). Юрак қон томир касалликлари бўйича оилавий анамнезнинг учраш частотаси солиштирилаётган гуруҳларда сезиларли фарқ қилмади ($\chi^2=0,38$; $p=0,538$), бу ирсий омил таъсири ҳам ўхшаш эканлигидан далолат беради.

Тадқиқот гуруҳларидаги ЮИКнинг модификацияланадиган хавф омилларини баҳолашда гуруҳлар орасида яққол фарқлар аниқланди. Артериал гипертония (АГ) асосий гуруҳ беморларда, сезиларли частотада қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич изолирланган ЮИКли беморларга нисбатан юқори эди (73,61% ва 44,16%; $\chi^2=13,29$; $p<0,001$). Бу гипертоник компонентнинг мазкур тоифа беморларда нохуш профил шаклланишидаги ҳиссасини тасдиқлайди. Шунингдек, атероген дислипидемия учун ҳам ўхшаш тенденция кузатилди: унинг тарқалиши асосий гуруҳда ишончли равишда юқори бўлиб чиқди (80,56% ва 66,23%; $\chi^2=3,89$; $p<0,05$). ҚД2 тарқалиши ҳар икки гуруҳда ҳам юқори бўлиб, улар орасида сезиларли фарқ кузатилмади (40,28% ва 36,36%). Бу МАЖСК мавжуд ёки йўқлигидан қатъи назар, углевод алмашинуви бузилишларининг ЮИК патогенезидаги муҳим ролини кўрсатади. Чекиш изоляцияланган ЮИКли беморларда кўпроқ қайд этилган (9,09% ва 1,39%), аммо аниқланган фарқлар статистик аҳамият даражасига етмади ($p>0,05$). Семизлик учраши гуруҳлар орасини фарқланувчи асосий омиллардан бири бўлиб, асосий гуруҳдаги беморларда у ишончли равишда кўпроқ частотада учраган (66,67% ва 42,86%; $\chi^2=8,50$; $p=0,0035$). Бу мазкур тоифа беморларда клиник фенотип шаклланишида метаболик бузилишларнинг етакчи роль ўйнашини тасдиқлайди.

4-жадвал

АДМА даражаларига кўра хавф омилларининг тақсимооти

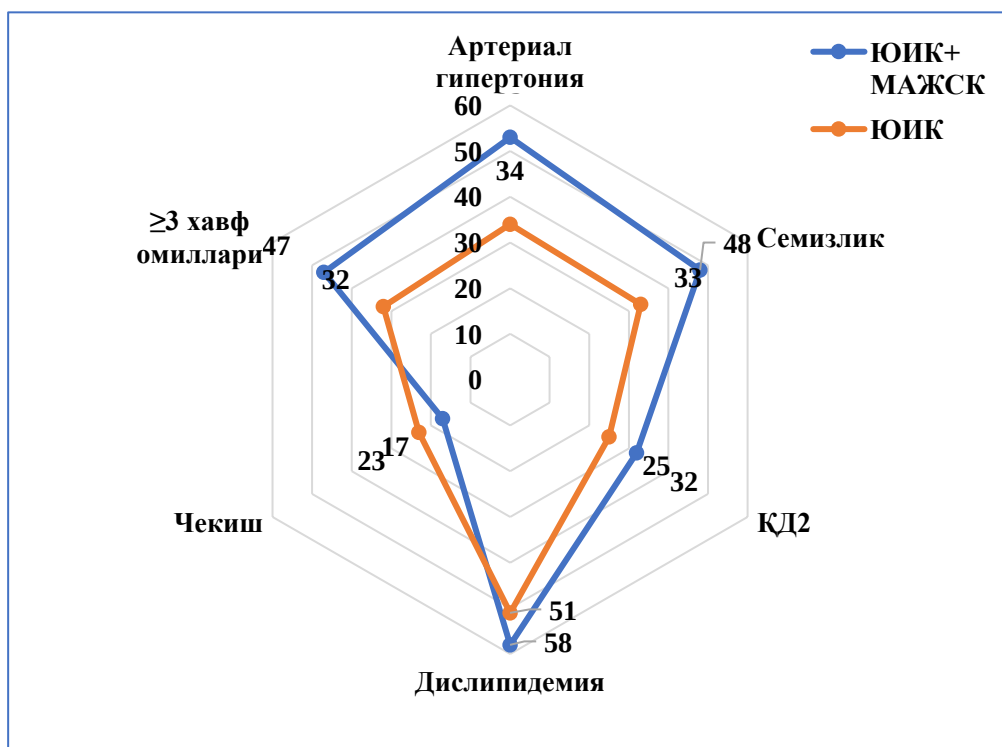
Гуруҳлар	Хавф омиллари	≤ 120 (n=0)	121–160 (n=5)	>160 (n=67)
ЮИК+ МАЖСК	Артериал гипертония, n (%)	–	3 (60,00)	50 (74,63)
	Семизлик, n (%)	–	4 (80,00)	44 (65,67)
	ҚД2, n (%)	–	2 (40,00)	30 (44,78)
	Дислипидемия, n (%)	–	4 (80,00)	54 (80,60)
	Чекиш, n (%)	–	2 (40,00)	15 (22,39)
	≥ 3 хавф омиллари, n (%)	–	4 (80,00)	43 (64,18)
ЮИК	Хавф омиллари	≤ 120 (n=19)	121–160 (n=15)	>160 (n=43)
	Артериал гипертония, n (%)	6 (31,58)	7 (46,67)	21 (48,84)
	Семизлик, n (%)	7 (36,84)	9 (60,00)	17 (39,53)
	ҚД2, n (%)	5 (26,32)	5 (33,33)	15 (34,88)
	Дислипидемия, n (%)	13 (68,42)	8 (53,33)	30 (69,77)
	Чекиш, n (%)	4 (21,05)	1 (6,67)	18 (41,86)
	≥ 3 хавф омиллари, n (%)	5 (26,32)	6 (40,00)	21 (48,84)

Юрак-қон томир хавфи юқини интеграл баҳолаш шундай кўрсатдики, ҳар бир беморга тўғри келадиган ЮИК хавф омилларининг ўртача сони

солиштирув гуруҳга нисбатан асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори эди ($2,63 \pm 0,11$ ва $1,99 \pm 0,12$; $p < 0,05$). Бу ЮИК ва МАЖСК биргаликда кечган беморларда модификацияланадиган хавф омилларининг кластер тарзда яққолроқ намоён бўлишини кўрсатади ҳамда ЭД ва атеросклероз жараёнининг ривожланиши учун нохуш шароит яратади.

АДМА даражасининг хавф омиллари мавжудлигига боғлиқ ҳолда таҳлили шуни кўрсатдики, ЭД оғирлик даражаси аввало қон-томир ва липид компонентлари билан белгиланади. АГ мавжуд беморларда ушбу омил мавжуд бўлмаганларга нисбатан АДМА даражаси ишончли равишда юқори эди ($423,7 \pm 29,0$ нг/мл ва $311,9 \pm 29,5$ нг/мл; $p = 0,006$). Шунингдек, атероген дислипидемия мавжудлигида ҳам ўхшаш қонуният аниқланди; у АДМА даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли ошиши билан кечди ($408,2 \pm 24,6$ нг/мл ва $294,2 \pm 40,5$ нг/мл; $p < 0,05$). Шу билан бирга, семизлик ҚД2 ва чекиш каби омилларнинг мавжудлиги АДМА даражасининг ишончли ўзгаришлари билан боғлиқ эмас эди (барча қиёслашлар учун $p > 0,05$). (4-жадвал).

АДМА даражасига боғлиқ ҳолда ЮИК хавф омилларининг тақсимотини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморлар АДМА даражалари юқори қийматлар томон силжиши билан характерланади; АДМА даражаси ортиб бориши (айниқса >160 нг/мл) билан асосий гуруҳда АГ, семизлик ва ≥ 3 хавф омиллари комбинациясининг энг юқори тарқалиши кузатилди. Изолирланган ЮИК гуруҳида шунга ўхшаш ўзгаришлар камроқ яққол намоён бўлди. (1-расм)



1-расм. Гуруҳларда ЮИК хавф омиллари учрашининг солиштирма таҳлили

Кўп омилли логистик регрессия таҳлили натижаларига кўра, АДМAnинг >160 нг/мл даражада қайд этилиши АГ ($OR=2,41$; 95% CI 1,18–4,92; $p=0,01$),

дислипидемия (OR=2,03; 95% ДИ 1,01–4,09; p=0,04) ҳамда ЮИК ва МАЖСКнинг биргаликда кечиши (OR=2,87; 95% CI 1,39–5,93; p=0,004) билан мустақил равишда боғлиқ эканлиги аниқланди.

Ўтказилган таҳлил натижалари ЮИК мавжуд беморларда АДМА даражаси анъанавий юрак-қон томир ва метаболик хавф омилларининг мавжудлиги ва уларнинг намоён бўлиш даражаси билан чамбарчас боғлиқлигини кўрсатди. Энг юқори АДМА қийматлари АГ, дислипидемия ва семизлик биргаликда учраган беморларда, шунингдек, умумий хавф омиллари сони ортиб бориши билан кузатилди; бу ЭД кучайишини акс эттиради. ЮИК ва МАЖСК биргаликда келган беморлар кўпроқ нохуш қон-томир ва метаболик фенотипга ҳамда АДМА даражасининг юқори қийматлар зонасига силжишига эга эканлиги аниқланди.

Учинчи кичик кичик боб - Беморларда асимметрик диметиларгинин даражасига боғлиқ ҳолда метаболик дисфункция мезонлари учраш частотасини аниқлашга бағишланган. Таҳлил натижалари ЮИК мавжуд беморларда МС мезонларининг юқори частотада тарқалганлигини кўрсатди. Абдоминал семизлик 71,8% ҳолатда қайд этилиб, етакчи етакчи сифатида намоён бўлди (p<0,001). Шунингдек, ЮЗЛП паст даражаси (61,7%), артериал гипертензия (58,4%), гипергликемия (38,3%) ва гипертриглицеридемия (33,6%) юқори частотада учради. Метаболик синдром (≥ 3 мезон) 62,4% беморларда аниқланиб, ЮИК фонида нохуш кардиометаболик фон шаклланганлигини тасдиқлади.

5-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги ЮИК беморларининг антропометрия хусусиятлари ва семизлик кўрсаткичлари

Параметр		Асосий гуруҳ (ЮИК+МАЖСК), n=72	Солиштирма гуруҳи (ЮИК), n=77	p
Тана массаси, кг		90,6±2,18*	79,97±1,0	<0,05*
Бўй, см		164,46±0,86***	166,09±0,7	<0,001
ТВИ, кг/м ²		33,6±0,85*	28,99±0,32	<0,05
Семизлик даражаси	Ортиқча вазн (25–29,9)	24 (33,33%)	44 (57,14%)	$\chi^2=$ 38,364; p = 0,001
	I даража (30–34,9)	24 (33,33%)	32 (41,56%)	
	II даража (35–39,9)	15 (20,83%)	1 (1,30%)	
	III даража (≥ 40)	9 (12,5%)	0 (0%)	
Бел айланаси, см		89,58±0,51	88,45±0,6	<0,05
Сон айланаси, см		97,41±0,55	96,65±0,62	
Бел-сон нисбати		0,92±0,00	0,92±0,00	-
Абдоминал семизлик, n (%)		57 (79,17%)	50 (64,94%)	<0,05

*Изоҳ. Фарқлар p<0,05 бўлганда статистик аҳамиятли.

Антропометрик кўрсаткичлар таҳлили ЮИК ва МАЖСК бирга кечаётган беморларда тана вазни ва тана вазни индекси сезиларли юқори эканлигини кўрсатди (p <0,05). (5-жадвал)

ТyG индексини баҳолашда асосий гуруҳда инсулинрезистентлик (ИР)нинг юқори хавфи (ТyG >8,8) устунлиги аниқланди - 54,17% ни (n=39)

ташкил этди. Ўртача хавф (TyG 8,3–8,8) гуруҳига беморлар улуши 30,56% (n=22) тўғри келди, кам хавф (TyG <8,3) эса фақат 15,28% (n=11) беморларда кузатилди. Солиштирма гуруҳда TyG индексининг тақсимот тузилиши ўхшаш кўринишда эди: ИРнинг юқори хавфи 55,84% (n=43) беморда, ўртача хавф – 37,66% (n=29), паст хавф – 6,49% (n=5) беморда қайд этилди. ТГ/ЮЗЛП индекси таҳлили яққолроқ гуруҳлараро фарқларни кўрсатди. Асосий гуруҳда беморларнинг кўпчилиги паст метаболик хавф тоифасига (ТГ/ЮЗЛП <1,7) мансуб – 62,5% (n=45), бироқ юқори метаболик хавф (ТГ/ЮЗЛП >2,5) гуруҳи улуши 8,33% (n=6) ни, ИР юқори эҳтимолига ишора қилувчи ТГ/ЮЗЛП ≥3,0 тоифаси эса 4,17% (n=3) беморни ташкил этди. Гуруҳ ичидаги тақсимот фарқлари статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ($\chi^2=61,0$; $p<0,001$). Солиштирма гуруҳида паст метаболик хавф (67,53%; n=52) ва ўртача хавф (20,78%; n=16) категорияларидаги беморлар устунлик қилди. (6-жадвал)

6-жадвал

TyG ва ТГ/ЮЗЛП индекс категориялари бўйича беморлар тақсимоти (инсулинрезистентлик хавфи)

Параметр	Тадқиқот гуруҳлари			
	Асосий гуруҳ (ЮИК+МАЗСК), n=72		Солиштирма гуруҳи (ЮИК), n=77	
	abs	М%	abs	М%
Категория TyG				
< 8,3 (паст хавф)	11	15,28%	5	6,49%
8,3–8,8 (ўрта хавф)	22	30,56%	29	37,66%
> 8,8 (юқори хавф)	39	54,17%	43	55,84%
p	$\chi^2=16,583$; p=0,001		$\chi^2=28,779$; p=0,001	
ТГ/ЮЗЛП				
<1,7 Паст метаболик хавф	45	62,5%	52	67,53%
1,7–2,5 Ўрта метаболик хавф	18	25%	16	20,78%
>2,5 Юқори метаболик хавф	6	8,33%	0	0%
≥3,0 Юқори эҳтимолли ИР	3	4,17%	9	11,69%
p	$\chi^2=61,000$; p=0,001		$\chi^2=41,481$; p=0,001	

*Изоҳ. Фарқлар $p<0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

ROC-таҳлил натижаларига кўра, TyG индекс (AUC=0,76) ва ТГ/ЮЗЛП (AUC=0,73) индекслари юқори АДМА даражасини аниқлашда яхши диагностик қийматга эга экани аниқланди. (7-жадвал)

7-жадвал.

TyG ва ТГ/ЮЗЛП индекс категориялари бўйича ROC таҳлили натижалари

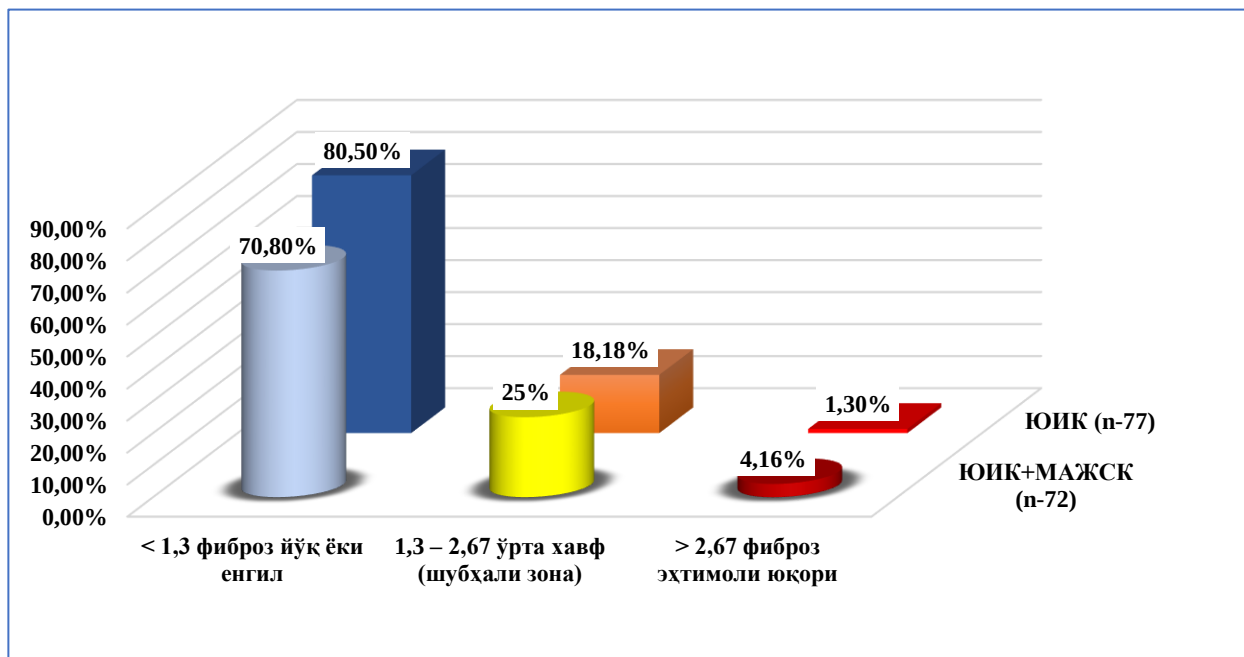
Кўрсаткич	AUC	95% ИО	Чегара (cut-off)	Сезувчанли к, %	Сезгирлик, %	p
TyG	0,76	0,69–0,83	≥ 8,6	74,0	70,5	<0,001*
ТГ/ЮЗЛП	0,73	0,65–0,81	≥ 2,3	71,8	66,7	<0,001*

*Изоҳ. Фарқлар $p<0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

Тўртинчи кичик бўлимда ЮИК мавжуд беморларда АДМА даражасининг висцерал жигар патологияси – МАЖСК ривожланишидаги прогностик аҳамияти ўрганилди.

Ультратовуш текширувида жигар ўлчамлари ва гемодинамик кўрсаткичларнинг асосий гуруҳда ишончли юқори экани аниқланди ($p < 0,05 - 0,001$). Жигар стеатози 51,7% ҳолатда қайд этилди, МАЖСК ташхиси эса 48,3% беморларда қўйилди.

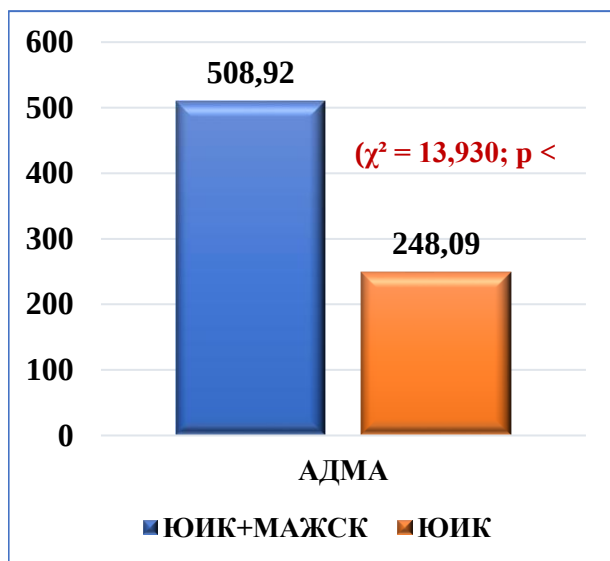
FIB-4 индекси бўйича таҳлил натижалари МАЖСК билан бирга кечаётган ЮИК жигар фибрози шаклланишининг тенденцияли равишда ошишини намоён қилди. (2-расм)



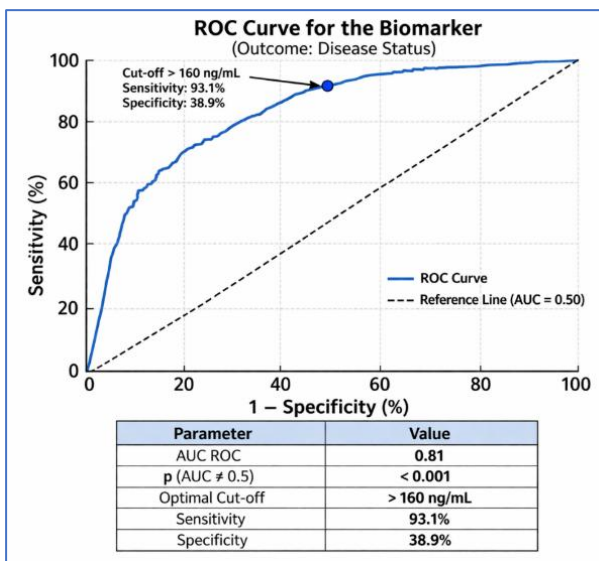
2-расм. Гуруҳларда FIB4 индекси бўйича беморларнинг солиштирма таҳлили

Биокимёвий цитоллиз маркерларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда (ЮИК+МАЖСК) аланинаминотрансфераза (АЛТ) ва аспартатаминотрансфераза (АСТ) қийматлари солиштирма гуруҳга нисбатан юқорироқ эди. Асосий гуруҳда АЛТ даражаси $34,75 \pm 6,28$ Ед/л бўлиб, солиштирма гуруҳи учун бу кўрсаткич $24,96 \pm 1,78$ Ед/л ни ташкил қилди, АСТ эса тегишлича $25,14 \pm 5,44$ ва $19,36 \pm 1,15$ Ед/л даражада бўлди.

АДМА даражаси ЮИК ва МАЖСК бирга келган беморларда ишончли юқори бўлиб ($508,9 \pm 31,1$ ва $248,1 \pm 19,8$; $p < 0,001$), оғир эндотелиал дисфункция устунлиги аниқланди. Юқори АДМА (>160 нг/мл) асосий гуруҳда 93,1% ҳолатда қайд этилди. (3-расм) ROC-таҳлил ЮИК мавжуд беморларда МАЖСКни аниқлашда АДМА даражасининг юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди ($AUC=0,81$; 95% ДИ 0,74–0,88; $p < 0,001$). АДМА >160 нг/мл оптимал чегара қиймати юқори сезувчанликка эга бўлиб (93,1%), махсуслиги ўртача даражада бўлди, бу АДМАни кардиометаболик бузилишлар тузилмасида висцерал жигар патологиясининг сезувчан маркери сифатида қараш имконини беради. Хавф таҳлили МАЖСК мавжудлиги АДМА юқори даражаси эҳтимолини 8,5 баробар оширишини кўрсатди ($p < 0,001$).



3-расм. ЮИКли беморларда МАЖСК мавжудлигига қараб АДМА даражасининг ўртача қийматлари.



4-расм. ЮИК беморларда МАЖСКни аниқлаш учун АДМА даражасининг ROC-эгрилиги таҳлили.

ROC-таҳлил натижаларига кўра, АДМА юқори диагностик аҳамиятга эга бўлиб ($AUC=0,81$), >160 нг/мл чегара қиймати юқори сезувчанлик (93,1%) билан тавсифланди. (4-расм)

Тўртинчи боб Юрак ишемик касаллигида АДМAnинг клиник-диагностик ва стратификацияловчи аҳамиятига бағишланади. Унинг биринчи кичик боби АДМА даражасининг қон томирлардаги структур ўзгаришлар билан боғлиқлигини ўрганишга бағишланади. Таҳлил натижалари қон томирлардаги структур ўзгаришлар белгилари юқори тарқалганлигини кўрсатди: интима-медиа комплекси ($ИМК \geq 0,9$ мм) қалинлашуви 50,3% беморларда аниқланди, атеросклеротик пиллакчалар эса 16,8% ҳолатда қайд этилди. ИМКнинг ўртача қиймати $1,10 \pm 0,02$ мм ни ташкил этди. ЮИК ва МАЖСК бирга кечаётган беморларда ИМК қалинлашуви ишончли юқори бўлиб (62,5% ва 38,96%; $p=0,004$), қон томирлардаги структур ўзгаришларнинг юқори частотада учраши аниқланди. (8-жадвал)

8-жадвал

ЮИК мавжуд беморларда эндотелиал функция ва қон томирлардаги структур ўзгаришлар кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткич	Тадқиқот гуруҳлари				χ^2	p
	Асосий гуруҳ (ЮИК+МАЖСК), n=72		Солиштирма гуруҳи (ЮИК), n=77			
	M±m%		M±m%			
ИМК қалинлиги, мм	1,15±0,04		1,0±0,03			
ИМК қалинлашган, %	45	62,5	30	38,96	8,247	0,004*
Атеросклеротик пилакчалар, %	15	20,83	10	12,99	1,641	0,02

*Изоҳ. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

АДМА даражаси қон томир девори шикастланиш даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқ экани исботланди. ИМК $\geq 0,9$ мм бўлган беморларда АДМА даражаси $470,9 \pm 26,5$ ни ташкил этиб, нормал ҳолатга нисбатан 4,7 марта юқори бўлди. (9-жадвал)

9-жадвал

ЭД даражаси ва қон томир девори структур ўзгаришларига қараб АДМА даражаси

Белги		АДМА нг/мл ($M \pm m$)
ИМК	$\geq 0,9$ мм	$470,89 \pm 26,52^*$
	$< 0,9$ мм	$276,06 \pm 28,64$
Атеросклеротик пиллакчалар	Мавжуд	$538,69 \pm 51,46^*$
	Мавжуд эмас	$340,95 \pm 21,95$

*Изоҳ. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли.

Корреляцион таҳлил АДМА билан ИМК қалинлиги ($r=0,62$), ИМК қалинлашуви ($r=0,58$) ва атеросклеротик пиллакчалар ($r=0,49$) ўртасида ишончли мусбат боғлиқликни кўрсатди ($p < 0,001$). ROC-таҳлил АДМАнинг қон томирлардаги структур ўзгаришларни аниқлашда ўртача диагностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди ($AUC \approx 0,71-0,72$). АДМА даражасининг атеросклеротик пиллакчаларни аниқлашдаги диагностик аҳамияти баҳоланганда ROC-таҳлил $AUC=0,711$ ни кўрсатди, бу ўртача прогностик аниқликка мувофиқ келади.

IV-бобнинг иккинчи кичик бобида метаболик, эндотелиал ва гепатоген дисфункцияни аниқлашда асимметрик диметиларгинин даражасининг диагностик ва стратификацияловчи аҳамияти ўрганилди. Таҳлил натижалари ИР, юқори метаболик хавф гуруҳига кирувчи беморлар ва уларда МАЖСКнинг мавжудлиги АДМАнинг АДМА даражаси ортиши билан ишончли боғлиқлигини кўрсатди ($p=0,001$). (10-жадвал)

10-жадвал

ЮИК беморларда метаболик, эндотелиал ва гепатоген дисфункциялар мавжудлигига қараб АДМА даражаси ($M \pm m$)

Мезон		АДМА, нг/мл
Инсулинорезистентлик (НОМА-IR $\geq 2,5$)	Ха	$415,86 \pm 47,15^*$
	Йўқ	$363,61 \pm 23,49$
Юқори метаболик хавф (TyG $> 8,8$)	Ха	$377,24 \pm 21,87^{**}$
	Йўқ	$348,26 \pm 74,66$
МАЖСК	Ха	$417,95 \pm 26,61^{***}$
	Йўқ	$301,35 \pm 32,31$

Изоҳ: * - “Йўқ” гуруҳига нисбатан ўртача кўрсаткичлар фарқи ишончли ($^{***} - p < 0,05$; $^{**} - p < 0,01$; $^* - p < 0,001$).

МАЖСК мавжудлиги эса АДМА юқори тертилида ишончли равишда кўпроқ учрагани аниқланди ($p < 0,001$). АДМАнинг диагностик қиймати таҳлили унинг юқори даражаси (> 160 нг/мл) нохуш кардиометаболик

фенотиплар ривожланишининг энг муҳим прогностик маркери эканлигини кўрсатди (RR=12,2; Se=89,2%; Sp=81,1%). (11-жадвал)

11-жадвал

Қон зардобдаги АДМА даражасини диагностик баҳолаш

Кўрсаткичлар	АДМА < 120 нг/мл	АДМА 121–160 нг/мл	АДМА > 160 нг/мл
К_{асс} (боғлиқлик коэффициенти)	0,61, p<0,01	0,69, p<0,01	0,96, p<0,001
χ² (Пирсон)	5,28, p<0,05	5,52, p<0,05	28,1, p<0,001
RR (нисбий хавф)	3,0	4,8	12,2*
Se (%) (сезгирлик)	62,3	73,5	89,2
Sp (%) (специфлик)	72,1	62,3	81,1

Кўп омили регрессион таҳлилда АДМА (>121 нг/мл) мустақил предиктор сифатида энг юқори аҳамиятга эга бўлиб (OR=5,3; p<0,001), метаболик, эндотелиал ва гепатоген бузилишларни ягона патогенетик занжирга бирлаштирувчи омил экани исботланди.

12-жадвалда АДМА даражаси асосида ЮИК мавжуд беморларни даволашдаги стратификацион ёндашув модели келтирилган. АДМА даражасини градация қилиш орқали эндотелиал, метаболик ва гепатоген бузилишлар оғирлигининг ошишига мос келувчи учта клиник-прогностик хавф тоифаси ажратилди. Ушбу тоифаларга қараб беморларга зарур бўладиган диагностика ҳажми аниқланади.

12-жадвал

Хавфларнинг стратификацион тавсифи (интегратив модел)

АДМА даражаси	Эндотелиал дисфункция	Метаболик дисфункция	Гепатоген дисфункция (МАЗСК)	Клиник интерпретация
≤120 нг/мл	Сақланган	Кам эхтимолли МС	МАЗСК мавжуд эмас	Қоникарли кардиометаболик профил
121–160 нг/мл	Субклиник ЭД	МС 1 ёки 2 мезонининг мавжудлиги	Бошланғич жигар стеатози (S1)	Эрта тизимли дисфункция
>160 нг/мл	Яққол ЭД	>3 МС мезонларининг мавжудлиги	МАЗСК (S2–S3), ± фиброз	Юқори кардиометаболик хавф

Ишлаб чиқилган логистик модель (К коэффициент) асосида беморларни паст, ўрта ва юқори хавф гуруҳларига стратификация қилиш имкони яратилди. Шунингдек, мазкур модель асосида CardioMet Score (<https://cardiomет.medgpt.uz/>) онлайн-калькулятори ишлаб чиқилиб, клиник амалиётда хавфни тезкор ва аниқ баҳолаш имкониятини таъминлайди.

ХУЛОСАЛАР

1. ЮИК бўлган беморларда АДМА даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли даражада юқори экани аниқланди ($374,1 \pm 21,0$ нг/мл ва $112,5 \pm 8,0$ нг/мл; $p < 0,001$). Ифодаланган ЭДга мос келувчи юқори АДМА қийматлари (>160 нг/мл) ЮИК билан оғриган беморларнинг 73,8% да қайд этилди, нормал қийматлар эса фақат 13,4% беморларда кузатилди.
2. ЮИК хавф омиллари мавжудлиги АДМА кўрсаткичининг ишончли ортиши билан боғлиқ экани аниқланди: хавф омиллари 1 та бўлган беморларда АДМА ўртача $298,4 \pm 18,6$ нг/мл ни ташкил этган бўлса, 2 та хавф омилларида $346,7 \pm 19,8$ нг/мл гача, 3 ва ундан ортиқ хавф омиллари мавжуд беморларда эса $412,9 \pm 22,4$ нг/мл гача ошган ($p < 0,001$). Семизлик ($r=0,42$), TyG индекси ($r=0,51$), ТГ/ЮЗЛП нисбати ($r=0,46$) ва артериал гипертония ($r=0,39$) билан ишончли мусбат корреляция қайд этилди. Бу АДМAnинг кардиометаболик хавф юкини акс эттирувчи интеграл ЭД маркери эканини тасдиқлайди.
3. Метаболик дисфункция мезонларининг учраш частотаси АДМА даражаси ортиши билан ишончли ошиши аниқланди. Юқори АДМА даражаси бўлган беморларнинг 69,1% да, ўртача ошган қийматларда 57,9% да ва нормал даражада фақат 30,0% да метаболик синдром аниқланди (χ^2 , $p < 0,001$). Юқори АДМА даражаси метаболик синдром мавжудлиги эҳтимолини қарийб 4 баробар оширди ($OR = 3,9$; $CI\ 1,8-8,5$).
4. АДМА даражаси МАЖСК нисбатан юқори прогностик аҳамиятга эга экани исботланди. ЮИК ва МАЖСК комбинацияси бўлган беморларда юқори АДМА даражаси 93,1% ҳолатда аниқланди, бу жигар шикастланиши бўлмаган беморларга нисбатан ишончли даражада юқори ($61,0\%$; $p < 0,001$). МАЖСК мавжудлиги юқори АДМА даражаси эҳтимолини 7 мартадан ортиқ оширди ($OR=7,6$; $CI\ 2,8-20,5$). ROC-таҳлил МАЖСКни аниқлашда АДМAnинг диагностик аҳамиятини тасдиқлади ($AUC = 0,74$).
5. ЮИК билан оғриган беморларда қон-томир девори структур ўзгаришлари юқори частотада аниқланган (ИМК қалинлашуви - 50,3%, атеросклеротик пилакчалар - 16,8%); ИМК $\geq 0,9$ мм бўлган беморларда АДМА даражаси $470,89 \pm 26,52$ нг/мл ташкил этиб, нормал кўрсаткичига нисбатан 4,2 марта юқори бўлгани, шунингдек АДМА билан ИМК қалинлиги ($r=0,62$) ва атеросклеротик пилакчалар ($r=0,49$) ўртасида ишончли мусбат корреляция ($p < 0,001$) аниқланди.
6. Метаболик, эндотелиал ва гепатоген дисфункцияни аниқлашда АДМА даражасининг диагностик ва стратификацион аҳамияти баҳоланди. Олинган натижалар асосида ЮИК ва метаболик дисфункция клиник кечишининг оғирлашишини баҳолаш учун модель (CARDIOMET-ADMA) ишлаб чиқилди. Модель юқори диагностик самарадорликни намоён қилди: сезгирлик - 90,3%, спецификлик - 91,7%, аниқлик - 93,0%, бу уни индивидуал хавфни баҳолаш тактикасини персонализация қилишда қўллашни асослайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МАХКАМОВА МУНИСАХОН МАЖИДОВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АСИММЕТРИЧНОГО
ДИМЕТИЛАРГИНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ–2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Академии наук Республики Узбекистан под номером B2024.2.PhD/Tib4510.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном центре кардиологии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cardiocenter.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Курбанов Абдукодир Кенжаевич
Доктор медицинских наук

Закирова Феруза Акилджановна
Доктор медицинских наук

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится « 23 » июль 2026 года в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (зарегистрирована № 49). Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Автореферат диссертации разослан « 9 » июль 2026 года.

Реестр протокола рассылки № 105 от « 9 » июль 2026 года.



Р.Д. Курбанов

Р.Д. Курбанов

Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, академик

Г.У. Муллабаева

Г.У. Муллабаева

Секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

Х.Г. Фозилов

Х.Г. Фозилов

Председатель научного семинара по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации на соискание степени доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), “...сердечно-сосудистые заболевания стабильно занимают первое место среди причин смерти в мире.”¹ Согласно статистике, в 2022 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло более 19 миллионов человек. Ежегодно около 9–10 миллионов смертей приходится на ишемическую болезнь сердца, что составляет около 13–16% всех смертей. ИБС в сочетании с метаболической дисфункцией имеет особое клиническое и социальное значение; это состояние включает инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемию и хронические воспалительные процессы. Это состояние значительно ухудшает течение заболевания, создает условия для развития атеросклероза, снижает эффективность стандартной терапии и приводит к ухудшению прогноза.

В мировом масштабе ряд исследований, основанных на клинико-эпидемиологических данных, подтверждают наличие тесной взаимосвязи между ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями. Метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность рассматриваются как сильные факторы риска ишемической болезни сердца и в то же время являются одними из часто встречающихся сопутствующих состояний у кардиологических пациентов. Собранные данные показывают, что увеличение распространенности ожирения и сахарного диабета напрямую влияет на увеличение случаев ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. Это обосновывает необходимость изучения патогенетических взаимосвязей между метаболическими нарушениями и ишемической болезнью сердца.

В нашей стране реализуются широкомасштабные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию системы медицинского обслуживания к мировым требованиям, в том числе на снижение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний путем их ранней диагностики. В связи с этим определены такие задачи по коренному совершенствованию системы здравоохранения, как “...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации”²

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года “О Стратегии развития Нового

¹ [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

² 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони.

Узбекистана на 2022-2026 годы,” №УП-5590 от 7 декабря 2018 года “О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан,” Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-5124 от 25 мая 2021 года “О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения,” № ПП-103 от 26 января 2022 года “О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний,” а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Настоящее исследование осуществлено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики, относящимися к направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) в последние годы активно изучается как маркер эндотелиальной дисфункции, особенно в контексте сердечно-сосудистых заболеваний. Во многих исследованиях показано, что повышение уровня АДМА связано с увеличением атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда и общей сердечно-сосудистой смертности (do Carmo E.E.A., 2025; Суреш М.Г. и соавт., 2025). В частности, выявлены достоверные связи между уровнем АДМА и тяжестью течения ишемической болезни сердца, снижением фракции выброса левого желудочка и частотой неблагоприятных клинических исходов (Ktenopoulos N. и соавт., 2024; Огава Т. и соавт., 2025).

Ряд данных указывает на высокий уровень АДМА у пациентов с метаболически ассоциированным стеатозом печени, независимо от наличия других метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа и ожирение (Ionescu V.A. и соавт., 2025; Cai X. и соавт., 2024). Предполагается, что АДМА отражает степень развития эндотелиальной дисфункции и может служить ранним маркером системных сосудистых изменений при стеатозе печени (Minetti E.T. et al., 2024). Однако большинство работ в этой области носят экспериментальный характер или основаны на небольших выборках, а полученные результаты зачастую противоречат друг другу (Toke N. и соавт., 2024).

В то же время проблема сочетания ишемической болезни сердца и метаболически ассоциированного стеатоза печени изучена крайне ограниченно с точки зрения участия АДМА в патогенезе и его потенциальной диагностической значимости. Имеющиеся работы носят фрагментарный характер, описывая в основном отдельные клинические состояния или подгруппы больных, во всех случаях не соответствуют современным диагностическим критериям метаболически ассоциированной жировой болезни (МАЖБП) (AASLD, 2023; EASL, 2021), а также практически отсутствует анализ влияния метаболически ассоциированного стеатоза печени на профиль АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца (Zheng H. et al., 2024). Недостаточно данных, позволяющих сделать достоверные выводы о диагностической ценности АДМА в условиях наличия или отсутствия

МАЗБП у пациентов с ишемической болезнью сердца, что ограничивает использование данного биомаркера в клинической практике у пациентов с коморбидной патологией (Driessen S. et al., 2025).

Таким образом, несмотря на наличие ряда исследований, вопрос влияния МАЗБП при ишемической болезни сердца на уровень АДМА остается открытым. Недостаточная изученность проблемы, отсутствие четких стратификационных подходов и отсутствие стандартизированного сравнительного анализа подтверждают актуальность проведения данного исследования и считаются важными с научной точки зрения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного медицинского университета на тему “Современные технологии диагностики, лечения и профилактики неинфекционных заболеваний” (2025-2027 гг.).

Целью исследования является оценка диагностической значимости асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца и определение его роли в стратификации риска как биомаркера, отражающего эндотелиальные и метаболические нарушения.

Задачами исследования являются:

определение уровня и пороговых значений асимметричного диметиларгинина при ишемической болезни сердца;

определение влияния факторов риска ишемической болезни сердца на уровень асимметричного диметиларгинина;

определение частоты встречаемости критериев метаболической дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и ее взаимосвязи с показателем асимметричного диметиларгинина;

определение взаимосвязи уровня асимметричного диметиларгинина при ишемической болезни сердца с наличием и степенью тяжести метаболически ассоциированного стеатоза печени;

определение взаимосвязи уровня асимметричного диметиларгинина с сосудисто-структурными нарушениями у пациентов с ишемической болезнью сердца;

определение диагностической и стратификационной значимости уровня асимметричного диметиларгинина при выявлении метаболической, эндотелиальной и гепатогенной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца;

Объект исследования: В исследовании приняли участие 149 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца 1-2 функционального класса, контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев без признаков ССЗ.

Предметом исследования явились анамнестические данные, клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, а также сыворотка крови для биохимических исследований.

В диссертации использованы клинические, функциональные, биохимические и инструментальные методы исследования, а также методы математического и статистического анализа.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

впервые установлено, что АДМА является высокоинформативным интегральным биомаркером системной эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца, и его уровень в местной популяции в 3,3 раза выше, чем у здоровых лиц;

впервые изучено влияние факторов риска ишемической болезни сердца на уровень АДМА и установлена его достоверная положительная корреляционная связь с метаболическими факторами риска (дислипидемия, TyG индекс, соотношение ТГ/ЛПВП, индекс массы тела);

впервые установлено, что высокий уровень АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца положительно коррелирует с увеличением частоты встречаемости критериев метаболического синдрома, наличием метаболически ассоциированного стеатоза печени и гепатогенной дисфункцией;

впервые определены клинико-патогенетические пороговые значения (cut-off), позволяющие проводить интегративную оценку эндотелиальных, метаболических и гепатогенных нарушений на основе сывороточного содержания АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией.

Практические результаты исследования:

научно обоснована целесообразность применения АДМА в клинической практике с целью раннего выявления эндотелиальной, метаболической и гепатогенной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца;

обоснованы пороговые значения АДМА в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, возможность дифференциации пациентов по уровням риска и их значение в повышении эффективности принятия клинических решений;

обоснована высокая диагностическая эффективность и клинико-патогенетическое значение АДМА в оценке риска с целью прогнозирования метаболических и гепатогенных нарушений при ишемической болезни сердца.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением использованных подходов и методов, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством обследованных, обработкой с помощью статистических методов, а также сопоставлением результатов исследования с международным и отечественным опытом, подтверждением сделанных выводов и полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что расширена патогенетическая роль АДМА в формировании эндотелиальной, метаболической и гепатогенной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца, научно обосновано его значение как интегрального биомаркера, а также расширены существующие научные представления о механизмах кардиометаболического взаимодействия.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе уровня АДМА разработана клинико-патогенетическая модель стратификации риска и ведения пациентов с ишемической болезнью сердца, что позволяет ранне выявить эндотелиальную и метаболическую дисфункцию, персонализировать лечение и повысить эффективность профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании протокола заседания №5 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 28 марта 2026 года и заключения № 05/28 о внедрении результатов научно-исследовательских работ в практику:

Первая научная новизна: впервые в местной популяции было достоверно доказано, что АДМА является высокоинформативным интегральным биомаркером системной эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца, и было установлено, что его уровень в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе, что включено в содержание методических рекомендаций “Разработка метода прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией” утвержденных протоколом Ташкентского государственного медицинского университета №06-25/623-т от 26 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа № 02/18 от 14.07.2025 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и акта внедрения приказа № 45 от 08.07.2025 г. Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Социальная эффективность: внедрение результатов исследования в клиническую практику позволяет ранне выявить эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ишемической болезнью сердца, стратифицировать группы высокого риска и предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений. Это способствует улучшению качества жизни и долгосрочного прогноза пациентов. Экономическая эффективность: применение АДМА в качестве высокоинформативного биомаркера позволяет ранне прогнозировать сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией, способствуя снижению количества дорогостоящих инвазивных исследований и повторных госпитализаций. В результате будет достигнута оптимизация медицинских расходов, связанных с диагностикой и лечением. Раннее выявление эндотелиальной дисфункции с помощью АДМА и своевременное применение

профилактических мер у пациентов высокого риска позволяет сэкономить в среднем 500-800 тысяч сумов в год на одного пациента.

Вторая научная новизна: изучение влияния факторов риска ишемической болезни сердца на уровень АДМА и выявление его достоверной корреляционной связи с метаболическими факторами риска (ТyG индекс, соотношение ТГ/ЛПВП, индекс массы тела) внедрено в содержание методических рекомендаций “Разработка метода прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией” утвержденных протоколом Ташкентского государственного медицинского университета №06-25/623-т от 26 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа № 02/18 от 14.07.2025 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и акта внедрения приказа № 45 от 08.07.2025 г. Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Социальная эффективность: выявление взаимосвязи АДМА с метаболическими факторами риска у больных ИБС позволяет ранне стратифицировать группы высокого риска, индивидуализировать профилактические меры и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Это способствует снижению показателей инвалидности и преждевременной смертности среди населения. Экономическая эффективность: оценка АДМА в связи с ТyG индексом, соотношением ТГ/ЛПВП и индексом массы тела позволяет на ранней стадии прогнозировать риск осложнений ИБС. Это способствует сокращению потребности в дополнительных дорогостоящих диагностических исследованиях, сокращению количества стационарного лечения и оптимизации расходов системы здравоохранения, а также позволяет экономить в среднем 400-500 тысяч сумов в год на каждого пациента за счет снижения потребности в дополнительных диагностических исследованиях.

Третья научная новизна: впервые показано, что высокий уровень АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца связан с увеличением частоты встречаемости критериев метаболического синдрома, а также наличие метаболически ассоциированного стеатоза печени является независимым прогностическим фактором, связанным с повышением уровня АДМА, и что это определяет его роль в связи с гепатогенной дисфункцией, что включено в содержание методических рекомендаций “Разработка метода прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией” утвержденных протоколом №06-25/623-т Ташкентского государственного медицинского университета от 26 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа № 02/18 от 14.07.2025 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и акта внедрения приказа № 45 от 08.07.2025 г. Ташкентского областного филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Социальная эффективность: Установление взаимосвязи уровня АДМА с критериями метаболического синдрома и метаболически ассоциированным стеатозом печени у пациентов с ишемической болезнью сердца позволяет проводить раннюю идентификацию пациентов с коморбидной патологией, индивидуальную оценку риска и усиление профилактических мер. Это способствует снижению развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшению качества жизни и долгосрочного прогноза пациентов. Экономическая эффективность: выявление метаболически ассоциированного стеатоза печени как самостоятельного прогностического фактора, связанного с повышением уровня АДМА, позволяет на ранней стадии отбирать группы высокого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. В результате будет достигнута оптимизация медицинских расходов за счет предотвращения дополнительных осложнений, сокращения количества повторных госпитализаций и дорогостоящих инвазивных исследований. За счет ранней идентификации пациентов с метаболически ассоциированным стеатозом печени и высоким уровнем АДМА можно достичь экономии в среднем на 1,0–1,2 миллиона сумов в год на одного пациента за счет снижения риска повторных госпитализаций и осложнений.

Четвертая научная новизна: впервые определена прогностическая модель и клинико-патогенетическая стратификация, позволяющие проводить интегративную оценку эндотелиальных, метаболических и гепатогенных нарушений на основе АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией, что включено в содержание методических рекомендаций “Разработка метода прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией” утвержденных протоколом Ташкентского государственного медицинского университета №06-25/623-т от 26 июня 2025 года. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа № 02/18 от 14.07.2025 г. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации и акта внедрения приказа № 45 от 08.07.2025 г. Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Социальная эффективность: разработанная прогностическая модель и клинико-патогенетический алгоритм стратификации позволяют комплексно оценить эндотелиальные, метаболические и гепатогенные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболической дисфункцией. Это способствует раннему выявлению групп высокого риска, индивидуализации профилактических и диагностических мер, а также снижению развития сердечно-сосудистых осложнений. Экономическая эффективность: внедрение в клиническую практику алгоритма интегративной стратификации на основе АДМА повышает эффективность отбора и прогнозирования пациентов, позволяет

сократить количество излишних диагностических обследований и повторных госпитализаций. В результате применения прогностической модели и алгоритма клинико-патогенетической стратификации на основе АДМА за счет оптимизации диагностики и мониторинга можно получить экономический эффект в среднем на 1,5–1,8 миллион сумов в год на одного пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 международных и 1 республиканской научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в том числе 5 в республиканских и 2 в международных научных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех основных глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 106 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и значимость проведенных исследований, аргументирована необходимость выполнения данной работы, определены цель, задачи и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, отражены научная новизна и практические результаты, раскрыта научно-практическая значимость полученных данных, приведены сведения о внедрении результатов в практику, публикациях, а также о структуре диссертации.

Глава I. «Современные представления о патогенезе ишемической болезни сердца и патофизиологической роли асимметричного диметиларгинина» представляет собой обзор литературы, в котором проанализированы современные научные источники и результаты крупных исследований, посвященных роли эндотелиальной и метаболической дисфункции в патогенезе ИБС, а также биологической роли АДМА. Систематизированы данные о влиянии АДМА на синтез оксида азота, его значении в развитии эндотелиальной дисфункции и взаимосвязи с кардиометаболическими факторами риска.

Глава II. «Материалы и методы исследования» содержит общую характеристику пациентов, описание клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также методы статистической обработки полученных результатов.

Настоящее исследование выполнено в аналитическом, одномоментном (cross-sectional) дизайне. Набор пациентов проводился в период с 01.01.2024 по 01.06.2025 гг. на базе Многопрофильной клиники Ташкентского государственного медицинского университета и отделения «Кардиодиабет и метаболические нарушения» Республиканского специализированного научно-

практического медицинского центра кардиологии. В исследование были включены 149 пациентов с подтверждённым диагнозом ишемической болезни сердца I–II функционального класса. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. *Критерии включения:* подтверждённая стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса; возраст 35–66 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения:* нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром или перенесённый инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA или фракция выброса левого желудочка <40%; скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²; тяжёлая сопутствующая патология, способная повлиять на уровень АДМА или состояние эндотелия (хроническая болезнь почек, тяжёлые хронические заболевания печени, активные онкологические заболевания, выраженные системные воспалительные или аутоиммунные заболевания); сахарный диабет 1 и 2 типа в стадии декомпенсации; приём препаратов, влияющих на метаболизм АДМА, в течение 4 недель до включения в исследование.

Средний возраст пациентов составил 58,04±0,57 года. В гендерной структуре выявлено статистически значимое преобладание женщин: 88 (59,06%) против 61 (40,94%) мужчин ($\chi^2=4,893$; $p=0,027$). Анализ клинических форм ИБС показал, что большинство пациентов относились ко II функциональному классу - 145 человек (97,32%), тогда как лишь у 4 пациентов (2,68%) был установлен I функциональный класс ($\chi^2=133,430$; $p < 0,001$). Средняя продолжительность заболевания составила 4,07±0,09 года (1-таблица).

1-таблица

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=149)

Показатель	Пациенты (n-149)	
	abs	M%
Возраст, годы	58,04±0,57	
Пол, мужчины	61	40,94%
Пол, женщины	88	59,06%
ИБС ФК 1	4	2,68%
ИБС ФК 2	145	97,32%
p	$\chi^2=4,893$; $p=0,027^*$	
Длительность ИБС, лет	4,07±0,09	
Индекс массы тела, кг/м ²	31,21±0,48	
Окружность бёдер, см	88,93±0,4	
Окружность талии, см	97,02±0,41	
(ОТ/ОБ)	0,92±0,002	
САД, мм рт. ст.	117,55±1,1	
ДАД, мм рт. ст.	76,14±0,69	
Фракция выброса ЛЖ, %	62,43±0,5	

*Примечание: ОТ/ОБ - отношение окружности талии к окружности бёдер; различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У 71,8% из 149 пациентов был выявлен критерий метаболического синдрома (МС) в виде абдоминального ожирения. Нарушения липидного обмена характеризовались повышением уровня триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л у 33,6% пациентов и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у 61,7% пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 58,4% пациентов, нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии ($\geq 5,6$ ммоль/л) или сахарного диабета - у 38,3% пациентов. В целом метаболический синдром (наличие ≥ 3 критериев) диагностирован у 62,4% пациентов, что свидетельствует о высокой распространённости метаболической дисфункции в данной когорте.

Анализ структуры сопутствующей патологии показал, что у 58,4% пациентов имела артериальная гипертензия, у 38,3% - сахарный диабет 2 типа, у 73,2% - дислипидемия. Избыточная масса тела наблюдалась у 38,9% пациентов, ожирение различной степени - у 54,4%, при этом наиболее часто встречалась I степень ожирения (37,6%). По данным ультразвукового исследования печени у 51,7% пациентов стеатоз не выявлен, тогда как у 48,3% отмечались признаки стеатотической инфильтрации: S1 - 11,4%, S2 - 22,8%, S3 - 14,1%. В целом метаболический синдром диагностирован у 62,4% пациентов, признаки метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) - у 48,3% пациентов,

Для выполнения задач исследования пациенты с ишемической болезнью сердца были разделены на две группы: основная группа - 72 пациента с подтверждённой МАЗБП, группа сравнения - 77 пациентов без признаков МАЗБП.

У всех пациентов были собраны анамнестические данные, проведены физикальный осмотр и биохимические исследования крови, включая специализированное определение уровня АДМА, а также оценены показатели липидного и углеводного обмена, коагулограммы. В рамках инструментального обследования выполнены электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, тредмил-тест, ультразвуковое исследование сонных артерий и печени. Полученные результаты обработаны с использованием современных медико-статистических методов с применением корреляционного и регрессионного анализа.

Глава III. Результаты исследования. Патогенетические механизмы и клинико-метаболические особенности формирования высокого уровня асимметричного диметиларгинина при ишемической болезни сердца. Глава состоит из четырёх подразделов.

Первый подраздел посвящён определению уровня АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца с выделением групп риска развития эндотелиальной дисфункции. В исследование включены 149 пациентов с ИБС, составивших основную группу, а также 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту, включённых в контрольную группу. Согласно полученным первичным результатам, с увеличением концентрации АДМА достоверно возрастает вероятность развития эндотелиальной дисфункции. В частности, при умеренно повышенном уровне АДМА (121–160 нг/мл) отношение шансов составило 8,6 (95% ДИ: 1,8–41,2; $p < 0,01$), что свидетельствует о значительном увеличении риска субклинической эндотелиальной дисфункции по сравнению с референсной

группой. При высоких значениях АДМА (>160 нг/мл) показатель OR возрастал до 114,8 (95% ДИ: 6,8–1935,0; $p<0,001$), что указывает на крайне высокую вероятность наличия выраженной эндотелиальной дисфункции (2-таблица).

2-таблица

Отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (ДИ) для различных уровней АДМА как факторов риска выраженной эндотелиальной дисфункции

Уровень АДМА	Концентрация АДМА, нг/мл	OR	95% ДИ	p
Норма (референсная категория)	≤ 120	1,0	-	-
Умеренно повышенный уровень (субклиническая ЭД)	121–160	8,6	1,8–41,2	$<0,01^*$
Высокий уровень (выраженная ЭД)	>160	114,8	6,8–1935,0	$<0,001^*$

**Примечание: различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.*

У пациентов основной группы средний уровень АДМА был в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе, и составил соответственно $374,1 \pm 21,0$ нг/мл и $112,5 \pm 8,0$ нг/мл ($p<0,001$). Установлено, что повышение уровня АДМА у пациентов достоверно связано с увеличением вероятности развития ЭД. В результате анализа распределения пациентов по категориям уровня АДМА выявлено, что профиль эндотелиального риска в исследуемых группах абсолютно различен (3-таблица).

3-таблица

Распределение пациентов по уровням АДМА

Показатель	Пациенты, n=149	Контрольная группа, n=20	p
Средний уровень АДМА, нг/мл ($M \pm m$)	$374,1 \pm 21,0$	$112,5 \pm 8,0$	$<0,001$
Норма (низкий эндотелиальный риск)	20 (13,4%)	18 (90,0%)	$<0,001$
Умеренно повышенный уровень (субклиническая ЭД)	19 (12,8%)	2 (10,0%)	$>0,05$
Высокий уровень (явная ЭД)	110 (73,8%)	0 (0,0%)	$<0,001$

**Примечание: различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.*

Умеренно повышенный уровень АДМА, соответствующий субклинической эндотелиальной дисфункции, был выявлен у 19 пациентов основной группы (12,8%) и у 2 пациентов контрольной группы (10,0%); статистически значимых различий между группами по данному показателю не установлено ($p>0,05$). Это свидетельствует о том, что даже у отдельных практически здоровых лиц могут наблюдаться начальные нарушения эндотелиальной функции. В целом полученные данные указывают на выраженное смещение распределения концентрации АДМА у пациентов с

ИБС в сторону высоких значений и преобладание лиц, относящихся к группе высокого эндотелиального риска.

Второй подраздел посвящён изучению уровня АДМА в зависимости от наличия и степени выраженности факторов риска ИБС. Анализ проводился с учётом как немодифицируемых (возраст, пол, семейный анамнез), так и модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, ожирение, курение).

Анализ факторов риска ИБС выявил ряд статистически значимых различий, отражающих особенности клинико-метаболического профиля пациентов основной группы. Среди немодифицируемых факторов риска установлены статистически значимые различия по среднему возрасту пациентов (в основной группе - $58,14 \pm 0,82$ года, в группе сравнения - $57,95 \pm 0,80$ года; $p=0,005$). Анализ гендерной структуры показал, что в группе сравнения доля мужчин была достоверно выше по сравнению с основной группой ($\chi^2=3,33$; $p=0,005$). Частота неблагоприятного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям существенно не различалась между группами ($\chi^2=0,38$; $p=0,538$), что свидетельствует о сопоставимом влиянии наследственного фактора.

4-таблица

Распределение факторов риска в зависимости от уровней АДМА

Группы	Факторы риска	≤ 120 (n=0)	121–160 (n=5)	>160 (n=67)
Основная группа (ИБС+МАЗБП)	Артериальная гипертензия, n (%)	–	3 (60,00)	50 (74,63)
	Ожирение, n (%)	–	4 (80,00)	44 (65,67)
	СД2, n (%)	–	2 (40,00)	30 (44,78)
	Дислипидемия, n (%)	–	4 (80,00)	54 (80,60)
	Курение, n (%)	–	2 (40,00)	15 (22,39)
	≥ 3 факторов риска, n (%)	–	4 (80,00)	43 (64,18)
Группа сравнения (ИБС)	Факторы риска	≤ 120 (n=19)	121–160 (n=15)	>160 (n=43)
	Артериальная гипертензия, n (%)	6 (31,58)	7 (46,67)	21 (48,84)
	Ожирение, n (%)	7 (36,84)	9 (60,00)	17 (39,53)
	СД2, n (%)	5 (26,32)	5 (33,33)	15 (34,88)
	Дислипидемия, n (%)	13 (68,42)	8 (53,33)	30 (69,77)
	Курение, n (%)	4 (21,05)	1 (6,67)	18 (41,86)
	≥ 3 факторов риска, n (%)	5 (26,32)	6 (40,00)	21 (48,84)

При оценке модифицируемых факторов риска выявлены выраженные различия между группами. Артериальная гипертензия значительно чаще регистрировалась у пациентов основной группы по сравнению с больными с изолированной ИБС (73,61% против 44,16%; $\chi^2=13,29$; $p<0,001$), что подтверждает её вклад в формирование неблагоприятного клинического профиля. Аналогичная тенденция отмечена в отношении атерогенной

дислипидемии, распространённость которой была достоверно выше в основной группе (80,56% против 66,23%; $\chi^2=3,89$; $p=0,04$).

Частота СД 2 типа была высокой в обеих группах и не имела статистически значимых различий (40,28% и 36,36%), что подчёркивает важную роль нарушений углеводного обмена в патогенезе ИБС независимо от наличия МАЖБП. Курение чаще наблюдалось у пациентов с изолированной ИБС (9,09% против 1,39%), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,064$). Ожирение являлось одним из ключевых факторов, дифференцирующих группы: в основной группе оно встречалось достоверно чаще (66,67% против 42,86%; $\chi^2=8,50$; $p=0,0035$), что подтверждает ведущую роль метаболических нарушений в формировании клинического фенотипа данной категории пациентов.

Интегральная оценка сердечно-сосудистого риска показала, что среднее количество факторов риска ИБС на одного пациента было достоверно выше в основной группе по сравнению с группой сравнения ($2,63\pm0,11$ против $1,99\pm0,12$; $p<0,001$). Это свидетельствует о более выраженной кластеризации модифицируемых факторов риска у пациентов с сочетанием ИБС и МАЖБП, что создаёт неблагоприятные условия для развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклеротического процесса.

Анализ уровня АДМА в зависимости от наличия факторов риска показал, что степень выраженности эндотелиальной дисфункции в первую очередь определяется сосудистыми и липидными компонентами. (4-таблица) У пациентов с артериальной гипертензией уровень АДМА был достоверно выше по сравнению с лицами без данного фактора ($423,7\pm29,0$ нг/мл против $311,9\pm29,5$ нг/мл; $p=0,006$). Аналогичная закономерность выявлена при наличии атерогенной дислипидемии, сопровождавшейся статистически значимым повышением уровня АДМА ($408,2\pm24,6$ нг/мл против $294,2\pm40,5$ нг/мл; $p=0,010$). В то же время наличие ожирения, сахарного диабета 2 типа и курения не было связано с достоверными изменениями уровня АДМА (во всех сравнениях $p>0,05$).

Анализ распределения факторов риска ИБС в зависимости от уровня АДМА показал, что у пациентов основной группы отмечается смещение показателей в сторону более высоких значений. По мере увеличения уровня АДМА (особенно >160 нг/мл) в основной группе наблюдалась наибольшая распространённость артериальной гипертензии, ожирения и сочетания ≥ 3 факторов риска (Рис. 1). В группе пациентов с изолированной ИБС аналогичные изменения были выражены значительно слабее.

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа установлено, что повышение уровня АДМА более 160 нг/мл независимо ассоциировано с наличием артериальной гипертензии (OR=2,41; 95% ДИ 1,18–4,92; $p=0,016$), дислипидемии (OR=2,03; 95% ДИ 1,01–4,09; $p=0,047$), а также сочетания ИБС и МАЖБП (OR=2,87; 95% ДИ 1,39–5,93; $p=0,004$).

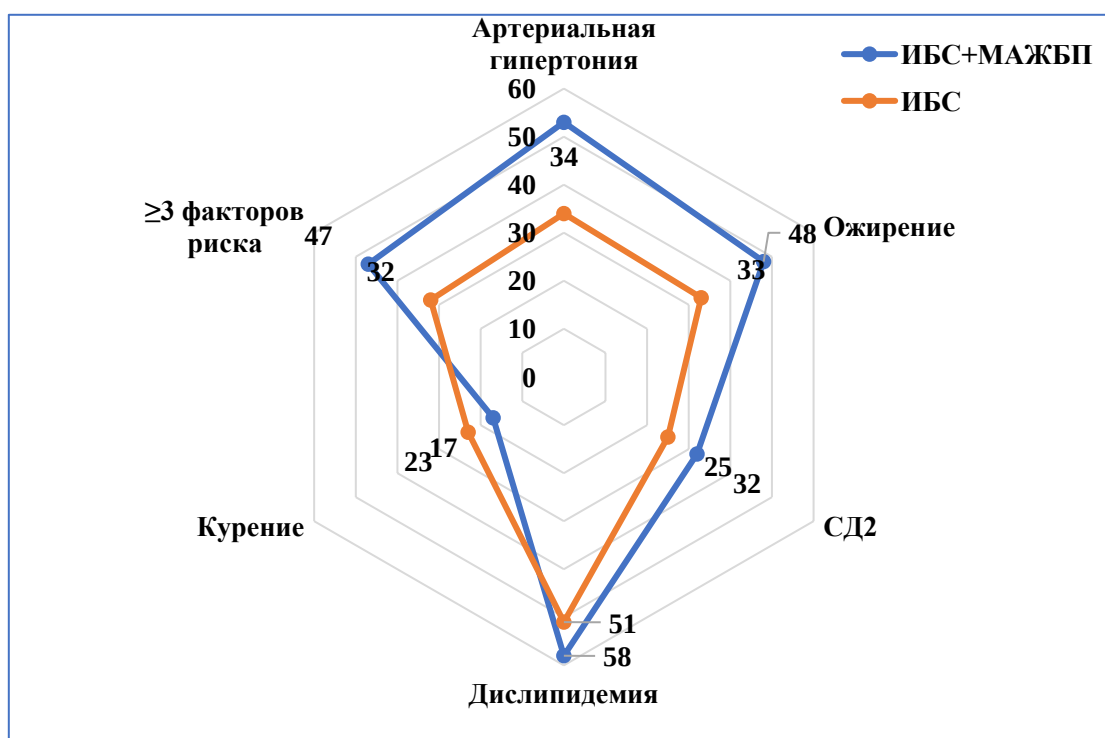


Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты встречаемости факторов риска ИБС в группах

Проведённый анализ показал, что уровень АДМА у пациентов с ИБС тесно связан с наличием традиционных сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, а также степенью их выраженности. Наиболее высокие значения АДМА наблюдались у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения, а также при увеличении общего числа факторов риска, что отражает усиление эндотелиальной дисфункции. Пациенты с сочетанием ИБС и метаболически ассоциированной жировой болезни печени характеризовались более неблагоприятным сосудисто-метаболическим фенотипом и смещением уровня АДМА в зону высоких значений, что обосновывает целесообразность использования данного показателя в качестве интегрального биомаркера для последующей прогностической оценки.

Третий подраздел озаглавлен «Определение частоты встречаемости метаболической дисфункции в зависимости от уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов». Результаты анализа показали, что структура метаболической дисфункции у пациентов с ИБС характеризуется высокой распространённостью компонентов метаболического синдрома. Абдоминальное ожирение выявлено в 71,8% случаев и выступало в качестве ведущего компонента ($p < 0,001$). Также с высокой частотой регистрировались низкий уровень липопротеидов высокой плотности (61,7%), артериальная гипертензия (58,4%), гипергликемия (38,3%) и гипертриглицеридемия (33,6%). Метаболический синдром (наличие ≥ 3 критериев) диагностирован у 62,4% пациентов, что подтверждает формирование неблагоприятного кардиометаболического фона на фоне ИБС.

Антропометрический анализ показал, что у пациентов с сочетанием ИБС и МАЖБП показатели массы тела и индекса массы тела были достоверно выше ($p < 0,05$) (5-таблица).

5-таблица

Антропометрические характеристики и показатели ожирения у пациентов с ИБС в исследуемых группах

Параметр		Основная группа (ИБС+МАЗБП), n=72	Группа сравнения (ИБС), n=77	p
Масса тела, кг		90,6±2,18*	79,97±1,0	<0,05
Рост, см		164,46±0,86***	166,09±0,7	<0,001
ИМТ, кг/м ²		33,6±0,85*	28,99±0,32	<0,05
Степень ожирения	Избыточная масса тела (25–29,9)	24 (33,33%)	44 (57,14%)	$\chi^2=$ 38,364; p = 0,001
	I степени (30– 34,9)	24 (33,33%)	32 (41,56%)	
	II степени (35– 39,9)	15 (20,83%)	1 (1,30%)	
	III степени (≥40)	9 (12,5%)	0 (0%)	
ОТ, см		89,58±0,51	88,45±0,6	0,054
ОБ, см		97,41±0,55	96,65±0,62	
ОТ/ОБ		0,92±0,00	0,92±0,00	-
Абдоминальное ожирение, n (%)		57 (79,17%)	50 (64,94%)	0,054

*Примечание: различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При анализе показателей инсулинорезистентности по TyG индексу выявлено преобладание группы высокого риска. Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную положительную связь между уровнем АДМА и индексом массы тела ($r=0,42$), окружностью талии ($r=0,39$), TyG индексом ($r=0,47$), а также соотношением ТГ/ЛПВП ($r=0,44$) ($p < 0,001$).

В анализе показателей инсулинорезистентности установлено, что в обеих группах пациентов преобладал высокий риск по индексу TyG ($>8,8$), составивший 54,17% в основной группе и 55,84% в группе сравнения, при статистически значимой внутригрупповой неоднородности распределения ($p < 0,001$). Доля пациентов с умеренным риском (TyG 8,3–8,8) составила 30,56% и 37,66% соответственно, тогда как низкий риск встречался реже (15,28% и 6,49%). Анализ индекса ТГ/ЛПВП показал преобладание низкого метаболического риска в обеих группах (62,5% и 67,53%), однако в основной группе отмечено наличие пациентов с высоким метаболическим риском (8,33%) и выраженной вероятностью инсулинорезистентности (4,17%), тогда как в группе сравнения данные категории либо отсутствовали, либо имели иное распределение. Внутригрупповые различия по ТГ/ЛПВП также были статистически значимыми ($p < 0,001$), что отражает выраженную неоднородность метаболического профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца. (6-таблица)

6-таблица

Распределение пациентов по категориям индекса TyG и метаболических индексов (риск инсулинорезистентности)

Параметр	Группы исследования			
	Основная группа (ИБС+МАЖБП), n=72		Группа сравнения (ИБС), n=77	
	abs	М%	abs	М%
Категория TyG				
< 8,3 (низкий риск)	11	15,28%	5	6,49%
8,3–8,8 (умеренный риск)	22	30,56%	29	37,66%
> 8,8 (высокий риск)	39	54,17%	43	55,84%
p	$\chi^2=16,583$; p=0,001		$\chi^2=28,779$; p=0,001*	
ТГ/ЛПВП				
<1,7 Низкий метаболический риск	45	62,5%	52	67,53%
1,7–2,5 Умеренный риск	18	25%	16	20,78%
>2,5 Высокий метаболический риск	6	8,33%	0	0%
≥3,0 Высокая вероятность инсулинорезистентности	3	4,17%	9	11,69%
p	$\chi^2=61,000$; p=0,001		$\chi^2=41,481$; p=0,001*	

*Примечание: различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

По результатам ROC-анализа установлено, что индексы TyG (AUC=0,76) и соотношение ТГ/ЛПВП (AUC=0,73) обладают хорошей диагностической ценностью в выявлении повышенного уровня АДМА.

7-таблица

Результаты ROC-анализа по категориям индексов TyG и ТГ/ЛПВП

Показатель	AUC	95% ДИ	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
TyG	0,76	0,69–0,83	$\geq 8,6$	74,0	70,5	<0,001
ТГ/ЛПВП	0,73	0,65–0,81	$\geq 2,3$	71,8	66,7	<0,001

*Примечание: различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

В четвёртом подразделе изучена прогностическая значимость уровня АДМА в развитии висцеральной патологии печени - МАЖБП у пациентов с ИБС. Результаты анализа показали, что повышение уровня АДМА связано с ожирением, инсулинорезистентностью и атерогенной дислипидемией, формируя патогенетическую основу развития МАЖБП. По данным ультразвукового исследования установлено достоверное увеличение размеров печени и изменение гемодинамических показателей в основной группе ($p<0,05$ –0,001). Стеатоз печени выявлен в 51,7% случаев, тогда как

диагноз МАЖБП установлен у 48,3% пациентов. При ультразвуковом исследовании установлено достоверно более высокие показатели размеров печени и гемодинамических параметров в основной группе ($p<0,05-0,001$). Стеатоз печени был зафиксирован в 51,7% случаев, а диагноз МАЖБП был установлен у 48,3% пациентов.

Анализ биохимических маркеров цитолиза продемонстрировал, что в основной группе (ИБС+МАЖБП) уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) были выше по сравнению с группой сравнения. В основной группе уровень АЛТ составил $34,75\pm 6,28$ Ед/л против $24,96\pm 1,78$ Ед/л в группе сравнения, тогда как уровень АСТ составил соответственно $25,14\pm 5,44$ и $19,36\pm 1,15$ Ед/л.

Результаты анализа по индексу FIB-4 показали тенденцию к нарастанию формирования фиброза печени при ИБС, протекающей в сочетании с МАЖБП. (Рис. 2)

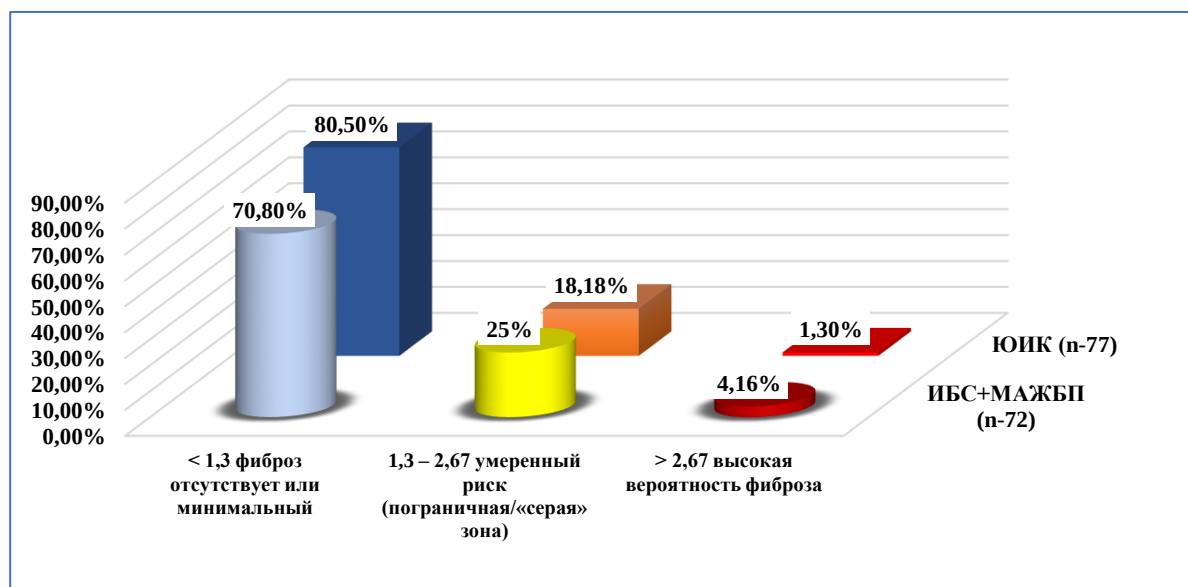


Рисунок 2. Сравнительный анализ пациентов по индексу FIB-4 в группах.

Уровень АДМА у пациентов с сочетанием ИБС и МАЖБП был достоверно выше по сравнению с пациентами без МАЖБП ($508,9\pm 31,1$ нг/мл против $248,1\pm 19,8$ нг/мл; $p<0,001$), при этом отмечено преобладание тяжелой эндотелиальной дисфункции. Высокий уровень АДМА (>160 нг/мл) регистрировался в 93,1% случаев в основной группе. Анализ риска показал, что наличие МАЖБП увеличивает вероятность повышения уровня АДМА в 8,5 раза ($p<0,001$). (Рис. 3) Анализ риска показал, что наличие МАЖБП увеличивает вероятность повышения уровня АДМА в 8,5 раза ($p<0,001$). По результатам ROC-анализа установлено, что АДМА обладает высокой диагностической значимостью ($AUC=0,81$), при этом пороговое значение >160 нг/мл характеризуется высокой чувствительностью (93,1%) (4-рисунок).

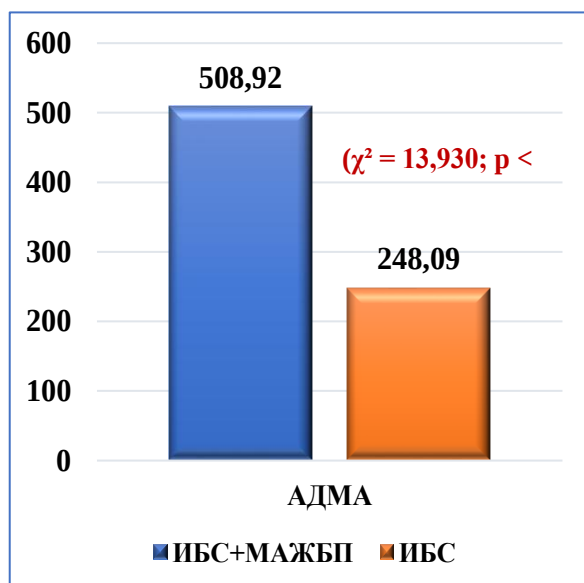


Рисунок 3. Средние значения уровня АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия МАЗБП.

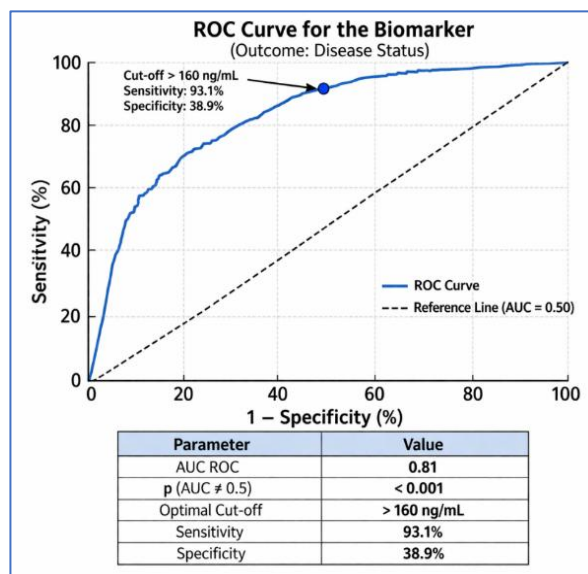


Рисунок 4. ROC-кривая уровня АДМА для выявления МАЗБП у пациентов с ИБС.

Глава IV посвящена клинко-диагностическому и стратификационному значению АДМА при ишемической болезни сердца. **Первый её подраздел посвящён** изучению взаимосвязи уровня АДМА со структурными изменениями сосудов. Результаты анализа показали высокую распространённость признаков субклинического атеросклероза: утолщение комплекса интима–медиа (КИМ $\geq 0,9$ мм) выявлено у 50,3% пациентов, а атеросклеротические бляшки зарегистрированы в 16,8% случаев. Среднее значение КИМ составило $1,10 \pm 0,02$ мм.

У пациентов с сочетанием ИБС и МАЗБП утолщение КИМ встречалось достоверно чаще по сравнению с пациентами без МАЗБП (62,5% против 38,96%; $p=0,004$), что указывает на более высокую частоту субклинического атеросклероза в данной группе (8-таблица).

8-таблица

Показатели эндотелиальной функции и субклинического атеросклероза у пациентов с ИБС ($M \pm m$)

Параметр	Группы исследования				χ^2	p
	Основная группа (ИБС+МАЗБП), n=72		Группа сравнения (ИБС), n=77			
	М%		М%			
Толщина комплекса интима–медиа, мм	1,15±0,04		1,0±0,03			
Утолщение комплекса интима–медиа, %	45	62,5	30	38,96	8,247	0,004*
Атеросклеротические бляшки, %	15	20,83	10	12,99	1,641	0,02*

*Примечание: различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Доказано, что уровень АДМА прямо коррелирует со степенью повреждения сосудистой стенки. У пациентов с утолщением комплекса интима–медиа $\geq 0,9$ мм уровень АДМА составил $470,9 \pm 26,5$ нг/мл, что в 4,2 раза выше по сравнению с нормальными значениями. (9-таблица)

9-таблица

Уровень АДМА в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции и структурных изменений сосудистой стенки

Параметр		АДМА, нг/мл ($M \pm m$)
ИМК	$\geq 0,9$ мм	$470,89 \pm 26,52^*$
	$< 0,9$ мм	$276,06 \pm 28,64$
Атеросклеротические бляшки	Есть	$538,69 \pm 51,46^*$
	Нет	$340,95 \pm 21,95$

*Примечание: различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнем АДМА и толщиной комплекса интима–медиа ($r=0,62$), наличием утолщения комплекса интима–медиа ($r=0,58$), а также атеросклеротическими бляшками ($r=0,49$) ($p < 0,001$). ROC-анализ показал, что уровень АДМА обладает умеренной диагностической значимостью в выявлении субклинического атеросклероза ($AUC \approx 0,71–0,72$). При оценке диагностической ценности АДМА в выявлении атеросклеротических бляшек ROC-анализ продемонстрировал значение $AUC=0,711$, что соответствует средней прогностической точности.

Во втором подразделе IV главы изучена диагностическая и стратификационная значимость уровня асимметричного диметиларгинина в выявлении метаболической, эндотелиальной и гепатогенной дисфункции. Результаты анализа показали, что с увеличением уровня АДМА наблюдается достоверное повышение частоты признаков субклинического атеросклероза, в частности утолщения комплекса интима–медиа (КИМ $\geq 0,9$ мм) ($p=0,001$).

10-таблица

Уровень АДМА в зависимости от наличия метаболической, эндотелиальной и гепатогенной дисфункции у пациентов с ИБС

Критерии		АДМА, нг/мл
Инсулинорезистентность (НОМА-IR $\geq 2,5$)	Да	$415,86 \pm 47,15^*$
	Нет	$363,61 \pm 23,49$
Высокий метаболический риск (TyG $> 8,8$)	Да	$377,24 \pm 21,87^{**}$
	Нет	$348,26 \pm 74,66$
МАЗБП	Да	$417,95 \pm 26,61^{***}$
	Нет	$301,35 \pm 32,31$

Примечание: * - различия средних значений статистически значимы по сравнению с группой «Нет» (** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; * - $p < 0,001$).

Установлено, что наличие метаболически ассоциированной жировой болезни печени достоверно чаще встречалось в группе пациентов с высоким

тертилем АДМА ($p < 0,001$). Анализ диагностической значимости показал, что повышенный уровень АДМА (>160 нг/мл) является одним из наиболее значимых прогностических маркеров развития неблагоприятных кардиометаболических фенотипов ($RR=12,2$; чувствительность - 89,2%; специфичность - 81,1%).

11-таблица

Диагностическая оценка уровня АДМА в сыворотке крови

Параметр	АДМА < 120 нг/мл	АДМА 121–160 нг/мл	АДМА > 160 нг/мл
К_{асс} (коэффициент корреляции)	0,61, $p < 0,01$	0,69, $p < 0,01$	0,96, $p < 0,001$
χ^2 (Пирсон)	5,28, $p < 0,05$	5,52, $p < 0,05$	28,1, $p < 0,001$
RR (относительный риск)	3,0	4,8	12,2*
Se (%) (чувствительность)	62,3	73,5	89,2
Sp (%) (специфичность)	72,1	62,3	81,1

По результатам многофакторного регрессионного анализа установлено, что АДМА (>121 нг/мл) обладает наибольшей значимостью как независимый предиктор ($OR=5,3$; $p < 0,001$) и представляет собой фактор, объединяющий метаболические, эндотелиальные и гепатогенные нарушения в единую патогенетическую цепь.

В 12-таблице представлена модель стратификационного подхода к ведению пациентов с ишемической болезнью сердца на основе уровня АДМА. Путём градации уровня АДМА выделены три клинико-прогностические категории риска, соответствующие нарастанию выраженности эндотелиальных, метаболических и гепатогенных нарушений. В зависимости от принадлежности к той или иной категории определяется необходимый объём диагностических мероприятий.

12-таблица

Стратификационная характеристика рисков (интегративная модель)

Уровень АДМА	Эндотелиальная дисфункция	Метаболическая дисфункция	Гепатогенная дисфункция (МАЗБП)	Клиническая интерпретация
≤ 120 нг/мл	Сохранена	Низкая вероятность МС	Отсутствие/минимальный стеатоз	Благоприятный кардиометаболический профиль
121–160 нг/мл	Субклиническая ЭД	Умеренный риск МС	Начальный стеатоз (S1)	Ранняя системная дисфункция
>160 нг/мл	Выраженная ЭД	Высокая частота МС	МАЗБП (S2–S3), $\pm$ фиброз	Высокий интегральный кардиометаболический риск

На основе разработанной логистической модели (коэффициент К) обеспечена возможность стратификации пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Кроме того, на базе данной модели создан онлайн-калькулятор CardioMet Score, доступный по адресу <https://cardiomet.medgpt.uz/>, который позволяет осуществлять быструю и точную оценку риска в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Установлено, что уровень АДМА у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы ($374,1 \pm 21,0$ нг/мл против $112,5 \pm 8,0$ нг/мл; $p < 0,001$). Высокие значения АДМА (>160 нг/мл), соответствующие выраженной эндотелиальной дисфункции, выявлены у 73,8% пациентов с ИБС, тогда как нормальные значения отмечены лишь у 13,4% обследованных.

2. Выявлено, что наличие факторов риска ИБС достоверно ассоциировано с повышением уровня АДМА: при наличии одного фактора риска средний уровень АДМА составил $298,4 \pm 18,6$ нг/мл, при двух - увеличивался до $346,7 \pm 19,8$ нг/мл, а при наличии трёх и более факторов риска - до $412,9 \pm 22,4$ нг/мл ($p < 0,001$). Кроме того, установлена достоверная положительная корреляция уровня АДМА с ожирением ($r=0,42$), индексом TyG ($r=0,51$), соотношением ТГ/ЛПВП ($r=0,46$) и уровнем артериального давления ($r=0,39$), что подтверждает роль АДМА как интегрального маркера эндотелиальной дисфункции, отражающего кардиометаболическую нагрузку.

3. Установлено, что частота метаболической дисфункции и метаболического синдрома возрастает по мере увеличения уровня АДМА. Метаболический синдром выявлен у 69,1% пациентов с высоким уровнем АДМА, у 57,9% - при умеренном повышении и лишь у 30,0% - при нормальных значениях (χ^2 , $p < 0,001$). Высокий уровень АДМА увеличивает вероятность наличия метаболического синдрома почти в 4 раза ($OR=3,9$; 95% доверительный интервал 1,8–8,5), что подтверждает его тесную связь с метаболической дисфункцией.

4. Доказано, что уровень АДМА обладает высокой прогностической значимостью в отношении МАЖБП. У пациентов с сочетанием ИБС и МАЖБП высокий уровень АДМА выявлен в 93,1% случаев, что достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов без поражения печени (61,0%; $p < 0,001$). Наличие МАЖБП увеличивает вероятность высокого уровня АДМА более чем в 7 раз ($OR=7,6$; 95% доверительный интервал 2,8–20,5). ROC-анализ подтвердил диагностическую значимость АДМА в выявлении МАЖБП ($AUC=0,74$).

5. У больных с ИБС с высокой частотой выявлены структурные изменения сосудистой стенки (утолщение КИМ - 50,3%, атеросклеротические бляшки - 16,8%); у пациентов с толщиной КИМ $\geq 0,9$ мм уровень АДМА составил $470,89 \pm 26,52$ нг/мл, что в 4,2 раза превышает нормальные показатели, а также была установлена достоверная положительная корреляция между уровнем АДМА и толщиной КИМ ($r=0,62$), а также наличием атеросклеротических бляшек ($r=0,49$) ($p < 0,001$).

6. Была оценена диагностическая и стратификационная значимость уровня АДМА в выявлении метаболической, эндотелиальной и гепатогенной дисфункции. На основании полученных результатов была разработана модель (CARDIOMET-ADMA). Модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность: чувствительность - 90,3%, специфичность - 91,7%, точность - 93,0%, что обосновывает возможность её применения для персонализации тактики оценки индивидуального риска.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 FOR THE
AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF CARDIOLOGY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

MAHKAMOVA MUNISAKHON MAJIDOVNA

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ASYMMETRIC
DIMETHYLARGININE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART
DISEASE AND METABOLIC DYSFUNCTION**

14.00.06 - Cardiology

**DISSERTATION ABSTRACT
DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2026

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation has been registered with the Higher Attestation Commission under the Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan under number B2024.2.PhD/Tib4510.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (rezume)) languages on the website Scientific Council at www.cardiocenter.uz and on the website of «ZiyoNet» www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Nurillayeva Nargiza Mukhtarkhanovna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Kurbonov Abdukodir Kenjaevich
Doctor of medical sciences

Zakirova Feruza Akiljanovna
Doctor of medical sciences

Leading organization:

Center for the development of professional qualifications of medical workers

The defense of the dissertation will take place on «23» July 2026 at 13⁰⁰ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.09.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Address: 100052, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, 4 Osiyo Street. Tel./Fax: (99871) 237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information and Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (registered under № 79). Address: 100052, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, 4 Osiyo Street. Tel./Fax: (99871) 237-31-57.

Abstract of the dissertation was distributed on «9» July 2026.
(Registry record № «105» dated «9» July 2026).



R.D. Kurbanov

Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, academician

G.U. Mullabaeva

Scientific Secretary of Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

Kh.G. Fozilov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for Award of the degree of Doctor of Science Doctor of Medicine

INTRODUCTION (abstract of dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD))

Relevance and demand for the dissertation topic. According to the World Health Organization (WHO), “...cardiovascular diseases (CVD) consistently rank first among the causes of death in the world.” According to statistics, more than 19 million people died from cardiovascular diseases in 2022. Approximately 9–10 million deaths occur annually due to coronary heart disease (CHD), accounting for approximately 13–16% of all fatalities.

Coronary heart disease, combined with metabolic dysfunction, acquires special clinical and social significance; this condition includes insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and chronic inflammation. It significantly aggravates the course of the disease, contributes to the development of atherosclerosis, reduces the effectiveness of standard therapy, and worsens the prognosis.

One of the key links in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease is endothelial dysfunction (ED). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitrogen oxide synthesis inhibitor that is currently recognized as an informative marker of ED and cardiovascular risk (CCR).

Globally, a number of studies have been conducted based on clinical and epidemiological data confirming a close correlation between coronary heart disease and metabolic disorders. Metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, and insulin resistance are considered potent risk factors for coronary artery disease and are simultaneously frequent comorbidities in cardiological patients. The accumulated data indicate that the increasing prevalence of obesity and diabetes directly affects the increase in the incidence of coronary heart disease and other cardiovascular diseases. This justifies the need to study the pathogenetic relationships between metabolic disorders and coronary artery disease.

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is a widespread condition closely linked to cardiometabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). It has been proven that the presence of MASLD significantly increases the risk of cardiovascular complications. Specifically, the risk of developing coronary artery disease in patients with MASLD is approximately two times higher compared to individuals without fatty liver disease.

According to available data, ADMA can serve as an early marker of vascular wall damage in patients with coronary heart disease and fatty liver disease, and in terms of sensitivity, it can even outpace structural changes in the arteries. These facts indicate the presence of a pathophysiological relationship between metabolic changes in the liver, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases.

This dissertation research contributes, to a certain extent, to the implementation of the objectives outlined in the Decrees of the President of the Republic of Uzbekistan № UP-60 dated January 28, 2022, “On the Development Strategy of New Uzbekistan for 2022–2026,” and № UP-5590 dated December 7, 2018, “On Comprehensive Measures for the Fundamental Improvement of the Healthcare System of the Republic of Uzbekistan”; the Resolutions of the President of the Republic of Uzbekistan № PP-5124 dated May 25, 2021, “On Additional

Measures for the Comprehensive Development of the Healthcare Sector,” and №. PP-103 dated January 26, 2022, “On Measures for the Prevention and Improvement of the Quality of Treatment of Cardiovascular Diseases,” as well as other regulatory and legal documents adopted in this field.

Relevance of the research to the priority directions of science and technology development. This study was carried out in accordance with the priority direction for the development of science and technology of the Republic of Uzbekistan: VI. “Medicine and Pharmacology.”

Degree of study of the problem. In recent years, ADMA has been actively studied as a marker of endothelial dysfunction, especially in the context of cardiovascular diseases. Many studies have shown that an increase in ADMA levels is associated with atherosclerosis, stroke, myocardial infarction, and an increase in general cardiovascular mortality. A significant association has been established between ADMA levels and the severity of coronary artery disease, decreased ejection fraction, and the frequency of adverse clinical outcomes.

A range of data indicates elevated levels of ADMA in patients with MASLD, regardless of the presence of other metabolic disorders such as diabetes mellitus and obesity. It is assumed that ADMA reflects the degree of endothelial dysfunction and can serve as an early marker of systemic vascular changes in fatty liver disease. However, most research in this field is experimental or based on small samples, and the results obtained are often contradictory.

At the same time, the problem of the association of coronary artery disease (CAD) and MASLD from the perspective of ADMA's involvement in pathogenesis and its potential diagnostic significance has been studied extremely limitedly. Existing works are fragmentary in nature, primarily describing individual clinical cases or subgroups of patients, not always taking into account modern diagnostic criteria for MASLD (AASLD 2023, EASL 2021), and practically lacking an analysis of MASLD's impact on ADMA profile in patients with coronary artery disease. The insufficiency of data does not allow for reliable conclusions to be drawn regarding the diagnostic value of ADMA depending on the presence of MASLD in patients with coronary artery disease, which limits the use of this biomarker in clinical practice in patients with comorbid pathology.

Thus, despite the existence of a number of studies, the issue of the impact of MASLD on ADMA levels in patients with coronary artery disease remains open. The insufficient study of the problem, the lack of clear stratification approaches, and the lack of standardized comparative analyses determine the relevance and scientific validity of this study.

Connection of the dissertation research with the research plans of the higher educational institution. The dissertation work was carried out in accordance with the research plan of the Tashkent State Medical University on the topic "Modern Technologies for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Non-Infectious Diseases" (2025–2027).

The aim of the study is to evaluate the diagnostic significance of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary heart disease and to determine its role in risk stratification as a biomarker reflecting endothelial and metabolic disorders.

The objectives of the study are:

determination of the level and threshold values of asymmetric dimethylarginine in coronary heart disease;

determining the influence of coronary heart disease risk factors on the level of asymmetric dimethylarginine;

determining the frequency of occurrence of metabolic dysfunction criteria in patients with coronary heart disease and its relationship with the asymmetric dimethylarginine indicator;

determining the relationship between asymmetric dimethylarginine levels in coronary heart disease and the presence and severity of metabolically associated liver steatosis;

determining the relationship between asymmetric dimethylarginine levels and vascular-structural disorders in patients with coronary heart disease;

determining the diagnostic and stratification significance of asymmetric dimethylarginine levels in identifying metabolic, endothelial, and hepatogenic dysfunctions in patients with coronary heart disease;

The object of the study: 149 patients with a diagnosis of coronary heart disease of functional class 1-2 participated in the study, and the control group consisted of 20 practically healthy volunteers without signs of coronary heart disease.

The subject of the study was anamnestic data, clinical examination, laboratory and instrumental studies, as well as blood serum for biochemical studies.

Research methods. The study used clinical, biochemical, instrumental, and statistical analysis methods.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time in a local population, it has been reliably proven that ADMA is a highly informative integral biomarker of systemic endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease, the level of which is 3.3 times higher than in the control group;

the influence of coronary heart disease risk factors on ADMA levels was studied, and a significant correlation was established between it and metabolic risk factors (dyslipidemia, TyG index, TG/HDL ratio, body mass index);

for the first time, it has been shown that high levels of ADMA in patients with coronary heart disease are associated with an increased frequency of metabolic syndrome criteria, and the presence of metabolically associated liver steatosis is an independent prognostic factor associated with an increase in ADMA levels, substantiating its role in connection with hepatogenic dysfunction;

for the first time, a prognostic model and clinical-pathogenetic stratification have been determined, allowing for an integrative assessment of endothelial, metabolic, and hepatogenic disorders based on ADMA in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction.

The practical results of the study are as follows:

the expediency of using ADMA in clinical practice for the early detection of endothelial, metabolic, and hepatogenic dysfunction in patients with coronary heart disease has been scientifically substantiated.

a prognostic model with high diagnostic effectiveness was proposed to predict metabolic and hepatogenic disorders in coronary heart disease, which expanded the possibilities for risk stratification.

ADMA threshold values were developed, based on which patients could be differentiated by risk level, which increased the effectiveness of clinical decision-making.

The reliability of the research results is ensured by the correctness of the methodology, a sufficient volume of clinical material, the use of modern analysis methods, and the confirmation of the obtained data.

Scientific and practical significance. The understanding of ADMA's role as an integral biomarker in the pathogenesis of coronary heart disease and related metabolic disorders has been expanded. The practical significance lies in the development of risk stratification algorithms and personalized patient management.

Implementation of research results. Based on the minutes of the 5th meeting of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated March 28, 2026, and the conclusion № 05/28 on the implementation of research results into practice:

First scientific novelty: for the first time in a local population, it was reliably proven that ADMA is a highly informative integral biomarker of systemic endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease, and its level was 3.3 times higher than in the control group, which was included in the content of the methodological recommendations "Creation of a method for predicting cardiovascular complications in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction" approved by the protocol of the Tashkent State Medical University № 06-25/623-t dated June 26, 2025. This proposal was implemented in practice based on Order № 02/18 dated July 14, 2025, of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and Implementation Act № 45 dated July 8, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology. *Social effectiveness:* the implementation of research results into clinical practice allows for the early detection of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease, the stratification of high-risk groups, and the prevention of cardiovascular complications. This contributes to improving the quality of life and long-term prognosis of patients. *Economic efficiency:* The use of ADMA as a highly informative biomarker allows for early prediction of cardiovascular complications in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction, contributing to a reduction in the number of expensive invasive studies and repeated hospitalizations. As a result, the optimization of medical costs associated with diagnosis and treatment will be achieved. Early detection of endothelial dysfunction using ADMA

and timely application of preventive measures in high-risk patients allows for savings of an average of 500-800 thousand soums per patient per year.

Second scientific novelty: studying the influence of coronary heart disease risk factors on ADMA levels and identifying its significant correlation with metabolic risk factors (TG index, TG/HDL ratio, body mass index) was introduced into the content of the methodological recommendations “Creation of a method for predicting cardiovascular complications in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction” approved by the protocol of the Tashkent State Medical University № 06-25/623-t dated June 26, 2025. This proposal was implemented in practice based on Order № 02/18 dated July 14, 2025, of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and Implementation Act № 45 dated July 8, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology. Social effectiveness: identifying the relationship between ADMA and metabolic risk factors in patients with coronary heart disease allows for early stratification of high-risk groups, individualization of preventive measures, and a reduction in the risk of cardiovascular complications. This contributes to a reduction in disability and premature death rates among the population. *Economic efficiency:* assessing ADMA in relation to the TyG index, TG/HDL ratio, and body mass index allows for early prediction of the risk of heart disease complications. This contributes to reducing the need for additional expensive diagnostic studies, reducing the number of inpatient treatments, and optimizing healthcare system expenditures, as well as saving an average of 400-500 thousand soums per patient per year by reducing the need for additional diagnostic studies.

Third scientific novelty: for the first time, it was shown that high levels of ADMA in patients with coronary heart disease are associated with an increased frequency of metabolic syndrome criteria, and the presence of metabolic-associated liver steatosis is an independent prognostic factor associated with an increase in ADMA levels, which determines its role in connection with hepatogenic dysfunction, which is included in the content of the methodological recommendations “Creation of a method for predicting cardiovascular complications in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction” approved by protocol № 06-25/623-t of Tashkent State Medical University dated June 26, 2025. This proposal was implemented in practice based on Order № 02/18 dated July 14, 2025, of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and Implementation Act № 45 dated July 8, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology. Social effectiveness: Establishing the relationship between ADMA levels and the criteria for metabolic syndrome and metabolic-associated liver steatosis in patients with coronary heart disease allows for early identification of patients with comorbid pathology, individual risk assessment, and strengthening preventive measures. This contributes to a reduction in the development of cardiovascular complications and improves the quality of life and long-term prognosis of patients. *Economic efficiency:* identifying

metabolic-associated liver steatosis as an independent prognostic factor associated with increased ADMA levels allows for the early selection of high-risk groups in patients with coronary heart disease. As a result, optimization of medical costs will be achieved by preventing additional complications, reducing the number of repeated hospitalizations and expensive invasive examinations. By early identification of patients with metabolic-associated liver steatosis and high levels of ADMA, it is possible to achieve savings of an average of 1.0–1.2 million soums per year by reducing the risk of re-hospitalization and complications.

Fourth scientific novelty: for the first time, a prognostic model and clinical-pathogenetic stratification have been determined that allow for an integrative assessment of endothelial, metabolic, and hepatogenic disorders based on ADMA in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction, which is included in the content of the methodological recommendations “Creation of a method for predicting cardiovascular complications in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction” approved by the protocol of the Tashkent State Medical University № 06-25/623-t dated June 26, 2025. This proposal was implemented in practice based on Order № 02/18 dated July 14, 2025, of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation and Implementation Act № 45 dated July 8, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology. *Social effectiveness:* the developed prognostic model and clinical-pathogenetic stratification algorithm allow for a comprehensive assessment of endothelial, metabolic, and hepatogenic disorders in patients with coronary heart disease and metabolic dysfunction. This contributes to the early detection of high-risk groups, the individualization of preventive and diagnostic measures, and the reduction of cardiovascular complications. *Economic efficiency:* The implementation of the ADMA-based integrative stratification algorithm into clinical practice increases the efficiency of patient selection and prognosis, reducing the number of unnecessary diagnostic examinations and repeated hospitalizations. As a result of applying the prognostic model and clinical-pathogenetic stratification algorithm based on ADMA, it is possible to obtain an economic effect of an average of 1.5–1.8 million soums per patient per year by optimizing diagnosis and monitoring.

Approbation of the research results. The results of this study were discussed at 8 international and 1 national scientific-practical conferences.

Publication of research results. 15 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 7 articles in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations, including 5 in national and 2 in international scientific journals.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The total volume is 106 pages.

CONCLUSIONS

1. It was established that ADMA levels in patients with CHD were significantly higher compared to the control group (374.1 ± 21.0 ng/mL vs. 112.5 ± 8.0 ng/mL; $p < 0.001$). High ADMA values (>160 ng/mL), corresponding to pronounced endothelial dysfunction, were detected in 73.8% of CHD patients, whereas normal values were observed in only 13.4% of the examined subjects.

2. It was revealed that the presence of CHD risk factors is significantly associated with elevated ADMA levels: with one risk factor present, the mean ADMA level was 298.4 ± 18.6 ng/mL; with two risk factors, it increased to 346.7 ± 19.8 ng/mL; and with three or more risk factors, it rose to 412.9 ± 22.4 ng/mL ($p < 0.001$). In addition, a significant positive correlation was established between ADMA levels and obesity ($r = 0.42$), the TyG index ($r = 0.51$), the TG/HDL-C ratio ($r = 0.46$), and blood pressure levels ($r = 0.39$), confirming the role of ADMA as an integral marker of endothelial dysfunction reflecting cardiometabolic burden.

3. It was established that the frequency of metabolic dysfunction and metabolic syndrome increases with rising ADMA levels. Metabolic syndrome was identified in 69.1% of patients with high ADMA levels, in 57.9% with moderately elevated levels, and in only 30.0% with normal values (χ^2 , $p < 0.001$). A high ADMA level increases the likelihood of metabolic syndrome nearly 4-fold (OR=3.9; 95% confidence interval 1.8–8.5), confirming its close association with metabolic dysfunction.

4. It was proven that ADMA level has high prognostic significance for metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). In patients with a combination of CHD and MASLD, a high ADMA level was detected in 93.1% of cases, which is significantly higher than the corresponding rate in patients without liver involvement (61.0%; $p < 0.001$). The presence of MASLD increases the likelihood of a high ADMA level by more than 7-fold (OR=7.6; 95% confidence interval 2.8–20.5). ROC analysis confirmed the diagnostic significance of ADMA in detecting MASLD (AUC=0.74).

5. A high frequency of structural changes in the vascular wall was found in CHD patients (carotid intima-media thickness (IMT) thickening - 50.3%; atherosclerotic plaques - 16.8%); in patients with $IMT \geq 0.9$ mm, the ADMA level was 470.89 ± 26.52 ng/mL, which is 4.2 times higher than normal values. A significant positive correlation was also established between ADMA level and IMT ($r = 0.62$), as well as the presence of atherosclerotic plaques ($r = 0.49$) ($p < 0.001$).

6. The diagnostic and stratification significance of ADMA level in identifying metabolic, endothelial, and hepatogenic dysfunction was evaluated. Based on the results obtained, a model (CARDIOMET-ADMA) was developed and validated. The model demonstrated high diagnostic performance: sensitivity - 90.3%, specificity - 91.7%, accuracy - 93.0%, substantiating the feasibility of its application for personalizing individual risk assessment strategies.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Makhkamova M.M., Nurillayeva N.M. Asymmetric Dimethylarginine and Metabolic Dysregulation: Novel Insights into Links with Insulin Resistance and Atherogenic Dyslipidemia. American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2025; 15(9): 3178–3183. (14.00.00; №1) <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20251509.75.html>
2. Нуриллаева Н.М., Махкамова М.М., Срождинова Н.З. Роль метаболических нарушений в формировании уровня асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2025; 13(47): 13–20. (14.00.00; (25) (DOAJ/ISSN: 2311-1631.) DOI: 10.24412/2311-1623-2025-47-13-20 <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-metabolicheskikh-narusheniy-v-formirovanii-urovnya-asimmetrichnogo-dimetilarginina-u-patsientov-s-ishemicheskoy-boleznyu-serdtsa>
3. Махкамова М.М. Юрак ишемик касаллигининг эрта босқичида эндотелиал дисфункцияни баҳолашда аргинин ҳосилаларининг клиник-диагностик аҳамияти. Ўзбекистон тиббиёт журнали. 2025; №1: 236–244. (14.00.00; №8) <https://doi.org/10.64156/mju.8088>
4. Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М. Взаимосвязь метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени и ишемической болезни сердца: клинические аспекты коморбидности. Кардиология Узбекистана. 2024; 1(4): 221–227. (14.00.00; №10) <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00025>
5. Nurillayeva N.M., Srojidinova N.Z., Xafizova L.Sh., Makhkamova M.M. Early biomarkers of endothelial dysfunction: clinical implications for the diagnosis and management of cardiovascular disease. Cardiology of Uzbekistan. 2025; 2(3): 264–272. (14.00.00; №10) <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2025-2-57>
6. Makhkamova M.M. Coronary heart disease and metabolic syndrome: approaches to treatment. Toshkent Tibbiyot Akademiyasi “Yosh Olimlar Tibbiyot Jurnali”. 2024; 24–27. (14.00.00; ОАК раёсатининг 2023-йил 5-майдаги 337/6-сон қарори) <https://journals.tnmu.uz/index.php/yotj/issue/view/35/65>
7. Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М. Изучение частоты соответствия критериям метаболической дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующими нарушениями гематологического профиля. Журнал гуманитарных и естественных наук. 2024; 1(15): 166–168. (14.00.00; ОАК раёсатининг 337-сонли қарорида мувофиқ, Гувохнома №040226) <https://journals.tnmu.uz/gtfj/article/view/732>

II бўлим (II часть; II part)

8. Makhkamova M.M. ADMA: the pathogenetic factor of coronary heart disease // Российский национальный конгресс кардиологов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S: 246. (Приложение). – С. 113. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-8S>

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/280/showToc>

9. Makhkamova M.M., Nurillayeva N.M. Age and gender characteristics of coronary heart disease on the background of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. // Российский национальный конгресс кардиологов. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 8S: 247. (Приложение). – С. 113. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-8S>

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/issue/view/280/showToc>

10. Махкамова М.М. Оценка частоты метаболических нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца // XIX Национальный конгресс терапевтов. Терапия. – 2024. – Т. 10, № 8S. – С. 213. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.10.164-167>

11. Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. Российский национальный конгресс кардиологов 2025. СБОРНИК ТЕЗИСОВ. Российский кардиологический журнал. 2025;30(8S):1-400.: 694. – С. 289. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-8S> Российский национальный конгресс кардиологов 2025. СБОРНИК ТЕЗИСОВ | Редакционная | Российский кардиологический журнал

12. Махкамова М.М. Асимметричный диметиларгинин как регулятор сосудистой дисфункции при сочетании ишемической болезни сердца и метаболических нарушений. Российский национальный конгресс кардиологов 2025. СБОРНИК ТЕЗИСОВ. Российский кардиологический журнал. 2025;30(8S):1-400.: 679. – С. 282. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-8S> Российский национальный конгресс кардиологов 2025. СБОРНИК ТЕЗИСОВ | Редакционная | Российский кардиологический журнал

13. Махкамова М.М. Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина и воспалительных маркеров при ишемической болезни сердца: клиническое значение. XIII Евразийский конгресс кардиологов. 2025. – С. 8. https://cardio-eur.asia/media/files/conferences/14_15_may_2025/thesis.pdf

14. Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М. Связь уровня асимметричного диметиларгинина с клинико-метаболическими характеристиками у пациентов с ИБС и МАЖБП. XIII Евразийский конгресс кардиологов. 2025. – С. 49. https://cardio-eur.asia/media/files/conferences/14_15_may_2025/thesis.pdf

15. Махкамова М.М., Нуриллаева Н.М. Влияние ингибиторов НГЛТ2 на уровень асимметричного диметиларгинина у пациентов с кардиометаболическим синдромом. Форум терапевтов ПФО (сборник тезисов) Терапия. 2025; 11(2S): 1-217. – С. 114.
<https://lib.medvestnik.ru/articles/VLIYaNIE-INGIBITOROV-NGLT2-NA-UROVEN-ASIMMETRIChNOGO-DIMETILARGININA-U-PACIENTOV-S-KARDIOMETABOLICHESKIM-SINDROMOM.html>

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар
ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 07.07.2026 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4. Адади 100. Буюртма № 289

“Фан ва таълим полиграф” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.