

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

НАСИРОВА ЗАРИНА АКБАРОВНА

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИК ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ НАЗАРГА ОЛГАН
ҲОЛДА НОСТАБИЛ СТЕНОКАРДИЯ БИЛАН ОҒРИГАН
БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ МОСЛАШТИРИЛГАН ЁНДАШУВИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Насирова Зарина Акбаровна

Этиопатогенетик хавф омилларини назарга олган ҳолда ностабил
стенокардия билан оғриган беморларни даволашнинг мослаштирилган
ёндашуви 3

Насырова Зарина Акбаровна

Персонализицияланган подход к лечению больных с нестабильной
стенокардией в зависимости от этиопатогенетических факторов риска 21

Nasyrova Zarina Akbarovna

Personalized approach to the treatment of patients with unstable angina
pectoris depending on etiopathogenetic risk factors 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

НАСИРОВА ЗАРИНА АКБАРОВНА

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИК ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ НАЗАРГА ОЛГАН
ҲОЛДА НОСТАБИЛ СТЕНОКАРДИЯ БИЛАН ОҒРИГАН
БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШНИНГ МОСЛАШТИРИЛГАН ЁНДАШУВИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ-2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида №B2019.4.PhD/Tib1041 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институти, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Ташкенбаева Элеонора Негматовна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Срождинова Нигора Зайнутдиновна тиббиёт фанлари доктори Абдуллаев Акбар Хатамович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Тошкент Тиббиёт Академияси

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс: (+99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс: (+99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

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

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

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

А.Б.Шек
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ностабил стенокардия кардиологиянинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда ва ўткир коронар етишмовчилик ҳолатларининг 75-80% ни ташкил қилади. Турли тадқиқотларнинг маълумотлари шуни таъкидлайдики, кекса ёш гуруҳлари аҳолиси орасида депрессиянинг тарқалиши 9% дан 30% ни ташкил этади¹. Хусусан, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморлар орасида депрессия аҳолига қараганда тез-тез учрайди, бу турли манбаларга кўра 18-65% ни ташкил этади². Турли тадқиқотлар кайфият бузилишининг келиб чиқиши бир неча муҳим хавф омиллар билан боғлиқлигини таъкидлайди, улардан энг асосийларидан бири бу симптомли ва симптомсиз гиперурикемия бўлиб, дунё аҳолисининг тахминан 3-38% ида учраши аниқланган³.

Жаҳонда сўнгги йилларда юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда юрак-қон томир касаллигидан келиб чиқадиган асоратлар ва ўлим хавфи ошишининг олдини олиш чора-тадбирлари самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ЮИК ташвиш депрессив синдром ҳамда симптомсиз гиперурикемия бўлган беморларда генетик верификация ёрдамида эрта аниқлаш усулларини оптималлаштириш, касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади. Бунга ташвиш депрессив синдром ҳамда гиперурикемия бўлган беморларда IL-1 T/C 511 ва IL-10 819C/T генларнинг полиморфизмини баҳолашга асосланиб юрак қон томир асоратлари ривожланишини башоратлаш, қўлланилган патогенетик даволашни персонифицирлаштириш ва оптималлаштириш ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистонда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш⁴, шу жумладан эрта ташхис қўйиш усулларини такомиллаштириш ва юрак қон томир касалликларини даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган чора-тадбирларни амалга оширишга диққат билан эътибор қаратилмоқда. Шу муносабат билан соғлиқни сақлаш бўйича муҳим вазифа қўйилди; “тиббий ёрдам самарадорлигини, сифати ва мавжудлигини ошириш, соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш, диагностика ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш орқали”⁴.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги; 2017 йил 20

¹ Курбанов Р.Д., Муллабаева Г.У. Современные возможности первичной профилактики коронарной смерти с позиции ранней коррекции активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда // Евразийский кардиологический журнал. Ташкент, 2011г., С.46-53

² Курочкина С.Д., Семенова Е.В., Терещенко Ю.В., Семенкин А.А., Нечаева Г.И. Стенокардия с высоким уровнем тревоги/ Журнал «Лечащий врач», Выпуск 3-2017 С.91-95

³ Аляви А.Л. и др. Бессимптомная гиперурикемия: Патогенетические аспекты, клиника прогнозирования и коррекция// Издательство «Фан» Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент 2014. С. 34-53

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

июндаги ПҚ-3071-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги; Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПФ-5590-сон Фармонида, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон “2019-2022 йилларда юқумли бўлмаган касаллар профилактикаси, аҳолининг соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва жисмоний фаоллиги даражасини ошириш” Қарори, шунингдек ушбу фаолият соҳасига тегишли норматив-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Ушбу маълумотлар тадқиқотни долзарблигини кўрсатиб, ЮИК нинг шаклланиши ва ривожланишидаги турли хил патогенетик алоқалар ўртасидаги муносабатни очиб беришга ва персонифицирланган терапиянинг янги ёндшувларини ишлаб чиқишга қаратилган.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси илм-фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва техника тараққиётининг VI -«Тиббиёт ва фармакология» -йўналишлари мувофиқлиги асосида амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё бўйлаб олиб борилган кенг қўламли тадқиқотлар умумий тиббий амалиётида ва кардиология амалиётида психосоматик хавф омилларнинг юқори тарқалиши ва аҳолининг депрессия частотасидан юқори эканлигини кўрсатади.

Heart Failure Adherence and Retention Trial (HART) тадқиқотлари шуни тасдиқладики, депрессия қайта-қайта касалхонага ётқизиш сабаблари бўлиб ҳисобланади. Дюке университети тиббиёт марказида (АҚШ) 12 йил давомида ўтказилган энг узок давом этган тадқиқот шуни кўрсатдики, депрессия анъанавий хавф омилларидан қатъий назар, барча сабабларга кўра ўлимнинг кўпайиши блан боғлиқ. Шунга кўра, беморларнинг омон қолиш даражаси депрессиянинг оғирлиги билан тескари боғлиқ эди. Афсуски, депрессия аломатлари билан чап қоринча систолик функциясининг бузилиши билан боғлиқлиги масаласи етарлича ўрганилмаган. Баъзи муаллифларнинг фикрига кўра, депрессия даражасининг ошиши сурункали юрак етишмовчилигининг функционал синфининг кўпайишига олиб келади.

Бундан ташқари, EUROASPIRE IV (2017) маълумотларга кўра ЮИК бўлган беморларда ташвиш-депрессив синдромнинг тарқалиши турли популяцияларда 30-40% гача етиш мумкин. Сўнги ўн йилликда, ЮИК ривожланиши ва унинг беқарорланиши, шунингдек, беморларнинг узок муддатли терапияга паст риюя қилиш хавфи билан боғлиқ ТДСнинг тахминий қийматлари тўғрисида адабиётларда фаол мунозаралар бўлиб ўтди.

Сўнги йилларда республикамизда юрак патологиясининг психосоматик муаммоларига, хусусан ЮИКни беқарорлаштириш даврида илмий ишлар олиб борилмоқда.

Ўзбекистонда сўнги йигирма йил ичида республиканинг етакчи мутахассислари, масалан Р.Д. Қурбонов 2020 й, Н.М. Нуриллаева 2011 й ва

Н.Х. Хамидовларнинг 2013 й. ишлари мавжуд. Ушбу ишлар юрак-қон томир касалликлари ривожланиши ва прогнозида ташвиш-депрессия бузилишларининг аҳамиятини ўрганишга бағишланган. Ҳозирги вақтда ЮИК билан касалланган беморларнинг психосоматик ҳолатини баҳолаш, эрта ташҳислаш ва даволаш усулларини оптималлаштириш, шунингдек ЮИКнинг ёмон кечишини башорат қилиш, бунда кучли ташвиш-депрессив синдром биомаркерларининг башорат қилиш қиймати, сийдик кислотаси ва цитокин мувозанати даражасининг ошишини IL-1 T/C 511 и IL-10 C/T 819 генларнинг полиморфизмини ҳисобга олиш ушбу тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий - тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика шошилинч тиббий ёрдам маркази Самарқанд филиали илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ПЗ-20170927280 “Стенокардиянинг ностабил вариантлари оқибатини аниқлашнинг молекуляр-генетик ва уларни даволашга махсус индивидуал ёндашиш усуллари ишлаб чиқиш” (2018-2020) амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади юрак-қон томир касалликларининг ривожланишида психосоматик хавф омилларининг аҳамиятини ўрганиш, касалликнинг беқарорлашуви диагностикаси мезонларини ва уларнинг терапиясида персонифицирланган ёндашувни ишлаб чиқиш.

Тадқиқот вазифалари:

HADS ва Спилбергер-Ханин сўровномалари бўйича ностабил стенокардия билан оғриган беморларнинг психосоматик ҳолатини баҳолаш; психосоматик ҳолатга қараб клиник ва инструментал, биокимёвий тадқиқотлар ўтказиш;

биокимёвий спектрда аниқланган ўзгаришларга қараб IL-1 β ва TNF- α яллиғланиш медиаторларини, IL-4, IL-10 яллиғланишга қарши интерлейкинларини аниқлаш ва қиёсий баҳолаш;

citoкин мувозанати ва симптомсиз гиперурикемия аҳамиятини аниқлаш учун ностабил стенокардия билан бўлган беморларда IL-1 T/C 511 ва IL-10 C/T 819 генларнинг полиморфизмини баҳолаш;

IL-1 T/C 511 ва IL-10 C/T 819 генларининг аллелик вариантыга қараб, қонда сийдик кислота миқдорини ҳисобга олган ҳолда, ташвиш-депрессив синдромли ЮИК терапиясининг самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалида юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан кузатувда бўлган 202 нафар бемор олинган.

Тадқиқот предмети бўлиб беморларнинг веноз қони ва қон зардоби ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, психометрик, иммунологик, молекуляр-генетик, инструментал, статистик каби таҳлил усуллари қўлланилди.

Тадқиқот илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба, ЮИК бўлган беморларда ташвиш депрессив синдром ва яллиғланиш интерлейкинлари, ҳамда сийдик кислотаси даражаси ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган;

стенокардиянинг дестабилизация даври: липид профилининг, асимптоматик гиперурикемия ва яллиғланиш (TNF- α , IL-1 β) интерлейкинларининг ўзгариши билан бирга кечиши ва уларнинг оғирлиги вазиятли ва шахсиятли ташвиш даражасига боғлиқлиги аниқланган;

илк маротаба, IL-1 T/C 511 генининг гомозиготали T/T генотиби ҳамда гетерозиготали C/T генотиби генетик белгиларининг энг муҳим ассоциацияси ЮИК бўлган беморларда ташвиш-депрессив синдроми клиник жиҳатдан ифодаланганлиги ва ностабил стенокардия ривожланишини башорат қилиши аниқланган;

илк маротаба, ностабил стенокардия ташвиш-депрессив синдром ва асимптоматик гиперурикемия билан ассоциирланган беморларда персонифицирланган терапияда SNPs C(-511)T IL-1 генининг ва SNPs C (-819) T IL-10 генининг патогенетик роли аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

беқарор стенокардия ва ташвиш-депрессив синдром билан бўлган беморларга буюрилган асосий терапияга антидепрессант (мияга хос S-100 оксидига антитаналар) ва фебуксостатни буюриш C/T ва T/T генотиплари бўлган беморларда HADS-A нинг $4,1 \pm 0,2$ ва $5,5 \pm 0,3$ баллга тегишли равишда, HADS-D $4,28 \pm 0,2$ ва $5,5 \pm 0,3$ балл тегишли равишда пасайди. Спилбергер–Ханина шкаласи бўйича ўтказилган синовлар IL-1 ва IL-10 генларининг T/T генотиплари бўлган беморларда вазият ва шахсий ташвиш даражаси мос равишда $5,31 \pm 0,4$ га ва $7,0 \pm 0,4$ баллга камайганлигини қайд этилган;

гомозигота вариантыдаги T/T генотиби IL-1 ва IL-10 генлари бўлган беморларда депрессиянинг намоён бўлиш даражаси ва ЗПБЛ мақсад даражаларига эришиш ($\leq 1,8$ ммол/л) ўртасидаги боғлиқлик яллиғланиш цитокинлари TNF- α ва IL-1 β кўпайиши ҳамда яллиғланишга қарши IL-4 ва IL-10 цитокинларининг пасайишида аниқланган;

ностабил стенокардия ва ташвиш-депрессив синдром ҳамда асимптоматик гиперурикемия билан бўлган беморларда кузатилаётган цитокинлар дисбаланси базис терапия билан биргаликда фебуксостат ва Диваза буюрилганда T/T генотипли IL-1 ва IL-10 генларида TNF- α ва IL-1 β сатҳининг пасайиши ва яллиғланишга қарши интерлейкинлари IL-4 ва IL-10 кўпайиши аниқланган;

илк маротаба, IL-1 T/C 511 ва IL-10 T/C 819 генларининг генетик текшируви натижаларини ҳисобга олган ҳолда ташвиш депрессив синдром ва асимптоматик гиперурикемия билан боғлиқ бўлган беқарор стенокардия билан касалланган беморларни даволашга персонифицирланган ёндашув таклиф қилинган.

Тадқиқотлар натижаларининг ишончлилиги илмий ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, маълумотларга

статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилиги таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, олиб борилган иммунофермент текширишлар ва ўзбек популяциясида ташвиш-депрессив синдром бўлган беморларни генотиплаштириш асосида уларнинг қонида сийдик кислотаси ошиши ҳамда Т аллел ташувчилар билан боғлиқлиги аниқланди, бу ЮИК дестабилизация ҳолатини ошиши ва юрак қон томир касаллигидан ўлим кўрсаткичининг ошиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ЮИК бўлган беморларда ташвиш-депрессив синдромни аниқлашда HADS ҳамда Спилбергер-Ханин шкаласидан фойдаланиш таклиф этилади, мураккаб вазиятларда ташвиш-депрессив синдром ва асимптоматик гиперурикемияга мойилликни аниқлашда ўзбек популяциясида IL-1 T/C 511 ҳамда IL-10 C/T 819 генларининг полиморфизмларини ўрганиш таклиф этилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбек популяциясида ташвиш-депрессив синдромнинг генетик ва клиник-биокимёвий хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

"Ташвиш-депрессив синдром билан бўлган ностабил стенокардия вариантларида комплекс коррекциялаш усули" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 ноябрдаги № 8 н-д/511-сон маълумотномаси). Ушбу тавсиянома амалиётда анамнез, клиник маълумотлар, умумий клиник ва стандарт биокимёвий қон таҳлиллари каби осон ҳамда қиммат бўлмаган клиник усулларни қўллаб амалга ошириш ностабил стенокардияда коморбид ҳолатларни ташхислашга имкон берган.

"Асимптоматик гиперурикемия билан бўлган ностабил стенокардияни даволашнинг оптимизацияси" номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 ноябрдаги № 8 н-д/512-сон маълумотномаси) услубий тавсиянома тасдиқланган. Мазкур услубий тавсиянома қимматбаҳо генетик усуллар бўлмаганда ташвиш-депрессив синдромини эрта баҳолаш, ушбу ҳолатнинг асимптоматик гиперурикемия ва цитокинлар дисбаланси билан боғлиқлигини аниқлаш ёрдамида ностабил стенокардия ривожланишининг олдини олишга имкон беради.

Даволашни такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган услубларининг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмасида ва Самарқанд вилоят кардиологик диспансери амалиётига тадбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 27 декабрдаги № 3 н-д/328-сон маълумотномаси). Натижада, ностабил стенокардия бўлган беморларда замонавий лаборатор

диагностик усуллари ва психосоматик тестлар қўллаш ёрдамида ЮИК дестабилизацияси олдини олиш имконини берган, бу эса ўз навбатида ушбу патологик ҳолатни даволаш ва олдини олишга шахсийлаштирилган ёндашувга ёрдам берган ҳамда беморлар ҳаёт сифати ва прогнозини сезиларли яхшилаган.

Тадқиқотлар натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 5 халқаро ва 5 республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан иккита услубий тавсиялар, 1 та ЭҲМ дастур ва 10 журнал мақолалари, шулардан 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Этиологик хавф омилларига қараб ностабил стенокардиянинг ривожланиш механизми ва ривожланишининг замонавий кўриниши"** деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича амалга оширилган халқаро илмий-тадқиқотларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Ушбу боб олти кичик боблардан ташкил топиб, бунда ностабил стенокардияни ривожланишининг замонавий концепциялари ҳақида маълумот берилган, ностабил стенокардиянинг турли этиопатогенетик омиллари, шунингдек, замонавий даволаш жиҳатлари келтирилган.

Диссертациянинг **"Ностабил стенокардия бўлган беморларнинг клиник-биокимёвий тавсифномаси ва қўлланилганлик усуллар методологияси"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган, тадқиқотга жалб этилган ЮИК бўлган беморлар характеристикаси, фойдаланилган усуллар, шунингдек, олинган натижаларни баҳолашга ёрдам берувчи статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотда 202 нафар ЮИКнинг стабил ва ностабил стенокардия билан бўлган бемор киритилди. Ушбу беморларда клиник, функционал, биокимёвий,

иммун ва генетик тадқиқотлар ўтказилди. Респондентларнинг ўртача ёши = $63,75 \pm 11,37$ ёшни ташкил этди.

Кузатиш вақти 36 ҳафтани ташкил этди. Дастлабки босқичда барча клиник-функционал, лаборатория, генетик ва иммунологик маълумотлари стабил стенокардия (СС) ва ностабил стенокардия (НС) ўртасидаги таққослама аспектда, шунингдек ностабил стенокардиянинг айрим шаклларида баҳоланди.

Ностабил стенокардияда ташвиш-депрессив синдром ва унинг оғирлик даражасини баҳолаш учун фойдаланилган шкалалар: HADS [Козлова С.Н. 2013] госпитал шкаласи ва шунингдек, Спилбергер-Ханин томонидан ишлаб чиқилган шкала [Психиатрия-Гофман А.Г. 2010] когнитив функцияларни баҳолаш учун мослаштирилган шкала.

Ташвиш-депрессив синдроми ва у сиз бўлган беморларда ностабил стенокардия ривожланишида иммунитет ҳолатининг аҳамияти ўрганиш учун яллиғланишга хос TNF- α , IL-1 β цитокинлари, ҳамда қон зардобиди яллиғланишга қарши цитокинлари IL-4 ва IL-10 ни қаттиқ фазали иммунофермент усули (ELISA) билан ўрганилди.

Генетик тадқиқот усуллари Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида ўтказилди. 97 та яхлит қон зардобиди 511 Т/С IL-1 гени ҳамда 819 С/Т IL-10 полиморфизмини аниқлаш "Литекс" НПФ томонидан ишлаб чиқарилган "SNP-экспресс" ПЦР ёрдамида инсон геномидаги полиморфизмларни аниқлаш учун диагностика тўпламлари ёрдамида амалга оширилди. Яллиғланиш цитокинлар генларининг полиморфизмларини ўрганиш учун биз «1 β интерлейкин Мутацияси» тўпламларини қўлладик (ген – ИЛ 1 β , полиморфизм -511 С/Т). Яллиғланишга қарши цитокинлар генларининг (ген-ИЛ-10, полиморфизм-С-819Т) полиморфизмини аниқлаш учун «Мутация-3 интерлейкин 10»нинг тўпламлари (ген-ИЛ-10, полиморфизм –С-819Т) ишлатилган.

Тадқиқотнинг бевосита натижалари клиник муваффақиятни баҳолаш орқали таҳлил қилинди. Касалликнинг оғирлик даражаси ва натижаси моделларини энг кичик квадратлар усули билан яратишда уларнинг самарадорлиги ҳолати t-мезони бўйича камида $p < 0,05$ параметрларига ўрнатилди. Маълумотларни сақлаш ва дастлабки ишлов бериш Статистика 10 дастури ёрдамида Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида амалга оширилди.

Маълумотлар куйидаги шаклда ифодаланган: ўртача (M) \pm стандарт оғиш (m). Тақсимот турига қараб узлуксиз катталиклар ўртасидаги фарқнинг статистик аҳамиятини аниқлаш учун t Стюдент (меъёрий тақсимланиш) ва Колмогоров-Смирнов мезонлари, (номеъёрий тақсимланиш) U-мезон Манн-Уитни мезонларидан фойдаланилди. Назарий кутилаётган Харди-Вайнберг тенг тақсимлаш генотиплари частотасининг эмпирик тақсимланишга мувофиқлиги χ^2 мезони бўйича баҳоланди. Фарқларнинг статистик ишончлилиги учун $p < 0,05$ қабул қилинди.

Диссертациянинг "Хусусий текшириш натижалари" деб номланган учинчи боби бешта кичик боблардан иборат. Ушбу бобнинг "Ностабил стенокардия бўлган беморларда психосоматик хавф омиллари пайдо бўлишининг частотасини баҳолаш" деб номланган биринчи кичик бобида ностабил стенокардия ривожланишининг асосий предикторларини ўрганиш натижалари батафсил баён этилган. ЮИК билан оғриган беморлар орасида ташвиш-депрессив синдром (ТДС) ва асимптоматик гиперурикемия (АГУ) каби касалликларни тез-тез учратиш мумкинлиги аниқланди. Ушбу маълумотлар ЮИК бўлган беморларни 2 гуруҳга бўлишга хизмат қилди: 1 гуруҳ-ЮИК ҳамда ТДС билан оғриган беморлар ва 2 гуруҳ-ЮИК ТДС бўлмаган беморлар.

Тадқиқот давомида беқарор стенокардия билан касалланган беморларнинг госпитал шкаласи (HADS) ва Спилбергер-Ханин шкаласининг барча параметрлари бўйича сезиларли даражада юқори кўрсаткичларга эга эканлиги аниқланди. Барқарор стенокардия билан бўлган беморларнинг шифохонадаги ўлчови ўртача куйидаги кўрсаткичларга эга эди: HADS-D-6,43 балл ва HADS-A 6,43 балл, беқарор стенокардия билан бўлган беморлар статистик жиҳатдан юқори ва HADS-D-9,0 ва HADS-A 9,5 баллга тенг. Аммо ностабил стенокардия ва ТДС билан оғриган беморлар орасида ушбу кўрсаткичларнинг ўртачи қийматига алоҳида эътибор қаратилди, HADS-D-11,1 балл ва HADS-A 10,6 баллни ташкил эти. Жинсга қараб ТДС учрашини ўрганганда аёллар орасида ТДС 6% га кўпроқ учраши маълум бўлди. Лекин оғирлик даражаси аёллар ва эркеклар орасида бир хиллиги маълум бўлди.

Тадқиқот давомида барча беморларга ЭХОКГ ва ЭКГ ўтказилди, текшириш давомида ностабил стенокардия ва ТДС бўлган беморлар орасида ST сегменти депрессияси ТДС бўлмаган беморларга қараганда 39% кўпроқ учраши маълум бўлди.

1-жадвал

ЮИК бўлган беморларда биокимёвий маълумотларни тавсифловчи кўрсаткичлар, $M \pm m$

Кўрсаткичлар	Ностабил стенокардия, n=155		Стабил стенокардия, n=47
	Ностабил стенокардия, n=155	Стабил стенокардия, n=47	
АСТ, мкат/л	0,64±0,04	0,65±0,04	0,61±0,03
АЛТ, мкат/л	0,71±0,05	0,72±0,05	0,74±0,06
Билирубин: - общий, мкмоль/л	18,7±0,8	19,7±0,8 [^]	21,4±1,1
МК, мкмол/л	452,7±14,1***	348,2±11,9	351,6±12,4 ^{^^^}
Мочевина	7,4±0,4	6,9±0,4	6,8±0,4
Креатинин, ммол/л	90,9±4,4	81,9±3,1	85,4±3,2
СКФ, мл/мин	117,18±5,9	107,85±3,9	99,6±7,3
Глюкоза в крови, ммол/л	6,52±0,31	5,85±0,30	5,5±0,28 [^]
Нб, г/л	88,7±4,8	89,3±4,6	92,8±3,1

Эслатма:*,**,***; ^,^^,^^^ - p<0,05, p<0,01, p<0,001 I, II, III гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги.

Ушбу бобнинг "Психосоматик ҳолатни баҳолаш орқали ностабил стенокардиянинг клиник кечиши хусусиятлари" деб номланган иккинчи бобида ЮИК бўлган беморларда биокиёвий текшириш ўтказилганда ташвиш-депрессив синдром ва ностабил стенокардия (НС) бўлган беморлар орасида сийдик кислотаси стабил стенокардия ва ностабил стенокардия ТДС бўлмаган беморларга қараганда 101,1 ва 104,5 мкмол/л.га навбати билан юқорилиги аниқланди (1-жадвал).

Бундан ташқари, НС ва ТДС бўлган беморларда сийдик кислотаси юқори кўрсаткичи липид алмашинуви билан боғлиқлигини аниқлаш мақсадида липид спектори ўрганиб чиқилди, бунда НС ва ТДС бўлган беморларда умумий ХС, ЗПЛП, ТГ ва АК (атерогенлик коэффициенти) баландлиги аниқланди (жадвал 2).

2-жадвал

ЮИК бўлган беморларда липид алмашинуви кўрсаткичлари, М±m

Кўрсаткичлар	1-гурух, НС+ ТДС n=122	2-гурух, НС ТДС сиз n=33	3-гурух СС, n=47
Умумий ХС, ммол/л	6,7±0,3**	5,6±0,2	6,2±0,3
ХС ЗБЛП, ммол/л	0,85±0,07	0,95±0,08	0,93±0,09
ХС ЗПЛП, ммол/л	4,1±0,2	3,8±0,2	3,9±0,2
АК	6,9±0,3***	4,9±0,2#	5,6±0,3^^

Эслатма: *, **, ***; ^, ^^, ^^ - p<0,05, p<0,01, p<0,001 I, II, III гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги.

Ушбу бобнинг "Ностабил стенокардия билан бўлган беморлар ТДС бор ёки йўқлигига боғлиқ бўлган айрим цитокинларни таҳлил қилиш" деб номланган учинчи кичик бобида НС ва ТДС билан оғриган беморлар ва СС бўлган беморлар орасида яллиғланиш TNF-α, IL-1β пг/мл цитокинларини аниқлаш натижалари НС ва ТДС бўлган беморларда статистик жиҳатдан сезиларли ошишини кўрсатди (p<0,05) (3-жадвал).

3-жадвал

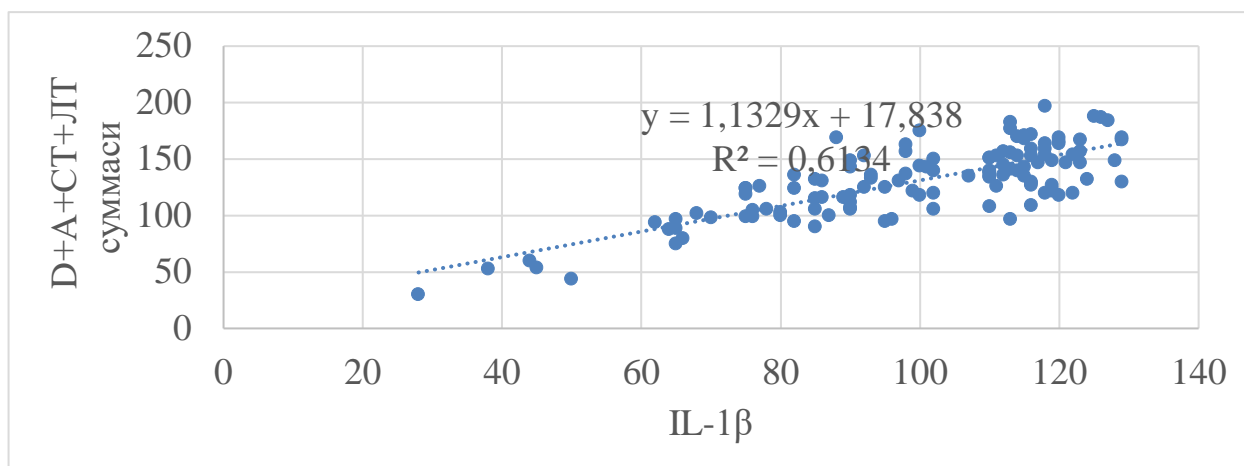
НС ва ТДС нинг бирга кечиши ҳамда НС ТДС сиз бўлган беморларда TNF-α, IL-1β, IL-4 ва IL-10 цитокинлари даражаси

КўРСАТКИЧЛА P	НС ва ТДС (n=122)	НС ва ТДСсиз (n=33)	СС (n=47)
TNF-α пг/мл	72,2±2,3	66,2±2,1#	66,3±2,2
IL-1β пг/мл	99,6±3,6*	88,5±3,7#	90,9±2,8
IL-4 пг/мл	20,3±0,7	23,0±0,9	22,4±0,9
IL-10 пг/мл	12,2±0,5	14,2±0,6##	13±0,5

Изох: *^#-ТДС ва ТДСсиз бекарор стенокардияда солиштириш ишончлилиги, ҳамда барқарор стенокардияда (* -P1<0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, ^ -P2<0,05, ^^ - P2<0,01, ^^ - P2<0,001, # P3<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001). P1, P2, P3 – 1 гуруҳ ва 2 гуруҳ, 1 гуруҳ ва 2 гуруҳ, 2 гуруҳ ва 3 гуруҳ ўртасидаги ишончлилик фарқи.

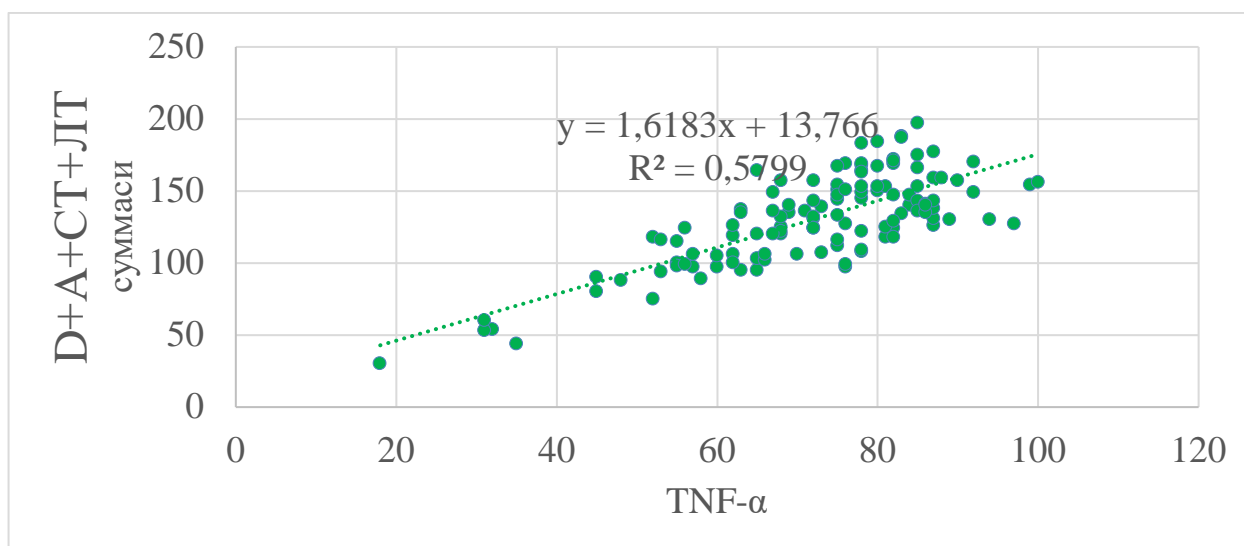
Корреляция графикларига кўра, ташвиш даражаси IL-1β ва TNF- α билан

ТДС кўрсаткичлари йиғиндиси ўрасидаги корреляцион боғлиқликнинг ўртача кучига эга эканлигини кўриш мумкин (1, 2-расмлар).



Изоҳ: D-депрессия, А-ташвишлик, СТ-ситуцион ташвишлик, ШТ-шахсий ташвишлик

Расм 1. Беқарор стенокардия билан бўлган беморларда ТДС кўрсаткичлари йиғиндиси ва IL-1β ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш (P-value<0,05).

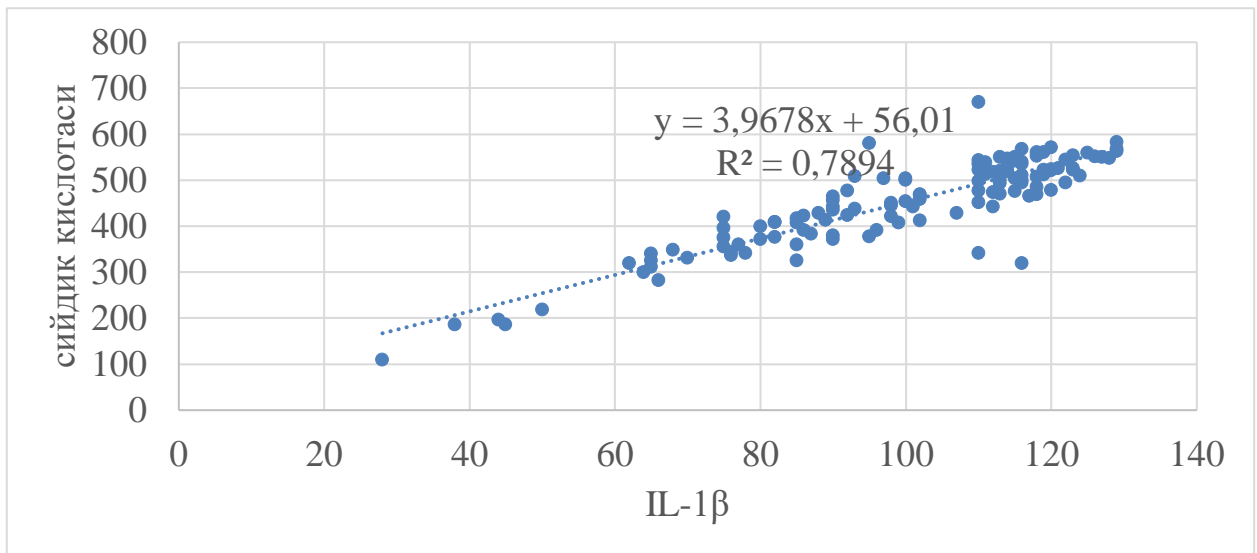


Изоҳ: D-депрессия, А-ташвишлик, СТ-вазиятли ташвишлик, ШТ-шахсий ташвишлик

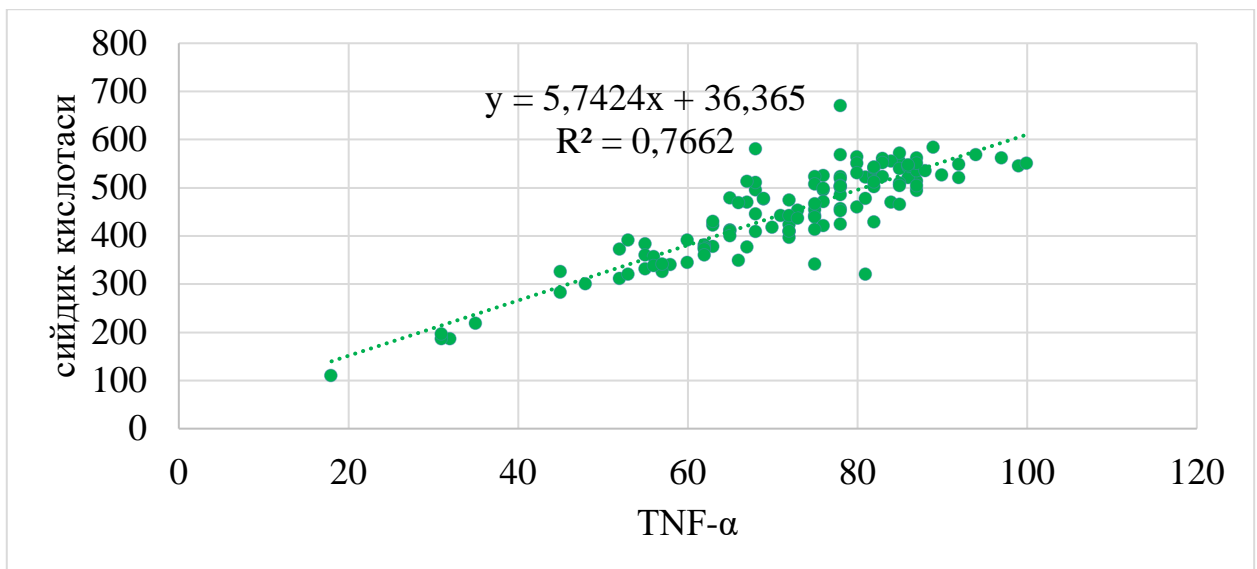
Расм 2. Беқарор стенокардия билан бўлган беморларда ТДС кўрсаткичлари йиғиндиси ва TNF-α ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш (P-value<0,05).

Ностабил стенокардия билан оғриган беморлар орасида сийдик кислотаси миқдори ва унинг учраш частотаси даражасини аниқланган хусусиятини ҳисобга олган ҳолда, биз қондаги сийдик кислота таркибига қараб цитокин мувозанати ва психосоматик ҳолатнинг ўзаро алоқаларини таҳлил қилдик.

3- ва 4-расмларда кўрсатилганидек, сийдик кислота ва яллиғланишга хос IL-1β, TNF-α цитокинлар орасидаги корреляция кучли ($R^2 = 0,7894$, $R^2 = 0,7662$, мос равишда) (3, 4-расмлар).



Расм 3. Беқарор стенокардия билан бўлган беморларда сийдик кислота ва IL-1 β ўртача қиймати ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш (P-value<0,001).



Расм 4. Беқарор стенокардия билан бўлган беморларда сийдик кислота ва TNF- α ўртача қиймати ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш (P-value<0,001).

Шундай қилиб, асимптоматик гиперурикемия билан боғлиқ стабил ва ностабил стенокардия бўлган беморлар орасида яллиғланишга хос цитокинлари TNF- α , IL-1 β кўрсаткичлари статистик жиҳатдан аҳамиятли эди (P<0,001). Шунингдек, НС ва ТДС билан оғриган беморлар орасида IL-4 ва IL-10 яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичлари бироз пасайган, хусусан, ушбу тоифадаги беморлар орасида цитокин мувозанатининг бузилганлигини курсатди.

Бобнинг **"Ностабил стенокардия билан бўлган беморларда психосоматик статусга боғлиқ ҳолда -511C>T (rs16944) локусида IL-1 β генининг полиморфизми"** деб номланган тўртинчи бобида ностабил стенокардия ва ТДС билан бўлган беморларда IL-1 β генининг полиморфизми

-511 T/C (rs16944) локусида цитокин дисбаланси ва АГУ нинг ахамияти аниқланди. Шу муносабат билан биз ўзбек миллатига мансуб 40 та соғлом донор клиник кўринишларисиз ва 97 та ностабил стенокардия билан бўлган беморларда IL-1 β генининг полиморфизми -511 T/C (rs16944) локусидаги аллеллари юзага келиш частотасини ўргандик.

Назорат гуруҳига нисбатан ностабил стенокардия билан бўлган беморлар орасида гомозигота варианты C/C 47,4%га кам, гомозигота варианты T/T 35,36%га кўп, гетерозигота варианты C/T эса 11,9%га кўп учради (4-жадвал).

4-жадвал

НС беморлар ва соғлом шахсларда -511C>T (rs16944) локусида IL-1 β генининг полиморфизмининг тарқалиш частотаси

Генотип	Частотаси (%)		χ^2	P	OR	Пастки сатхи 95% CI	Юқори сатхи 95% CI
C/C	22,6	70	27,36	0,000	0,13	0,06	0,29
C/T	31,9	20	1,99	0,158	1,88	0,78	4,55
T/T	45,36	10	15,56	0,000	7,47	2,47	22,62

Психосоматик бузилишларнинг энг юқори суръатлари IL-1 β генининг T/T гомозиготали вариантыда беқарор стенокардия ва ТДС билан бўлган беморларда HADS-D шкаласи бўйича ўртача 13,28 балл; HADS-A 13,31 балл аниқланди. Спилбергер-Ханин шкаласи бўйича IL-1 β генининг T/T гомозиготали вариантыда бўлган беморларни текширганда ўртача балл СТ-54,7, ШТ-53,4 ни ташкил этди.

511 T/C IL-1 β генининг полиморфизминини сийдик кислота сатхи билан боғлиқлигини ўрганиш учун беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1- гуруҳ (n=50) сийдик кислота мақсад даражасидан юқори (≥ 360 мкмол/л) бўлган беморлар, 2- гуруҳ (n=47) сийдик кислота мақсад даражасигача (≤ 360 мкмол/л) бўлган беморлар. Тадқиқот давомида сийдик кислота даражаси кўтарилган беморларда T аллел 73,4% ($\chi^2=23,72$; P=0,000; OR=10,46), сийдик кислота нормал даражада бўлган беморлар 40% ҳолатларида ($\chi^2=4,15$; P=0,042; OR=2,67) эга бўлди. Тадқиқот давомида барча санаб ўтилган диагностик усуллардан ташқари айрим цитокинлар аллелларнинг турли вариантларига қараб 511 T/C (rs16944) IL-1 β ген полиморфизми билан боғлиқлиги аниқланди. Гетерозиготали C/T ва гомозиготали T/T генотиплари бўлган беморлар 14,6 ва 11,6 пг/мл га TNF- α кўрсаткичига кўра юқори эди.

Бобнинг **"Ностабил стенокардия билан бўлган беморларда ТДС ва АГУ га боғлиқ ҳолда -819 C/T (rs1800871) локусида IL-10 генининг полиморфизми"** деб номланган пешинчи бобида ўзбек популяциясида касалликни ривожланиши эҳтимоли юқори бўлган «ноқулай» комбинацияни ўрганиш мақсадида НС ни ёндош ҳолатлари мавжуд бўлган беморларда 819 C/T (rs1800871) IL-10 генининг полиморф вариантыдаги аллел ва генотипларнинг частотали тарқалиши тадқиқотини кўриб чиқилди.

Генотипларнинг полиморфизминини ўрганиш (5-жадвал) НС билан оғриган беморлар гуруҳида 819 C/T (rs1800871) IL-10 генининг гомозигота T/T вариантынинг частотаси назорат гуруҳи (16,6% нинг 7,5% га нисбатан $\chi^2=1,92$;

P=0,166; OR=2,44) дан сезиларли даражада ошганлигини аниқлади.

5-жадвал

Соғлом ва НС билан бўлган -819 C/T (rs1800871) локусида IL-10 гени полиморфизмини тақсимланиши

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Пастки сатхи 95% CI	Юқори сатхи 95% CI
	НС (n=97)	Контроль (n=40)					
C/C	54,6	72,5	3,76	0,052	0,46	0,21	1,02
C/T	28,8	20	1,15	0,284	1,62	0,67	3,95
T/T	16,6	7,5	1,92	0,166	2,44	0,67	8,88

Бу гуруҳдаги беморларнинг -819 C/T (rs1800871) локусида IL-10 генининг C/T гетерозигота вариантынинг частотаси назорат гуруҳидан унча фарқ қилмади. -819 C/T (rs1800871) локусида IL-10 генининг полиморфизми аллеллари ва генотиплари частоталарининг тақсимланишини таҳлил қилиш T ва C аллеларининг T/T ва C/C генотипларида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди.

819 C/T (rs1800871) IL-10 ген полиморфизмининг қон зардобида паст зичликка эга бўлган липопротеидлар, сийдик кислота концентрацияси ва НС бўлган беморларда психосоматик касалликларнинг мавжудлиги билан боғлиқлиги даражасини ўрганиш атеросклеротик жараённинг ривожланиши учун алоҳида қизиқиш уйғотади. НС гуруҳларини шакллантиришда қондаги сийдик кислотаси концентрациясига қараб 819 C/T (rs1800871) IL-10 ген полиморфизм даражаси кайд қилинди. T/T генотипли беморларда сийдик кислота даражаси анча ошган ва $596,0 \pm 20,3$ ммол/лни ташкил этган бўлса, гетерозиготали C/T генотипининг кўрсаткичлари $452,3 \pm 20,3$ ммол/л ва гомозиготали C/C генотипининг ташувчилари ўртача $316,2 \pm 11,2$ ммол/л ни ташкил этди. Ушбу маълумотлар генотипда T аллелнинг мавжудлиги пурин метаболизмининг бузилишига олиб келишини кўрсатади.

ТДС билан беқарор стенокардия бўлган беморлар гуруҳларида гомозиготали T/T ва гетерозиготали C/T аллел ташувчилар 819 C/T (rs1800871)IL-10 гени назорат гуруҳига нисбатан анча юқори эканлиги аниқланди. Ташвиш шкаласида ўртача қийматларни тарқатишда 819 C/T IL-10 генининг гомозигота T/T вариантыдаги беморлар ташвиш ва депрессиянинг юқори кўрсаткичларига эга эканлиги аниқланди, шунинг учун C/C генотипли беморлар HADS-A- $8,5 \pm 0,3$, HADS-D- $8,4 \pm 0,4$ балл, Спилберггер-Ханин шкаласи бўйича ШТ- $42,0 \pm 1,5$ ва СТ- $43,9 \pm 1,4$ балл бўлса, T/T генотипли беморлар сезиларли даражада юқори бўлган HADS-A- $13,7 \pm 0,6$, HADS-D- $13,5 \pm 0,7$, Спилберггер-Ханин шкаласи бўйича ШТ- $55,1 \pm 1,9$ ва СТ- $51,25 \pm 2,3$ балл бўлиб, ТДС нинг бу генотип билан муносабатини кўрсатади.

НС бўлган беморларда 819 C/T (rs1800871) IL-10 генининг полиморфлигига қараб айрим яллиғланишга олиб келувчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг курсаткичлари ўрганилди. TNF- α ва IL-1 β яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар кўрсаткичлари T/T генотипли беморларда (TNF- α : $83,2 \pm 5,1$ пг/мл; IL-1 β : $112,4 \pm 9,1$ пг/мл), C/C (TNF- α :

65,0±3,1пг/мл; IL-1β: 81,7±5,9пг/мл) ва C/T(TNF-α: 77,7±4,3 пг/мл; IL-1β: 103,9±8,4пг/мл) генотипли беморларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлди. Бундан ташқари, T/T(IL-4: 14,1±0,6 пг/мл; IL-10:10,6±0,5пг/мл) генотипли беморларда IL-4 ва IL-10 яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўрсаткичлари статистик жиҳатдан C/C ва C/T генотипли беморларга нисбатан камайган.

Диссертациянинг **"511 T/C (rs16944) IL-1β ва 819 C/T (rs1800871) IL-10 генларнинг полиморфизмига қараб психосоматик бузилиш ва асимптоматик гиперурикемия билан боғлиқ НС бўлган беморларда фебуксотат ва Диваза билан фармакотерапиянинг самарадорлигини аниқлаш"** деб номланган боби иккита кичик боблардан иборат бўлиб, биринчи кичик боби **"НС ва ТДС бўлган беморларда 511 T/C (rs16944) IL-1β генининг аллел варианты билан боғлиқ бўлган сийдик кислотанинг миқдорини ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлиги"** деб номланиб, уш бу бобда 511 T/C (rs16944) IL-1β ва 819 C/T (rs1800871) IL-10 генларнинг турли аллел вариантларига эга бўлган беморларда ТДС ва АГУ билан боғлиқ НСда фебуксотат 0,02-0,04 г/сут дозасида ва Диваза белгиланган дозасида самарадорлиги ўрганилди.

ТДС ва АГУ билан боғлиқ НС билан бўлган беморларнинг даволаш муваффақияти таъсирини баҳолаш учун, биз фебуксотат ва Диваза беришдан олдин шифохонада ва шифохонадан чиқаришда HADS ва Спилбергер-Ханин шкаласи кўрсаткичлари ўртасидаги фарқни баҳоладик. Фебуксотат ва Диваза қабул қилган беморларни 511 T/C (rs16944) IL-1β ва 819 C/T (rs1800871) IL-10 генларнинг полиморф аллел генларини ўрганилишига қараб 3 та кичик гуруҳга бўлинади.

Даволаш 3 ойдан сўнг, HADS-A 511 T/C (rs16944) IL-1β генининг C/T ва T/T генотиплари билан бўлган беморларда безовталик кўрсаткичлари мос равишда 4,6±0,2 ва 5,62±0,3 баллга камайди, лекин C/C генотипдан фарқли ўлароқ, мақсадли кўрсаткични кўрсатмади. Шу беморларда HADS-D нинг депрессив кўрсаткичлари 3,97±0,2 ва 5±0,3 баллга камайди. Спилбергер-Ханин кўрсаткичлари ўрганишда утказилган терапиядан сўнг C/C генотипли беморлар, T/T генотипли беморлардан фарқли ўлароқ, мақсадга етди ва вазиятли ташвиш 32,5±1,4 баллга, шахсий ташвиш 29,5±0,9 баллга камайди, T/T генотип билан бўлган беморларда СТ 40,4±1,7, ШТ 41,3±1,6 баллга эга эди. Бу 511 T/C (rs16944) IL-1β генининг гомозиготали T/T вариантли беморлар орасида хавотир-депрессив синдромнинг оғир кечишини яна бир бор тасдиқлайди. Фебуксотатни қабул қилишдан олдин C/T гетерозигота вариантга эга бўлган шахслар сийдик кислотанинг ўртача 437,0±15,4 қийматга эга бўлган, 3 ойлик терапиядан сўнг 315,0±11,8 (P<0,001)га камайган. 511 T/C (rs16944) IL-1β генининг T/T гомозигота вариантли бўлган беморларда (P≥0,2) ташкил қилган.

Диссертациянинг **"НС ва ТДС бўлган беморларда 819 C/T (rs1800871) IL-10 генининг аллел варианты билан боғлиқ бўлган сийдик кислотанинг миқдорини ҳисобга олган ҳолда даволаш самарадорлиги"** деб номланган иккинчи кичик бобида 819 C/T (rs1800871) IL-10 генини C/T гетерозигота

вариантга эга беморлар, ҳамда гомозигота Т/Т клиникасида ташвиш, рухий тушкунлик кузатилган, улардан фарқли равишда С/С генотипиларда ташвиш, рухий тушкунлик субклиник кўринишда бўлган, лекин 3 ойлик фебуксостат ва диваза терапиясидан сўнг кўрсаткич шкаллари HADS-A $3,6 \pm 0,2$ ва $5,4 \pm 0,2$ ($P < 0,001$) ва шунга мувофиқ HADS-D $4,6 \pm 0,2$ ва $6 \pm 0,3$ ($P < 0,001$) камайган, бу эса дори оқилона танланганлигини кўрсатади.

Фебуксостат билан даволаш давомида 819 С/Т (rs1800871) IL-10 генининг Т/Т аллелига эга тури, фебуксостат қабул қилишдан олдин сийдик кислотаси ўртача $596,0$ мкмоль/л ни ташкил қиларди, қабул қилгандан сўнг $365,6 \pm 12,9$ мкмоль/л ($P < 0,001$) гача тушди. Шунинг учун, НС билан боғлиқ АГУ беморларни 819 С/Т (rs1800871) IL-10 генини Т/Т ва С/Т гомо – ва гетерозигота турларида фебуксостат тайинлаш мақсадга мувофиқдир.

Яллиғланиш цитокинлар TNF- α ва IL-1 β кўрсаткичларини ўрганганда гомозиготали Т/Т генотипли беморлар 3 ойлик терапиядан сўнг, $46,1 \pm 1,7$ ва $64,5 \pm 2,3$ пг/мл дан, кейин кўрсаткичларда сезиларли фарқ борлигини ҳам таъкидлаш мумкин.

Шундай қилиб, фебуксостат ва Дивазанинг фармакотерапия самарадорлиги ЮИК билан боғлиқ АГУ С/С гомозигота аллел вариантга қараганда 819 С/Т (rs1800871) IL-10 генини аллел гетерозигота С/Т, гомозигота Т/Т турларида яхшироқ самара берди. Бу НС ва ТДС, АГУ билан бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни оқилона тузатилишини ва антиоксидант, антигипоксант, нейропротектив дори воситаси Диваза билан биргаликда фебуксостатнинг эндотелиал дисфункцияга тўғридан тўғри таъсирини кўрсатади. Шу билан бирга орган перфузиясини сезиларли даражада яхшилайдди, юрак-қон томир асоратларини камайтиради ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

ХУЛОСА

1. Текширилган беморларда стенокардиянинг дестабилизация даврида ташвиш-депрессив синдром (ТДС) (вазиятли ташвиш-ВТ ва шахсиятли ташвиш-ШТ) $78,1\%$ кузатилади, бу юқори частотали ўзгаришлар билан ЭКГ да ST сегментининг депрессияси ва Т тўлқинининг инверсияси, хусусан аёлларда устунлик билан намоён бўлди.

2. Стенокардиянинг дестабилизация даври куйидаги ўзгаришлар билан бирга келади: липид профил (атерогенлик коэффициенти), асимптоматик гиперурикемия, яллиғланишга хос (ФНО- α , IL-1 β) ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (IL-4, IL-10) даражаси ўзгариши вазият ва шахсий ташвишнинг даражасига боғлиқ.

3. Беқарор стенокардия ва ТДС билан бўлган беморларда аниқланган бузилишлар (HADS и ва Спилбергер-Ханин) анкеталари параметрлари йиғиндиси ва (TNF- α - $R^2=0,5799$; IL-1 β - $R^2=0,6134$) яллиғланиш интерлейкинлар ўзаро боғлиқлигида тасдиқланган, шунингдек, сийдик кислота даражаси ва (IL-1 β - $R^2=0,7894$; TNF- α - $R^2=0,7662$) яллиғланишга хос цитокинлари ўртасида ўз исботини топди.

4. Яллиғланишга хос цитокин генларининг таҳлили 511 Т/С (rs 16944) IL-1 β генининг (rs 16944) Т аллелининг пайдо бўлишининг юқори частотасини кўрсатди (n-67; 81,3%), бу сийдик кислота даражасининг 360 мкмол / л (n-47; 73,4%) дан ва зичлиги паст липопротеидлар холестеринини 4,0 ммол/л дан юқори (n -74; 58,1%) ортиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, IL-10 ген полиморфизмини 819 ҳолатда ўрганиш ноаниқ натижаларни кўрсатди. Биз ТДС ва IL-10 ҳолати ўртасида зиддиятли маълумотларни олдик. Депрессия ва IL-10 генининг гомозигота вариантдаги Т/Т генотиби ўртасидаги генетик ассоциация (n-16; 16,6%), гетерозиготали С/Т генотиби билан эса (n-28; 28,8%) бўлганлиги аниқланди. ЗПБЛ ва сийдик кислотаси қиймати Т/Т генотиби бўлган гуруҳда С/С ва С/Т генотиплари бўлган беморларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган ($P < 0,01$, $P < 0,01$ тегишли равишда).

5. Беқарор стенокардия ва ТДС билан бўлган беморларга буюрилган асосий терапияга антидепрессант (мияга хос S-100 оксигенига антитаналар) ва фебуксостатни буюриш С/Т ва Т/Т генотиплари бўлган беморларда HADS-A нинг $4,1 \pm 0,2$ ва $5,5 \pm 0,3$ баллга тегишли равишда, HADS-D $4,28 \pm 0,2$ ва $5,5 \pm 0,3$ балл тегишли равишда. Спилбергер– Ханина шкаласи бўйича ўтказилган синовлар IL-1 ва IL-10 генларининг Т/Т генотиплари бўлган беморларда вазият ва шахсий ташвиш даражаси мос равишда $5,31 \pm 0,4$ га ва ШТ $7,0 \pm 0,4$ баллга камайганлигини қайд этди. Шу билан бирга, депрессиянинг ифодаланмаган даражасига эга бўлган гомозиготли С/С генотиби бўлган беморларда терапиянинг самарадорлиги кам сезилди.

6. IL-10 С / Т 819 генининг гомозиготли Т/Т вариантыга эга бўлган одамларда фебуксостатни тайинлаш ижобий бўлиб, қонда мақсадли сийдик кислота даражасига ($365,6 \pm 12,9$ мкмол /л; $P < 0,001$) эришилганлиги аниқланди. Афсуски, IL-10 С/Т 819 генининг С/С (n-14; 14,4%) ва С/Т (n-13; 13,4%) генотиплари ташувчиларида асосий терапияни мунтазам равишда қабул қилиш фонида фебуксостат кўшилиши сийдик кислотанинг сатҳи мақсад даражаларига эришилмаган.

7. Гомозигота вариантыдаги Т/Т генотиби IL-1 ва IL-10 гени бўлган беморларда депрессиянинг намоён бўлиш даражаси ва ЗПБЛ мақсад даражаларига эришиш ($\leq 1,8$ ммол/л) ўртасидаги боғлиқлик яллиғланишга хос цитокинлари TNF- α ва IL-1 β кўпайиши ҳамда яллиғланишга қарши IL-4 ва IL-10 цитокинларининг пасайиши аниқланган.

8. Беқарор стенокардия ва ТДС ҳамда асимптоматик гиперурекемия билан бўлган беморларда кузатилаётган цитокинлар дисбаланси базис терапия билан биргаликда фебуксостат буюрилганда Т/Т генотипли IL-1 гени бўлган беморларда яллиғланишга хос цитокинлари TNF- α ($\Delta 36,1 \pm 1,6$ пг/мл) ва IL-1 β ($\Delta 76,5 \pm 2,6$ пг/мл), шу билан бир қаторда IL-10 генида TNF- α ($\Delta 46,1 \pm 1,7$ пг/мл) ва IL-1 β ($\Delta 64,5 \pm 2,3$ пг/мл) сатҳининг пасайиши ва яллиғланишга қарши интерлейкинлари IL-4 ($P < 0,001$) ва IL-10 ($P < 0,001$) кўпайиши аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/3.30.12.2019.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕПСУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

НАСЫРОВА ЗАРИНА АКБАРОВНА

**ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С
НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ-2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2019.4.PhD/Tib1041

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте, Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

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

Научный консультант:	Ташкенбаева Элеонора Негматовна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Срождинова Нигора Зайнутдиновна доктор медицинских наук Абдуллаев Акбар Хатамович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентская Медицинская Академия

Защита состоится «_____» _____ 2020 года в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Осие 4. Тел./факс (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Осие 4. Тел./факс (99871) 234-16-67.

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

Р.Д. Курбанов
председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор,
академик

Г.У. Муллабаева
ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

А.Б. Шек
председатель научного семинара при
научном совете по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и значимость темы диссертации.

Нестабильная стенокардия остается одной из самых актуальных проблем кардиологии и составляет 75-80% случаев острой коронарной недостаточности. Данные различных исследований показывают, что распространенность депрессии среди пожилых людей колеблется от 9% до 30%¹. В частности, депрессия чаще встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), чем среди населения в целом, что составляет 18–65% по разным данным². Различные исследования показывают, что происхождение аффективных расстройств связано с несколькими важными факторами риска, наиболее важным из которых является симптомная и бессимптомная гиперурикемия, которая встречается примерно у 3–38% населения мира³.

В последние годы во всем мире был проведен ряд научных исследований для достижения эффективности мер по предотвращению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного риска смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца. Оптимизация методов раннего выявления с использованием генетической верификации, снижение заболеваемости, инвалидности и смертности важны для пациентов ИБС с тревожно-депрессивным синдромом и бессимптомной гиперурикемией. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений на основе оценки полиморфизма генов IL-1 T/C 511 и IL-10 819 C/T у пациентов с депрессивным синдромом и гиперурикемией, персонализация и оптимизация применяемого патогенетического лечения - одна из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области.

В Узбекистане усердно обращают внимание на внедрение меры по улучшению качества оказания медицинской помощи населению⁴, в том числе совершенствованию методов ранней диагностики и повышения эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим перед здравоохранением поставлена важная задача: «повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний, в том числе путем внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения»⁴.

Данная диссертационная работа в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в нормативных правовых актах, относящихся к данной сфере деятельности, а также в других нормативно - правовых

¹ Курбанов Р.Д., Муллабаева Г.У. Современные возможности первичной профилактики коронарной смерти с позиции ранней коррекции активности нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда // Евразийский кардиологический журнал. Ташкент, 2011 г., С.46-53

² Курочкина С.Д., Семенова Е.В., Терещенко Ю.В., Семенкин А.А., Нечаева Г.И. Стенокардия с высоким уровнем тревоги/ Журнал «Лечащий врач», Выпуск 3-2017 С.91-95

³ Аляви А.Л. и др. Бессимптомная гиперурикемия: Патогенетические аспекты, клиника прогнозирование и коррекция// Издательство «Фан» Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент 2014. С. 34-53

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

документах, имеющих отношение к данной области деятельности указанными в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистан в 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 г; в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-№3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»; в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г.

Эти данные делают актуальным исследование, направленное на раскрытие взаимосвязи между различными патогенетическими звеньями в формировании и прогрессировании ИБС для разработки новых подходов к персонализированной терапии.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая исследовательская работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Широкомасштабные исследования проведенные во всем мире свидетельствуют о высокой распространенности психосоматических факторов риска в общемедицинской и кардиологической практике, превышающей частоту депрессий в популяции.

Благодаря исследованиям Heart Failure Adherence and Retention Trial (HART) было установлено, что депрессия является сильным предиктором повторных госпитализаций. В наиболее длительном по продолжительности исследовании, проведенном в течение 12 лет в медицинском центре университета Duke (США), было установлено, что депрессия ассоциировалась с повышенной смертностью от всех причин независимо от традиционных факторов риска. Соответственно, выживаемость больных имела обратную связь с выраженностью депрессии. К сожалению, до сих пор недостаточно изученным остаётся вопрос о связи симптомов депрессии с нарушением систолической функции левого желудочка. По мнению ряда авторов, нарастание тяжести депрессии ведёт к увеличению функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Кроме того, по данным EUROASPIRE IV (2017) распространенность тревожно-депрессивного синдрома среди больных ИБС может достигать в различных популяциях от 30 до 40%. В последние десятилетия в литературе активно ведутся обсуждения прогностических значений ТДС в отношении развития ИБС и его дестабилизации, а также риска низкой приверженности пациентов к долгосрочной терапии.

В последние годы в нашей Республике ведутся научные работы, посвященные психосоматическим вопросам при кардиальной патологии. В Узбекистане за последние двадцать лет имеются работы ведущих специалистов республики, таких как Р.Д. Курбанов 2020г., Н.М. Нуриллаева 2011г. и Н.Х. Хамидов 2013г. Данные работы посвящены изучению роли

тревожно-депрессивных расстройств на развитие и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время требуется оптимизация способов оценки психосоматического состояния больных, ранняя диагностика и подбор индивидуального лечения, а также прогнозирование неблагоприятного течения ИБС, с учётом предикторного значения биомаркеров выраженных тревожно-депрессивных состояний, повышенного уровня мочевой кислоты, цитокинового дисбаланса в зависимости от полиморфизма генов IL-1 T/C 511 и IL-10 C/T 819, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими работами Самаркандского Филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи в рамках прикладного гранта ПЗ-20170927280 “Разработка молекулярно-генетических методов прогнозирования нестабильных вариантов стенокардии и персонализированный подход к их терапии”.

Цель исследования: изучить роль психосоматических факторов риска в прогрессировании ишемической болезни сердца, разработать критерии диагностики дестабилизации заболевания и персонализированный подход к их терапии.

Задачи исследования:

оценить состояние психосоматического статуса у больных ИС по опросникам HADS и Спилбергера-Ханина;

провести клинико-инструментальные, биохимические исследования в зависимости от психосоматического статуса;

определение и сравнительная оценка медиаторов воспаления IL-1 β и TNF α , противовоспалительных интерлейкинов IL-4, IL-10, в зависимости от выявленных изменений в биохимическом спектре;

оценить полиморфизм C (-511) T гена IL-1 β и C (-819) T гена IL-10 у больных ИС для определения значимости цитокинового дисбаланса и бессимптомной гиперурикемии;

оценить эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учетом уровня МК в крови в зависимости от аллельного варианта 511 T/C гена IL-1 и 819 C/T гена IL-10.

Объектом исследования явилось 202 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые получали лечение в Самаркандском Филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Предметом исследования являются материалы венозной крови и сыворотки больных.

Методы исследования. В диссертации использованы такие аналитические методы, как клинический, психометрический, иммунологический, молекулярно-генетический, инструментальный и статистический.

Научная новизна

впервые выявлена корреляционная взаимосвязь между параметрами

тревожно-депрессивного синдрома и провоспалительными интерлейкинами, а также уровнем мочевой кислоты у больных ИБС.

установлено, период дестабилизации стенокардии сопровождаются изменениями со стороны: липидного профиля, бессимптомной гиперурикемией и провоспалительных (TNF- α , IL-1 β) интерлейкинов, степень выраженности которых выше в зависимости от степени ситуативной и личностной тревожности.

впервые обнаружена наиболее значимая ассоциация генетических маркёров гомозиготного генотипа T/T и гетерозиготного генотипа C/T 511 T/C полиморфизма гена IL-1 β , у больных ИБС с клинически выраженным тревожно-депрессивным синдромом, служащая в качестве предиктора прогноза развития нестабильных вариантов стенокардии.

впервые установлена патогенетическая роль SNPs C (-511) T гена IL-1 и SNPs C (-819) T гена IL-10 в персонализированной терапии пациентов с нестабильной стенокардией, ассоциированной с тревожно-депрессивным синдромом и бессимптомной гиперурикемией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

назначение антидепрессанта (антител к мозгоспецифическому белку S-100) и фебуксостата в качестве основной терапии, пациентам с нестабильной стенокардией и тревожно-депрессивным синдромом способствовало снижению показателей HADS-A у пациентов с генотипами C/T и T/T $4,1 \pm 0,2$ и $5,5 \pm 0,3$ балла соответственно, HADS-D $4,28 \pm 0,2$ и $5,5 \pm 0,3$ балла соответственно. Тесты по шкале Спилбергера-Ханина показали, что у пациентов с генотипами T/T генов IL-1 β и IL-10 уровень ситуативной и личностной тревожности снизились на $5,31 \pm 0,4$ и на $7,0 \pm 0,4$ балла соответственно;

выявлена связь между частотой депрессии и достижением целевых уровней ХС ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль / л) у пациентов с гомозиготным вариантом T/T генотипа генов IL-1, IL-10 и повышением провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , а также снижением противовоспалительных IL-4 и IL-10 цитокинов;

назначение пациентам нестабильной стенокардией с тревожно-депрессивным синдромом и бессимптомной гиперурикемией в комплекс базисной терапии препаратов фебуксостат и дивазы носителям генотипа T/T генов IL-1 и IL-10 способствуют снижению TNF- α , IL-1 β цитокинов и повышению противовоспалительных IL-4, IL-10 интерлейкинов.

впервые предложен персонализированный подход к лечению больных ИБС ассоциированной с тревожно-депрессивным синдромом и бессимптомной гиперурикемией с учётом результатов генетического тестирования C (-511) T гена IL-1 β и C (-819) T гена IL-10. Носители гомозиготного генотипа T/T C (-511) T гена IL-1 β и C (-819) T гена IL-10 требует особого контроля при лечении, так как являются группой высокого риска.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода и методов, достаточностью количества больных, сопоставлением полученных

результатов с зарубежными исследованиями, обоснованностью полученных результатов и сделанных выводов с принципами доказательной медицины, а также их утвержденностью со стороны легитимных органов, обработкой цифровых данных с использованием современных статистических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что иммуноферментные анализы и генотипирование пациентов с тревожно-депрессивным синдромом в узбекской популяции выявили повышение мочевой кислоты в крови и ее связь с носителями аллеля Т, что привело к усилению дестабилизации ИБС и увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что было предложено использование шкалы HADS и шкалы Спилбергера-Ханина для выявления тревожно-депрессивного синдрома у пациентов ИБС, в сложных ситуациях предложено изучение полиморфизма С (-511) Т гена IL-1 β и С (-819) Т гена IL-10 в узбекской популяции для определения предрасположенности к тревожно-депрессивному синдрому и бессимптомной гиперурикемии.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных результатов по определению генетических и клинико-биохимических характеристик тревожно-депрессивного синдрома в узбекской популяции:

утверждены методические рекомендации «Метод комплексной коррекции нестабильных вариантов стенокардии с тревожно-депрессивным синдромом» (Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 22.11.19 №8 н-р/511); «Оптимизация лечения нестабильной стенокардии у больных с бессимптомной гиперурикемией» (Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 22.11.19 №8 н-р/512).

Эти рекомендации могут предотвратить развитие нестабильной стенокардии путем ранней оценки тревожно-депрессивного синдрома, связи данного состояния с бессимптомной гиперурикемией и дисбалансом цитокинов в отсутствие ценных генетических методов. Научные результаты разработанных методов по улучшению лечения были применены в практике здравоохранения, в том числе в Самаркандском городском медицинском объединении и в Самаркандском областном кардиологическом диспансере (Справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 27 декабря 2019 г. № 3 н-д / 328).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 41 научных работ, в том числе две методические рекомендации и 10 журнальных статей, из которых 5 в республиканских и 5 в

зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, даны характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и новых технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о механизмах развития и прогрессирования нестабильной стенокардии в зависимости от этиопатогенетических факторов риска»** представляется обзор литературы, состоящий из шести подглав, в которых приводятся сведения об современных представлениях развития ИС, перечисляются различные этиопатогенетические факторы ИС, а также современные аспекты лечения.

Во второй главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией и методология использованных способов»** приведены данные по общей характеристике обследованных больных с подробным описанием техники проведения клинических, лабораторных и функциональных методов исследования.

В исследование были включены 202 больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Данным больным проводились клинические, функциональные, биохимические, иммунные и генетические исследования. Средний возраст респондентов = $63,75 \pm 11,37$ лет.

Длительность наблюдения составило 36 недель. Оценивались все клинико-функциональные, лабораторные, генетические и иммунные данные в сравнительном аспекте между стабильной стенокардией (СС) и нестабильной стенокардией (НС).

Для оценки присутствия тревожно-депрессивного синдрома и его степени тяжести больным с нестабильной стенокардией использовались: Госпитальная шкала HADS [Козлова С.Н. 2013], а также шкала Спилбергера-Ханина [Психиатрия - Гофман А.Г. 2010] для оценки когнитивных функций.

Для изучения роли иммунного статуса на прогрессировании нестабильной стенокардии у больных с тревожно-депрессивным синдромом (ТДС) и без него были изучены провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β , а также противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 в сыворотке крови,

проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). **Генетическое исследование** проводилось в лаборатории института иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан. Определение полиморфизма у 97 пациентов С (-511) Т гена IL-1 β и С (-819) Т гена IL-10 производили с помощью диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех». Для исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов применялись наборы «Мутация интерлейкина 1 β » (ген –ИЛ 1 β , полиморфизм -511 С/Т); для обнаружения полиморфизма генов противовоспалительных цитокинов использовались наборы «Мутация-3 интерлейкина 10» (ген –Ил-10, полиморфизм –С-819Т).

Непосредственные результаты исследования анализировались посредством оценки клинического успеха. При построении моделей степени тяжести и исхода заболевания, методом наименьших квадратов на параметры модели, накладывалось условие их эффективности не ниже уровня $p < 0,05$ по t-критерию. Хранение данных и первичная обработка, проводились в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10.

Данные выражались в следующем виде: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости разницы между непрерывными величинами в зависимости от типа распределения, использовались критерии t Стьюдента (нормативное распределение) и Колмогорова-Смирнова, (ненормативное распределение) U-критерий критерия Манна-Уитни.

Данные выражены в следующей форме: Соответствие теоретически ожидаемой частоты генотипа эквивалентного распределения Харди-Вайнберга эмпирическому распределению оценивали по критерию χ^2 . Для статистической достоверности различий было принято $p < 0,05$.

Третья глава «Результаты собственных исследований», состоит из 5 подглав. В подглаве «**Оценка частоты встречаемости психосоматических факторов риска у пациентов с ИБС**» подробно описаны результаты исследования основных предикторов развития нестабильной стенокардии. На начальном этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости коморбидных состояний. В ходе, которого установлено, что среди больных с ИБС часто встречаются такие сопутствующие состояния как тревожно-депрессивный синдром (ТДС) и бессимптомная гиперурикемия (БГУ). Эти данные послужили разделению больных ИБС на 2 группы: 1-группа - больные ИБС и ТДС и 2-я группа больные ИБС без ТДС.

В ходе исследования выяснилось, что пациенты с ИБС имели значительно высокие показатели по всем параметрам госпитальной шкалы (HADS) и шкалы Спилбергера - Ханина. Госпитальная шкала среди больных со стабильной стенокардией имело в среднем следующие значения: HADS-D-6,43 балла и HADS-A 6,43 балла, тогда как больные с ИБС были статистически выше и были равны HADS-D-9,0 и HADS-A 9,5 баллам. Но особое внимание привлекает среднее значение этих показателей среди больных с ИБС и ТДС, HADS-D-11,1 балла и HADS-A 10,6 балла соответственно. Исследование ТДС

по гендерному признаку показало, что ТДС на 6% чаще встречается у женщин. Но оказалось, что степень тяжести ТДС у мужчин и женщин одинаков.

Всем пациентам проводили ЭХОКГ и ЭКГ исследования, в ходе которого выяснилось, что депрессия сегмента ST встречалась на 39% чаще среди пациентов с нестабильной стенокардией с ТДС, чем среди пациентов без ТДС.

Во второй подглаве «**Особенности клинического течения нестабильной стенокардии с оценкой психосоматического статуса**» при проведении биохимического исследования было выявлено, что пациенты НС с ТДС имели высокие показатели мочевой кислоты в отличие от пациентов со СС и НС без ТДС на 101,1 и 104,5 мкмоль/л соответственно (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели, характеризующие биохимические данные, у больных с ИБС, М±m

Показатель	1 группа (НС), n=155		Пациенты со СС, n=47
	Пациенты и ТДС, n=122	Пациенты без ТДС, n=33	
АСТ, мкат/л	0,64±0,04	0,65±0,04	0,61±0,03
АЛТ, мкат/л	0,71±0,05	0,72±0,05	0,74±0,06
Билирубин: - общий, мкмоль/л	18,7±0,8	19,7±0,8 [^]	21,4±1,1
МК, мкмоль/л	452,7±14,1 ^{***}	348,2±11,9	351,6±12,4 ^{^^^}
Мочевина	7,4±0,4	6,9±0,4	6,8±0,4
Креатинин, ммоль/л	90,9±4,4	81,9±3,1	85,4±3,2
СКФ, мл/мин	117,18±5,9	107,85±3,9	99,6±7,3
Глюкоза в крови, ммоль/л	6,52±0,31	5,85±0,30	5,5±0,28 [^]
Нв, г/л	88,7±4,8	89,3±4,6	92,8±3,1

Примечание: *[^]# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1 с чем <0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, [^] - P2<0,05, ^{^^} - P2<0,01, ^{^^^} - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001).

Таблица 2

Показатели, характеризующие липидный обмен и уровень МК в крови, у больных ИБС, М±m

Показатель	1-я группа, НС+ ТДС n=122	2-я группа, НС без ТДС n=33	3 группа СС, n=47
ХС _{общ} , ммоль/л	6,7±0,3 ^{**}	5,6±0,2	6,2±0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,85±0,07	0,95±0,08	0,93±0,09
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,2	3,8±0,2	3,9±0,2
КА	6,9±0,3 ^{***}	4,9±0,2 [#]	5,6±0,3 ^{^^}

Примечание: *[^]# - различия относительно данных сравниваемой группы значимы (* - P1 с чем <0,05, ** - P1<0,01, *** - P1<0,001, [^] - P2<0,05, ^{^^} - P2<0,01, ^{^^^} - P2<0,001, # - P3<0,05, ## - P3<0,01, ### - P3<0,001)

Кроме того, были исследованы липидные спектры, чтобы определить, связаны ли высокие уровни мочевой кислоты с метаболизмом липидов у пациентов НС с ТДС, в ходе которого было выявлено что у данных больных отмечалось повышение общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ и КА (коэффициента атерогенности) (Таблица 2).

В третьей подглаве «Анализ некоторых цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия ТДС у больных с НС» результаты проведенного исследования показали статистически значимое ($p < 0,05$) повышение провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β пг/мл у пациентов НС с ТДС в отличие от пациентов со СС и пациентов НС без ТДС (таблица 3).

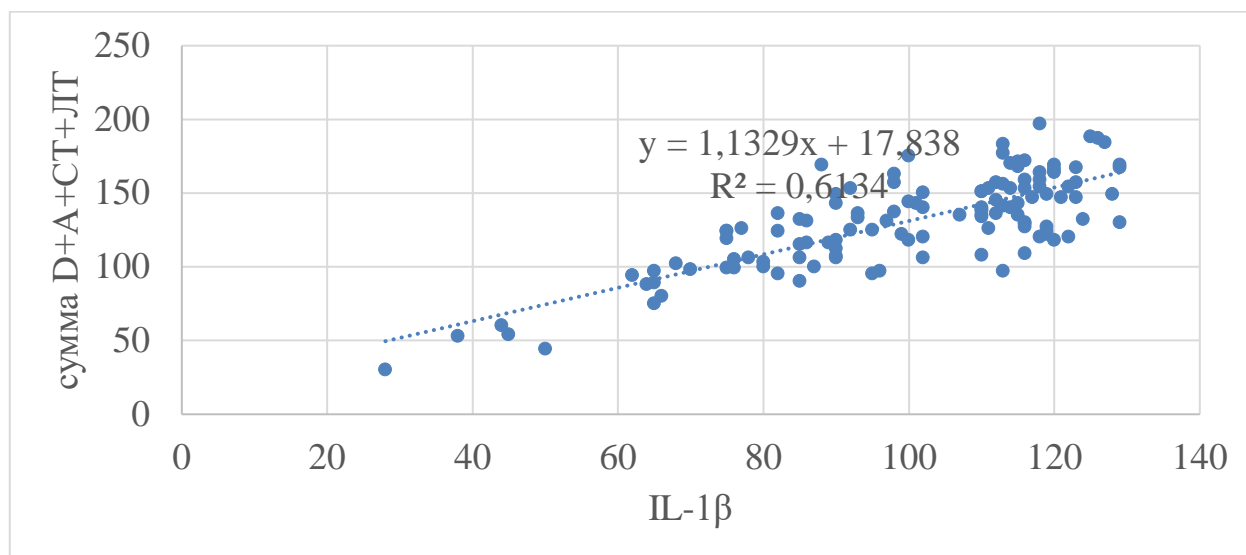
Таблица 3

Уровень TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10 цитокинов у больных НС с ТДС

Показатель	НС+ТДС (n=122)	НС без ТДС (n=33)	СС (n=47)
TNF- α пг/мл	72,2 \pm 2,3	66,2 \pm 2,1#	66,3 \pm 2,2
IL-1 β пг/мл	99,6 \pm 3,6*	88,5 \pm 3,7#	90,9 \pm 2,8
IL-4 пг/мл	20,3 \pm 0,7	23,0 \pm 0,9	22,4 \pm 0,9
IL-10 пг/мл	12,2 \pm 0,5	14,2 \pm 0,6##	13 \pm 0,5

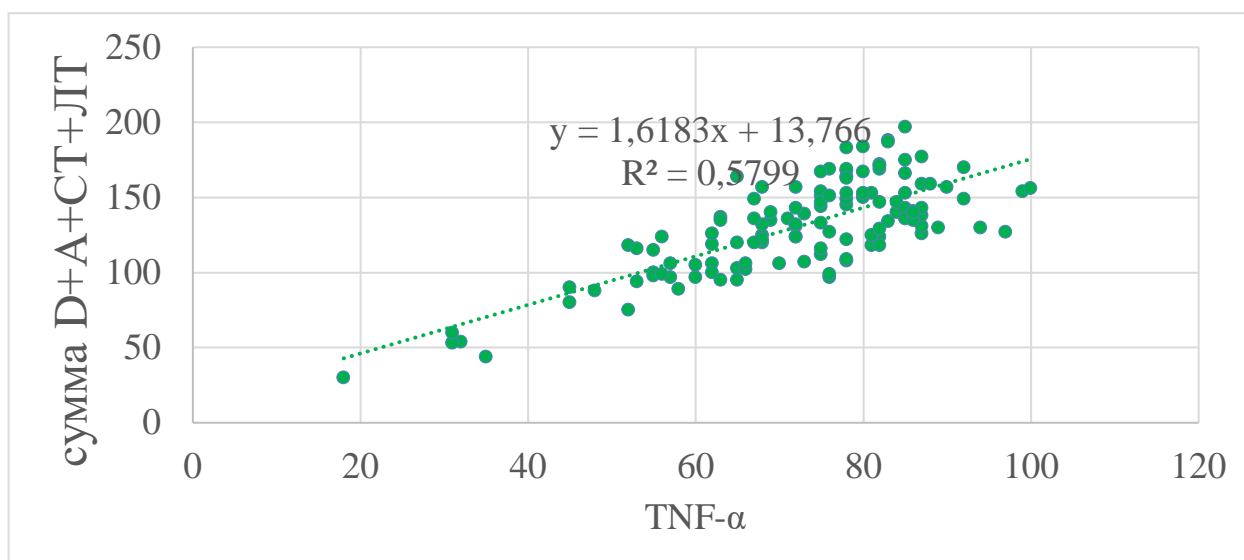
Примечание: *^#- Достоверно по сравнению НС с ТДС и без неё, а также со стабильной стенокардией (* - $P_1 < 0,05$, ** - $P_1 < 0,01$, *** - $P_1 < 0,001$, ^ - $P_2 < 0,05$, ^^ - $P_2 < 0,01$, ^^ - $P_2 < 0,001$, # $P_3 < 0,05$, ## - $P < 0,01$, ### - $P < 0,001$). P_1 , P_2 , P_3 – достоверность различий между 1гр и 2гр, 1гр и 3гр и 2гр и 3гр соответственно.

По графикам корреляции можно видеть, что уровень тревожности имеет среднюю силу корреляционной связи между суммой показателей ТДС с IL-1 β и TNF- α (рисунок 1, 2).



Примечание: D-депрессия, А-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность

Рисунок 1. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ТДС и IL-1 β у больных с НС (P -value $<0,05$).



Примечание: D-депрессия, А-тревожность, СТ-ситуативная тревожность, ЛТ-личностная тревожность.

Рисунок 2. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ТДС и TNF- α у больных с НС (P-value<0,05).

Учитывая, выявленную особенность по уровню МК и её частоты встречаемости среди больных НС нами был проведен анализ взаимосвязей цитокинового баланса и психосоматического состояния в зависимости от содержания МК в крови.

Как видно на рисунках 3 и 4 корреляционная связь между уровнем МК в крови и провоспалительными цитокинами IL-1 β , TNF- α сильная ($R^2 = 0,7894$, $R^2 = 0,7662$ соответственно) (рисунок 3, 4).

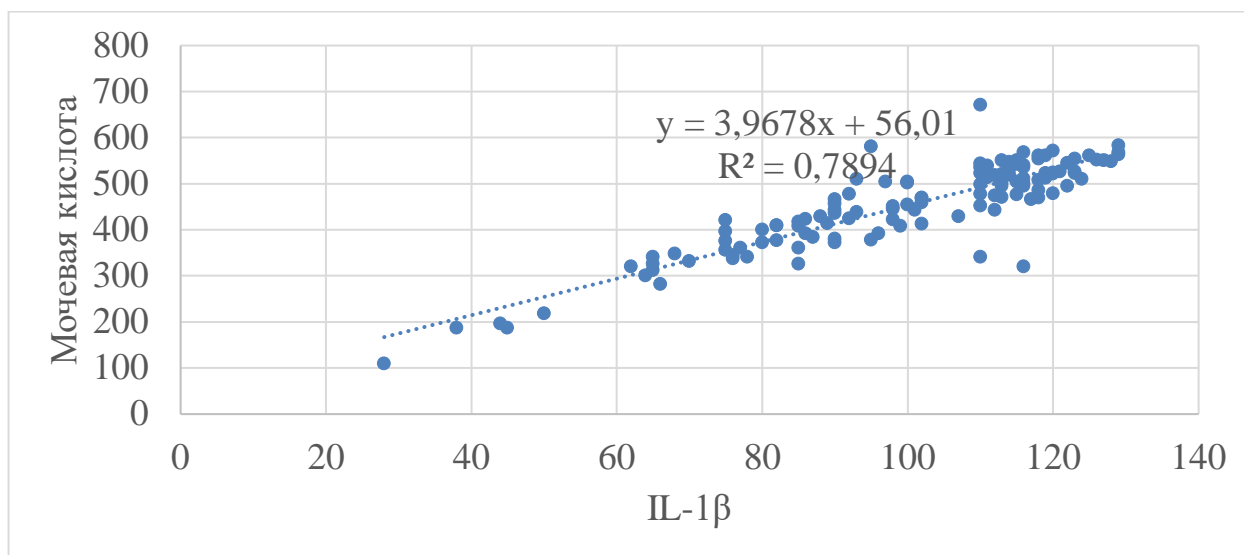


Рисунок 3. Оценка корреляционной связи между средним значением МК в крови и IL-1 β у больных с НС (P-value<0,001).

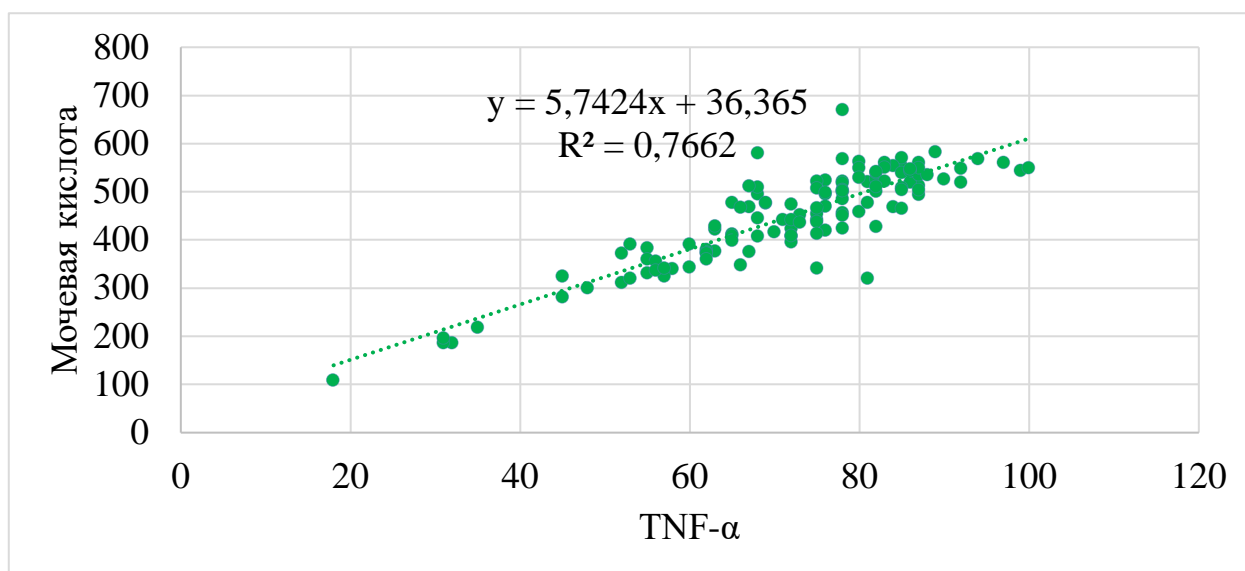


Рисунок 4. Оценка корреляционной связи между средним значением МК в крови и TNF- α у больных с НС (P-value<0,001).

Таким образом, среди пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией ассоциированной с БГУ показатели провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β были статистически значимы (P<0,001). А также показатели противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 были несколько снижены среди больных с НС и ТДС, что показывает о нарушение цитокинового баланса.

В четвёртой подглаве «Полиморфизм локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1 β у больных с нестабильной стенокардией в зависимости от психосоматического статуса» для определения значимости цитокинового баланса и БГУ проведена оценка генетического полиморфизма гена IL-1 β в позиции - 511 T/C (rs16944) у больных НС с ТДС. В связи с этим мы изучили частоту встречаемости аллелей C/T в позиции -511 T/C полиморфизма гена IL-1 β у 97 больных с НС и 40 здоровых доноров узбекской этнической принадлежности, с отсутствием клинических проявлений заболевания.

Среди больных НС по отношению с контрольной группой гомозиготный вариант C/C встречался на 47,4% реже, гомозиготный вариант T/T на 35,36% и гетерозиготный вариант C/T на 11,9% чаще (Таблица 4).

Таблица 4

Распределение частот полиморфного локуса -511C>T (rs16944) гена IL-1 β у больных ИБС и здоровых индивидов

Частота (%)	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС (n=97)	Контроль (n=40)					
C/C	22,6	70	27,36	0,000	0,13	0,06	0,29
C/T	31,9	20	1,99	0,158	1,88	0,78	4,55
T/T	45,36	10	15,56	0,000	7,47	2,47	22,62

При изучении психосоматических показателей, выяснилось, что самый высокий уровень психосоматических нарушений составил в среднем $13,28 \pm 0,7$ балла по шкале HADS-D у пациентов НС с ТДС в гомозиготном варианте Т/Т гена IL-1 β ; показатели HADS-A составило $13,31 \pm 0,7$ балла. При обследовании пациентов с гомозиготным Т/Т вариантом гена IL-1 β по шкале Спилбергера-Ханина средний балл составил СТ-54,7 \pm 3,0, ЛТ-53,4 \pm 2,6.

Для изучения связи между полиморфным локусом -511C>T (rs16944) гена IL-1 β и уровнем МК, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=50) пациенты с повышенным уровнем МК; 2-я группа (n=47) пациенты с нормальным уровнем МК. В ходе исследования выяснилось, что пациенты с повышенным уровнем МК имели в 73,4% ($\chi^2=23,72$; P=0,000; OR=10,46) случаев аллель Т, тогда как пациенты с нормальным уровнем МК имели 40% ($\chi^2=4,15$; P=0,042; OR=2,67). В ходе исследования кроме всех перечисленных диагностических методов, были выявлены связь некоторых цитокинов с 511 Т/С (rs16944) полиморфизмом гена IL-1 β в зависимости от различных вариантов аллелей. Пациенты имевшие гетерозиготные С/Т и гомозиготные Т/Т генотипы имели на 14,6 и 11,6 пг/мл выше показатели TNF- α , а также на 20,1 и 21,7 пг/мл выше показатели IL-1 β соответственно в отличие от носителей гомозиготного генотипа С/С 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β .

Пятой подглаве «**Полиморфизм локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных нестабильной стенокардией в зависимости от ТДС и БГУ**» было проведено исследование по распределению частот аллелей и генотипов С/Т полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС с коморбидными состояниями для установления “неблагоприятного” сочетания, приводящего к высокой вероятности развития заболевания в узбекской популяции.

Изучение полиморфизма генотипов (Таблица 5) выявило, что в группе пациентов с ИБС частота гомозиготного варианта Т/Т 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 существенно превышает показатели контрольной группы лиц (16,6 % против 7,5%, соответственно, $\chi^2=1,92$; P=0,166; OR=2,44).

Таблица 5

Распределение полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 у больных ИБС и здоровых индивидов

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр. 95% CI	Верхн. гр. 95% CI
	НС (n=97)	Контроль (n=40)					
С/С	54,6	72,5	3,76	0,052	0,46	0,21	1,02
С/Т	28,8	20	1,15	0,284	1,62	0,67	3,95
Т/Т	16,6	7,5	1,92	0,166	2,44	0,67	8,88

Частота гетерозиготного варианта С/Т 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 в этой группе больных почти не отличалась от контрольной группы.

Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10, показал наличие статистически достоверных различий аллелей Т и С генотипов Т/Т и С/С в группе больных ИБС в сравнении с контрольной группой здоровых лиц.

Изучение степени взаимосвязи полиморфного локуса -819 С/Т (rs1800871) гена IL-10 с концентрацией ЛПНП, МК сыворотки крови и присутствием психосоматических нарушений пациентов ИБС представляет особый интерес на процессы прогрессирования ИБС и атеросклеротического процесса. При формировании групп пациентов ИБС на группы в зависимости от концентрации МК крови нами была зарегистрирована ассоциация его уровня с 819 (rs1800871) С/Т полиморфизмом гена IL-10. У пациентов с генотипом Т/Т уровень МК был значительно выше и составило $596,0 \pm 20,3$ мкмоль/л, тогда как показатели гетерозиготного генотипа С/Т составило $452,3 \pm 20,3$ мкмоль/л и носители гомозиготного С/С генотипа имели в среднем $316,2 \pm 11,2$ мкмоль/л. Приведенные данные свидетельствуют о том, что присутствие в генотипе аллеля Т приводит к нарушению пуринового обмена.

Установлено, что в группах пациентов ИБС с ТДС носителей гомозиготных и гетерозиготных 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 было достоверно выше показателей группы контроля. При распределении средних значений по шкалам тревожности мы заметили, что пациенты с гомозиготным вариантом Т/Т гена IL-10 имели высокие показатели тревожности и депрессии. Пациенты с гомозиготным генотипом С/С имели HADS-A- $8,5 \pm 0,3$, HADS-D- $8,4 \pm 0,4$ балла, по шкале Спилбергера-Ханина ЛТ- $42,0 \pm 1,5$ и СТ- $43,9 \pm 1,4$ балла, в то время как пациенты с генотипом Т/Т имели статистически значимо высокие показатели (HADS-A- $13,7 \pm 0,6$, HADS-D- $13,5 \pm 0,7$ балла, по шкале Спилбергера-Ханина ЛТ- $55,1 \pm 1,9$ и СТ- $51,25 \pm 2,3$ балла), что утверждает о взаимосвязи ТДС с данным генотипом.

Изучены показатели некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от полиморфизма гена IL-10 С/Т 819 (rs1800871). Выяснилось, что пациенты с генотипом Т/Т (TNF- α : $83,2 \pm 5,1$ пг/мл; IL-1 β : $112,4 \pm 9,1$ пг/мл) показатели провоспалительных цитокинов статистически значимо выше, чем у носителей С/С (TNF- α : $65,0 \pm 3,1$ пг/мл; IL-1 β : $81,7 \pm 5,9$ пг/мл) и С/Т (TNF- α : $77,7 \pm 4,3$ пг/мл; IL-1 β : $103,9 \pm 8,4$ пг/мл) генотипов. Кроме того, противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 у данных пациентов с генотипом Т/Т (IL -4: $14,1 \pm 0,6$ пг/мл; IL -10: $10,6 \pm 0,5$ пг/мл) показатели были статистически снижены по сравнению с пациентами с генотипами С/С и С/Т 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10.

Четвёртая глава «**Определение эффективности фармакотерапии фебуксостатом и Дивазой у больных ИБС ассоциированной с психосоматическим расстройством и бессимптомной гиперурикемией в зависимости от 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β и 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10**» состоит из двух подглав.

В подглаве «**Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от аллельного**

варианта 511 Т/С (rs16944) гена IL-1 β » мы изучили эффективность терапии фебуксостатом в дозе 0,02-0,04 г/сут и Дивазой в фиксированной дозе НС ассоциированной с ТДС и БГУ у пациентов с различными аллельными вариантами генов IL-1 β и IL-10.

Для оценки влияния на успешность терапии у пациентов с ИБС ассоциированной с ТДС и бессимптомной ГУ, мы оценили разницу: между показателями шкал HADS и Спилбергера – Ханина до приема фебуксостата и Дивазы в стационаре и перед выпиской из стационара. Пациенты, получающие фебуксостат и Дивазу, были разделены на 3 подгруппы в зависимости от изучаемого полиморфного аллельного варианта генов IL-1 β и IL-10.

Показатели тревожности HADS-A после проведения 3-х месячной терапии у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β снизились на $4,6 \pm 0,2$ и $5,62 \pm 0,3$ балла соответственно, но не достигли целевых значений, в отличие от группы с генотипом С/С. Показатели депрессивности HADS-D у этих же пациентов снизились на $3,97 \pm 0,2$ и $5,0 \pm 0,3$ балла. При изучении результатов показателей шкалы Спилбергера-Ханина после проводимой терапии пациенты с генотипом С/С в отличие от пациентов с генотипом Т/Т достигли целевых значений и ситуативная тревожность снизились на $32,5 \pm 1,4$ балла, личностная тревожность на $29,5 \pm 0,9$ балла, тогда как пациенты с генотипом Т/Т имели СТ $40,4 \pm 1,7$; ЛТ $41,3 \pm 1,6$ балла, что еще раз подтверждает тяжелое течение тревожно-депрессивного синдрома среди пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т. Лица имеющие гетерозиготный вариант С/Т 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β до приема фебуксостата имели среднее значение МК $437,0 \pm 15,4$ мкмоль/л, после 3-х месячной терапии снизилось до $315,0 \pm 11,8$ мкмоль/л ($P < 0,001$). У пациентов с гомозиготным вариантом Т/Т 511 Т/С (rs16944) полиморфизма гена IL-1 β уровень достоверности составило ($P \geq 0,2$).

В подглаве «**Эффективность терапии ИБС с тревожно-депрессивным синдромом с учётом уровня МК в крови в зависимости от аллельного варианта 819 С/Т (rs1800871) гена IL-10**» для изучения роли 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10 на исход лечения препаратами фебуксостат и Дивазы мы решили изучить психосоматические показатели до и после лечения больных НС ассоциированной ТДС и БГУ. В ходе исследования выяснилось, что пациенты имевшие гетерозиготный вариант С/Т 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10, а также гомозиготный вариант Т/Т имели клинически выраженную тревогу/депрессию, в отличие от пациентов с генотипом С/С, которые имели субклинически выраженную тревогу/депрессию, но после 3-х месячной терапии препаратами фебуксостат и Дивазы данные показатели по шкале HADS-A снизились на $3,6 \pm 0,2$ и $5,4 \pm 0,2$ балла ($P < 0,001$) соответственно и HADS-D на $4,6 \pm 0,2$ и $6 \pm 0,3$ балла ($P < 0,001$), что показывает о рациональном подборе к традиционной терапии данных препаратов.

В ходе лечения фебуксостатом у лиц, имеющих Т/Т гомозиготный вариант 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10, до приема фебуксостата среднее значение уровня МК составило $596,0$ мкмоль/л, а после

его назначения снизилось до $365,6 \pm 12,9$ мкмоль/л ($P < 0,001$). Следовательно, назначение фебуксостата в схемы лечения больных ИБС ассоциированной бессимптомной ГУ целесообразно при носительстве гомозиготного Т/Т и гетерозиготного С/Т вариантов 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10.

При исследовании показателей провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β также можно заметить, что пациенты с гомозиготным генотипом Т/Т имели значительную разницу показателей после проводимой 3-х месячной терапии, $46,1 \pm 1,7$ и $64,5 \pm 2,3$ пг/мл соответственно, что также указывает о рациональной фармакотерапии данной группы больных.

Таким образом, эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками фебуксостата и Дивазы дал лучший эффект у больных ИБС с ТДС и БГУ с носительством гетерозиготного С/Т и гомозиготного Т/Т вариантов 819 С/Т (rs1800871) полиморфизма гена IL-10, чем у носителей гомозиготного варианта генотипа С/С. Это свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с ТДС и бессимптомной гиперурикемией, а прямой эффект фебуксостата на эндотелиальную дисфункцию в сочетании с антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротекторным препаратом Дивазы может значительно улучшать органную перфузию, снизить сердечно-сосудистые осложнения и способствовать улучшению качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных больных в период дестабилизации стенокардии в 78,1% наблюдается тревожно-депрессивный синдром (ТДС) (ситуативная-СТ и личностная-ЛТ тревожность) сопровождающийся высокой частотой встречаемости изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца Т, с преобладанием у женщин.

2. Период дестабилизации стенокардии сопровождается изменениями со стороны: липидного профиля (коэффициент атерогенности), бессимптомной гиперурикемией, провоспалительных (ФНО- α , IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) степень выраженности которых выше в зависимости от степени ситуативной и личностной тревожности.

3. Выявленные нарушения у больных ИБС с ТДС находят свое подтверждение в корреляционных взаимосвязях между суммой параметров использованных опросников (HADS и Спилбергера-Ханина) и провоспалительными (TNF- α - $R^2=0,5799$; IL-1 β - $R^2=0,6134$) интерлейкинами, а также между уровнем МК и провоспалительными (IL-1 β - $R^2=0,7894$; TNF- α - $R^2=0,7662$) цитокинами.

4. Анализ генов провоспалительных цитокинов показал высокую частоту встречаемости аллеля Т 511 Т/С (rs16944) гена IL-1 β (n-67; 81,3%) ассоциирующуюся с повышенным содержанием уровня МК выше 360 мкмоль/л (n-47; 73,4%) и ХС ЛПНП выше 4,0 ммоль/л (n-74; 58,1%). В то же время как изучение полиморфизма гена IL-10 в положении 819 показано

неоднозначные результаты. Нами были получены противоречивые данные между состоянием ТДС и IL-10. Обнаружено, что генетическая ассоциация между депрессией и гомозиготным вариантом генотипа Т/Т гена IL-10 составила (n-16; 16,6%), а между гетерозиготным генотипом С/Т (n-28; 28,8%), несмотря на то, что значения ЛПНП и содержание МК в группе с генотипом Т/Т были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип С/С и С/Т ($P < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно).

5. Назначение антидепрессанта Дивазы и урикозурического препарата фебуксостат к базисной терапии, назначаемой больным НС с ТДС сопровождалось снижением HADS-A у пациентов с генотипом С/Т и Т/Т на $4,1 \pm 0,2$ и $5,51 \pm 0,3$ балла соответственно; HADS-D на $4,28 \pm 0,2$ и $5,5 \pm 0,3$ балла соответственно. Проведение тестирования по шкале Спилбергера–Ханина зарегистрировало снижение ситуативной и личностной тревожности СТ на $5,31 \pm 0,4$ и ЛТ на $7,0 \pm 0,4$ балла соответственно у пациентов с генотипом Т/Т гена IL-1 β и IL-10. В то время как у больных с гомозиготным генотипом С/С при невыраженном уровне депрессии эффективность терапии была менее выражена.

6. Установлено, что у лиц, имеющих гомозиготный вариант Т/Т (С819Т) гена IL-10 назначение фебуксостата носит позитивный характер и сопровождается достижением целевого уровня МК в крови ($365,6 \pm 12,9$ мкмоль/л; $P < 0,001$). К сожалению, на фоне регулярного приема базисной терапии с добавлением фебуксостата у носителей генотипов С/С (n-14; 14,4%) и С/Т (n-13; 13,4%) (С819Т) гена IL-10 не достигнуты целевые уровни содержания МК.

7. Установлена взаимосвязь степени выраженности депрессии и достижения целевых уровней ХС ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) у пациентов с гомозиготным вариантом генотипа Т/Т гена IL-1 β и IL-10 обусловленная повышенным содержанием провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β и снижением противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10.

8. Наблюдаемый цитокиновый дисбаланс у больных НС с ТДС и бессимптомной гиперурикемией восстанавливается при назначении фебуксостата к базисной терапии и сопровождается снижением уровня провоспалительных цитокинов: TNF- α ($\Delta -36,1 \pm 1,6$ пг/мл) и IL-1 β ($\Delta -76,5 \pm 2,6$ пг/мл) генотипа Т/Т гена IL-1, а также гена IL-10 TNF- α ($\Delta -46,1 \pm 1,7$ пг/мл), IL-1 β ($\Delta -64,5 \pm 2,3$ пг/мл) и повышением противовоспалительных интерлейкинов IL-4 ($P < 0,001$) и IL-10 ($P < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.64.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

NASYROVA ZARINA AKBAROVNA

**PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH UNSTABLE SENOCARDIA DEPENDING ON
ETIOPATHOGENETIC RISK FACTORS**

14.00.06 - Cardiology

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

TASHKENT - 2020

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. №B2019.4.PhD/Tib1041.

The doctoral dissertation was carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.cardiocenter.uz and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: **Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Srozhidinova Nigora Zainutdinovna**
Doctor of Medical Sciences

Abdullaev Akbar Khatamovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «_____» _____2020, at «_____» at a meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (Address: 4, Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (registered under No.). Address: (4, Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67

The abstract of dissertation was distributed on «_____» _____2020.
(Registry record № _____ dated «_____» _____2020).

R.D.Kurbanov
Chairmen of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Academician

G.U. Mullabaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.B. Shek
Chairmen of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation)

The aim of the study is to study psychosocial risk factors for the development of coronary heart disease, levels of diagnosis, predicting the destabilization of diseases and a personalized approach to their therapy.

The object of the study on the basis of the Samarkand branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid from 2018 to 2020. 202 patients with a diagnosis of ischemic heart disease were examined. Of these, 155 patients with unstable angina pectoris and 47 patients with stable angina pectoris, which made up the control group.

Scientific novelty of the research

for the first time, a correlation was found between anxiety depressive syndrome and inflammatory interleukins, as well as uric acid levels in patients with CHD;

period of destabilization of angina: accompanied by changes in lipid profile, asymptomatic hyperuricemia and inflammatory interleukins (TNF- α , IL-1b), and their severity was found to depend on the level of situational and personal anxiety;

for the first time, the homozygous T/T genotype of the IL-1 T/C 511 gene and the most important association of heterozygous C/T genotype genetic markers were found to clinically express anxiety-depressive syndrome and predict the development of unstable angina in patients with CHD.

for the first time, the pathogenetic role of SNPs S (-511) T IL-1 gene and SNPs S (-819) T IL-10 gene in personalized therapy in patients with unstable angina associated with anxiety-depressive syndrome and asymptomatic hyperuricemia was identified.

Implementation of the research results. According to the results of scientific research in patients with unstable angina pectoris, methodological recommendations for "Complex correction of unstable variants of angina pectoris with anxiety-depressive syndrome" were approved (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand State Medical Institute. Date of approval 22.11.19 No. 8 nr/511)

"Optimization of treatment of unstable angina pectoris in patients with asymptomatic hyperuricemia" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand State Medical Institute. Date of approval 22.11.19 №8 nr/512).

The introduction of scientific results has determined a selective approach to the treatment of anxiety-depressive syndrome and without it, which makes it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with this pathology, improve treatment and prognosis of diseases, reduce the incidence of major cardiovascular diseases and re-hospitalizations.

The obtained scientific results on the study of the effectiveness of treatment of patients with unstable angina pectoris with comorbid conditions have been introduced into practical health care and are used in the work of the Samarkand branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid, in the Samarkand Regional Cardiological Dispensary. Research materials are used in the educational process when giving lectures and conducting practical exercises.

The results of the implementation contributed to adequate treatment, improvement of the immediate and long-term prognosis of life of patients with US, an individual approach to treatment and improvement of the quality of life of patients (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 328 of December 27, 2019).

The structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion and a list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Мирзаев Р.З, Ходжиметова Г.М., Тогаев Д.Х. Маркеры гиперурикемии как фактор риска и предикторы сердечно - сосудистых заболеваний. // Проблемы и биологии и медицины - Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины- 2016, №2(87) стр.190-193. (14.00.06; №19)
2. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Атаева М.С., Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х. Значение уровня мочевой кислоты в клинике и патогенезе острого коронарного синдрома // Проблемы и биологии и медицины- Научный журнал по теоретическим и практическим проблемам биологии и медицины- 2017, №3(96) стр.104-106. (14.00.06; №19)
3. Nasyrova Z.A. Personalized approach to therapy of patients with unstable angina cardiacity with anxiety-depressive disorder//European Science Review/July-August 2019 №7-8. Vienna. P. 21-24. 4. (14.00.06 (2) Journal IF – 0,55).
4. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А. Роль цитокинового дисбаланса на патогенез развития и прогрессирования нестабильных вариантов стенокардии // Проблемы биологии и медицины//№2 (109) 2019, С. 201-205. (14.00.06; №24)
5. Z.A. Nasyrova, E.N.Tashkenbaeva. Influence of psychosocial risk factors on the course of unstable angina // Журнал биомедицины и практики, специальный выпуск-2, Ташкент 2020. С.189-194. (14.00.06; №24)
6. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н. Влияние генов провоспалительных цитокинов и тревожно-депрессивного синдрома на прогрессирование ишемической болезни сердца // Терапевтический вестник Узбекистана, 2020. №1. С. 53-56. (14.00.06; №7)
7. Tashkenbaeva E.N., Rajabova N.T., Nasyrova Z.A., Kadirova F. Sh. The impact of the cytokine imbalance on angina destabilization in women of different age categories // Academicia an international multidisciplinary research journal, Vol 10, Issue 6, June 2020. P. 732-738, DOI 10.5958/2249-7137.2020.00642.4. (14.00.06 (2) Journal IF – 7,13).
8. Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh.Ch., Nasirova Z.A., Kadirova F.Sh., Yusupov Sh.Sh., Kamalov Z.S. Role of immunno reactions in the pathogenesis of clinical variants of coronary heart disease // Journal of Critical Reviews// ISSN-2394-51-25, Vol 7, Issue 1, 2020 , P.189-191. (14.00.06 (3) Scopus IF - 0,6).
9. Eleonora Tashkenbaeva, Zarina Nasirova, Shuhrat Ziyadullaev, Kadirova Farzona. The Role of Biopsychosocial Risk Factors on the Intensification of Unstable Angina // Internatsional Journal of Advanced Science and Technology. Vol.29, No.5, (2020), pp.1948-1952. (14.00.06 (3) Scopus IF - 0,41).
10. Tashkenbaeva E.N., Rajabova N.T., Nasyrova Z.A., Kadirova F. Sh. Impact of lipid metabolism disorders and psychological risk factors on the

development of cardiovascular disease among women of different age categories // Journal of Critical Reviews Vol:7, Issue: 12. 2020. P. 991-993. (14.00.06 (3) Scopus IF - 0,6).

II бўлим (II часть; II part)

1. Nasirova Z.A., Tashkenbaeva E.N. Features of the comorbid flow of unstable stenocardia and the anxiety-depressive syndrome depending on the blood cytokine level // Science review 5(22), June 2019. P.7-9.

2. Кадырова Ф.Ш., Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца // Журнал “Здоровья клинической и экспериментальной медицины”. Тернополь. 2017 г. №2 (30). Стр. 53-56.

3. Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д., Хасанжанова Ф.О., Насырова З., Абдиева Г., Усмонов Х. Влияние эндотелиальной дисфункции и наиболее неблагоприятные факторы риска на развитие нестабильной стенокардии // Материалы XXII международной научно - практической интернет - конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации». Переяслав-Хмельницкий. 28 февраля 2017 года. Стр. 501-503.

4. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зугуров И.Х., Кадырова Ф.Ш. Влияние гиперурикемии на клиническое течение и развитие осложнений ИБС // Наука и образование: проблемы и стратегии развития. Материалы III международной научно-практической конференции 15-16 ноября 2017 г. Уфа Стр.34-37

5. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Ганиев Р.С., Ортиков С.С. Корректирующая активность фебуксостата и гепарина в комплексной терапии у больных с бессимптомной гиперурикемией и с ОКС // Авиценна, Выпуск №25, Кемерово 2018., С. 62-67

6. Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадырова Ф.Ш., Насырова З.А., Зугуров И.Х. Молекулярно-генетические аспекты развития ИБС ассоциированная с бессимптомной гиперурикемией // VII международный форум кардиологов и терапевтов 21-23 марта 2018 г. г. Москва. С. 291.

7. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Насырова З.А. Абдиева Г.А., Зугуров И.Х., Кадырова Ф.Ш. Эффективность применения урикозурических препаратов и донаторов NO при лечении больных с ишемической болезнью сердца ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией // VII международный форум кардиологов и терапевтов 21-23 марта 2018 г. г. Москва. С. 292.

8. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Курбонова Ю.Ю. Роль фебуксостата в комплексной терапии больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения материалы IV международной научно – практической

конференции молодых ученых и студентов, IV форума медицинских и фармацевтических вузов России, Екатеринбург, 10-12 апреля 2019. С. 421-425

9. Насырова З.А., Шарапова Ю.Ш., Хасанжанова Ф.О. Влияние аффективных расстройств на прогрессирование ишемической болезни сердца // Научный журнал № 3 (37), Москва 2019, С. 42-46

10. Насырова З.А., Абдуллаев К.З. Влияние цитокинов на течение нестабильной стенокардии // Научный журнал № 3 (37), Москва 2019, С. 47-51 бет

11. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Тоиров А.Э. Течение нестабильных вариантов стенокардии при полиморбидных состояниях // *Miedzynarodowe czasopismo naukowe*//№27 (51) 2019, Czesc 3. 45-50С.

12. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Шарапова Ю.Ш., Абдиева Г.А. Прогностические факторы прогрессирования острого коронарного синдрома и пути их коррекции // Российский кардиологический конгресс кардиологов. г. Екатеринбург 24-26 сентября 2019г. С.376.

13. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Касымова Б.С., Якубова Д.М., Насырова Д.А. Влияние пуринового обмена на течение нестабильной стенокардии в условиях экстренной медицинской помощи // *Шошилич тиббиёт ахборотномаси/Вестник экстренной медицины, рецензируемый научно-практический журнал*. Ташкент - 2019, том 12, №3, С.190-191

14. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д., Хасанжанова Ф.О., Насырова Д.А. Роль аффективных расстройств при нестабильной стенокардии в условиях экстренной медицинской помощи // *Шошилич тиббиёт ахборотномаси/Вестник экстренной медицины, рецензируемый научно-практический журнал*. Ташкент - 2019, том 12, №3, С. 183-184

15. Насырова З.А. Роль пуринового обмена на течение нестабильной стенокардии // *Тиббиётнинг долзарб муаммолари мавзуидаги ёш олимлар республика илмий-амалий конференцияси материаллари Андижон 2019*, 561-562

16. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Нажмиддинова Н.К., Курбанова Ю.Ю., Алиева Н. К., Насырова Д.А. Роль урикозурических препаратов у больных ОКС с бессимптомной гиперурикемией // *Материалы 73 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» Самарканд 16-17 май 2019*, С.177-178

17. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Рофеев Ж., Юнусзода М. Влияние уровня мочевой кислоты на течение нестабильной стенокардии // *Материалы 73 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» Самарканд 16-17 май 2019*, С.178

18. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Насырова Д.А., Мирмухаммедов Н. Д. Роль депрессивного синдрома на течение нестабильной стенокардии // *Материалы 73 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» Самарканд 16-17 май 2019*, С.178

19. Ташкенбаева Э.Н., Насырова Д.А., Насырова З.А., Муинова К.К, Расули Ф.О. Депрессивный синдром и нестабильная стенокардия // Материалы 73 – й научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» Самарканд 16-17 май 2019, С. 179

20. Ташкенбаева Э.Н. Насырова З.А., Насырова Д.А. Связь депрессивного синдрома с цитокиновым дисбалансом при нестабильной стенокардии // Терапевтический Вестник Узбекистана научно-практический журнал, № 2 2019, С. 29

21. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Рахимов С.К., Насырова Д.А. Влияние тревожно-депрессивного синдрома на цитокиновый дисбаланс у больных ИБС // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов, 17–18 мая, 2019 г., Ташкент, Узбекистан. С. 184.

22. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Шарапова Ю.Ш., Хасанжанова Ф.О. Течение нестабильной стенокардии в зависимости от нарушения пуринового обмена // Российский кардиологический конгресс кардиологов. г. Екатеринбург 24-26 сентября 2019г. С.402.

23. Насырова З.А., Курбанова Ю.Ю., Насырова Д.А. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных с коморбидными патологиями // Вестник науки и образования//№1 (79) 2020. Часть 1, 96-100С.

24. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Рофеев М.Ш., Хайдарова А.Ю., Сафарова Ф.Х. Изучение полиморфизма гена IL-1 T/C511 в прогрессировании нестабильной стенокардии у больных с коморбидными патологиями // Journal of cardiorespiratory research, №1 ISSN:2181-0974, DOI:10.26739/2181-0974, 2020, P.85-91

25. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н. Влияние полиморфизма гена IL-10 C/T 819 на течение нестабильной стенокардии с тревожным синдромом // Актуальные проблемы фундаментальной, клинической медицины и возможности дистанционного обучения, международная онлайн конференция, Самарканд 1 мая 2020 год. С. 350-351

26. Насырова Д.А., Насырова З.А. Роль психосоциальных факторов риска на дестабилизацию ишемической болезни сердца // Актуальные проблемы современной медицины, материалы 74-й Международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института, Самарканд, 15 мая 2020 год. С.192-193

27. Насырова З.А., Насырова Д.А. Частота встречаемости сопутствующих патологий среди больных с ишемической болезнью сердца // Актуальные проблемы современной медицины, материалы 74-й Международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института, Самарканд, 15 мая 2020 год. С.193-194

28. Насырова З.А., Насырова Д.А. Роль полиморфизма гена IL-10 C/T 819 на течение нестабильных вариантов стенокардии с тревожным синдромом

// Актуальные проблемы современной медицины, материалы 74-й Международной научно-практической онлайн конференции студентов-медиков и молодых учёных, посвященной 90-летию Самаркандского государственного медицинского института, Самарканд, 15 мая 2020 год. С.194

29. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А. Метод комплексной коррекции нестабильных вариантов стенокардии с тревожно-депрессивным синдромом//Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 22.11.19 №8 н-р/511

30. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А. Оптимизация лечения нестабильной стенокардии у больных с бессимптомной гиперурикемией//Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 22.11.19 №8 н-р/512

31. Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции Республики Узбекистан № DGU 06975 «Персонифицированный подход к терапии нестабильных вариантов стенокардии» (Pptnvs.exe)

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали тахририягида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного
медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 04.12.2020 г. усл. печ. л. 3,02. Формат 60x84, ^{1/16}.
Тираж: 100 экз. Заказ № 180-2020
Тел/факс: 0(366)2330766
e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz**

