

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**НИЗОМОВ АЗИЗЖОН АБДУМАТЛУБОВИЧ**

**АЦЕТИЛЦИСТЕИННИНГ ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ  
БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ЭНДОТЕЛИАЛ ТИЗИМИ  
КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА ЯЛЛИҒЛАНИШ  
МАРКЁРЛАРЛАРИГА ТАЪСИРИ**

**14.00.05- Ички касалликлар**

**Тиббий фанлар бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

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

**Низомов Азизжон Абдуматлубович**

Ацетилцистеиннинг ўткир коронар синдром билан оғриган беморларнинг эндотелиал тизими кўрсаткичлари ва яллиғланиш маркёрларларига таъсири..... 3

**Низомов Азизжон Абдуматлубович**

Влияние ацетилцистеина на показатели эндотелиальной системы и маркеры воспаления у больных с острым коронарным синдромом..... 25

**Nizomov Azizjon Abdumatlubovich**

The effect of acetylcysteine on the parameters of the endothelial system and markers of inflammation in patients with acute coronary syndrome..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**НИЗОМОВ АЗИЗЖОН АБДУМАТЛУБОВИЧ**

**АЦЕТИЛЦИСТЕИННИНГ ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ  
БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ЭНДОТЕЛИАЛ ТИЗИМИ  
КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА ЯЛЛИҒЛАНИШ  
МАРКЁРЛАРЛАРИГА ТАЪСИРИ**

**14.00.05- Ички касалликлар**

**Тиббий фанлар бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2021**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1656 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Аляви Анис Лютфуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор,  
ЎзР. ФА академиги

**Расмий оппонентлар:**

**Аҳмедов Холмурод Саъдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Зияев Йўлдош Нигматович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «26» ноябр соат 13<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (806 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «13» ноябр да тарқатилди.  
(2021 йил «13» ноябр даги 27 рақамли реестр баённомаси)



**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,  
доцент

**Л.Т. Даминова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Бугунги кунда дунё аҳолиси орасида юрак ишемик касаллиги (ЮИК), жумладан ўткир коронар синдроми (ЎКС) оқибатида кузатиладиган юрак-қон томир етишмовчилиги беморларнинг ҳаёт сифатига салбий таъсири ва ногиронлигига сабаб бўлмоқда. Хорижий адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра, «...ўткир коронар синдром туфайли кейинги 2 йил ичида реваскулиразация ва ўлим ҳодисалари беморларнинг 25 %да, 4 йилдан кейин эса деярли 40 %да учрайди...»<sup>1</sup>. ЮИК, хусусан ЎКСни даволашда сўнгги йилларда эришилган сезиларли ютуқларга қарамай, бу касалликни ташхислаш ва даволаш муаммолари, шунингдек, унинг асоратларини ечими бугунги кунда тўлиқ ҳал этилмаган. Шунинг учун ЎКС даволашнинг самарали усуллари қаратилган тадқиқот ишлари долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда ЎКСни ташхислашда, даволашда янги усулларни яратиш ва такомиллаштириш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ЎКСда яллиғланиш кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаштириш, томир эндотелий фаолияти ўзгариши ва уларнинг яллиғланиш жараёнига боғлиқлигини аниқлаш, эндотелий дисфункциясининг (ЭД) ЎКС шакли, давомийлиги ва клиник кечишига кўра ўзига хослигини аниқлаштириш, унда миокардда кузатиладиган ўзгаришларда ЭД ва яллиғланишнинг ўрнини аниқлаш ҳамда касалликда ЭД авжланиб боришини олдини олишнинг монанд даво усулларини ишлаб чиқиш муҳим вазифалардан ҳисобланади.

Мамлакатимизда ҳозирги вақтда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш, аҳоли орасида турли хавфли касалликларни олдини олиш, ташхислаш ва даволаш борасида кенг қўламли тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни профилактика қилиш»<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Мазкур вазифаларни амалга оширишда ЎКСга чалинган беморларга кардиолог ва кардиореаниматолог томонидан кўрсатиладиган тиббий хизмат даражасини ошириш ва хавф омилларини бартараф этиш ҳамда даволашда ЭДни тиклашга қаратилган давони такомиллаштириш, аҳоли орасида ЮИКни камайтириш билан бир қаторда ЎКСни олдини олиш, ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича

<sup>1</sup> EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group. Gender in cardiovascular diseases. Eur Heart J/ – 2016. – №37. – р. 24–34.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳоннинг ривожланган давлатларида сўнгги йилларда ЎКСни ўрганиш доирасида ўтказилган тадқиқотлар барча хавф омиллари таъсирида ЮИК ривожланишида универсал механизм сифатида қараладиган ЭД жараёнини ва гемодинамик ўзгаришларнинг ҳолати ҳамда турли хил гуморал омилларга боғлиқлигини кўрсатган. Шундай экан, ЭДга таъсир қилувчи, жумладан, ЎКСда уни тиклашга қаратилган даво чораларини такомиллаштириш муаммолари сақланиб қолмоқда.

ЎКСни даволашга қаратилган илмий ишлар доирасида қатор тадқиқотлар олиб борилган. Унда томир деворидаги тромбознинг ривожланишини тўхтатишга қаратилган гуруҳга кирувчи антиромботик, антиагрегант ва фибринолитик дорилар, яъни қон ивиш каскадининг турли бўғинларига таъсир этувчи воситалар самандорлиги исботланган (De Lemos J.A., Wiviott S.D., 2006). ЎКСда гомеостазга антеагрегантларнинг таъсиридаги муҳим ўрни кўрсатилган (ISIS-2, The RISC Group, Antiplatelet Trialist' Collaboration, 2014). Эндотелий функциясининг яхшиланишига қаратилган давонинг тизимли атеросклеротик ўзгаришларнинг регрессиясига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган (Rymer JA, Newby LK., 2017). Яллиғланиш олди цитокинларини ЎКС авжланишига таъсири, улар томонидан периферик тўқималар ва кардиомиоцитларга нейрогуморал ва ренин-ангиотензин-алдестерон тизим фаоллигини шакллантириш, азот оксиди маҳсулотлари (NO) ҳамда метаболизмнинг омилларига шикастлантирувчи таъсири аниқланган (Шилов А.М., 2011; Garsua-Salas J.M. et. al., 2014). Шу билан бир қаторда, ЎКСда ЭД ва яллиғланиш маркёрларига ацетилцистеиннинг таъсири юзасидан илмий адабиётлардаги манбаларда маълумотлар келтирилмаган.

Ҳозирга қадар мамлақтимизда ЎКСга чалинган беморларда катехоламин метабولىк бузилишларини бирламчи яллиғланиш медиаторларга боғлиқлиги (Шамситдинова А.С., 2019), ЎКС/МИдан касалланиш ва ўлимни камайтириш мақсадида юрак қон-томир касалликларини эрта аниқлаш, даволаш ҳамда профилактикаси (Курбанов Р.Д. 2011; Мамасолиев Н.С. 2005), метабولىк синдромли ЎКС билан ҳасталанган беморларни даволашни такомиллаштириш (Орипова Н.Х., 2019), ЎКС билан асоратланган артериал гипертензия мавжуд

беморларда юрак эктопик фаоллигининг хусусиятларига (Очилова Д.А, Хасанов С.А, 2020) бағишланган муаммолар бўйича қатор олимлар илмий тадқиқотлар олиб боришган. Лекин, ЎКС мавжуд беморларда ЭДни ацетилцистеин негизида тиклашга қаратилган даво тўғрисида маълумотлар келтирилмаган.

N-ацетилцистеин NO-синтаза ферменти туфайли азот оксидни шакллантириш жараёнига таъсири туфайли молекуляр нишонлар турини ўзгартиришга олиб келишини ва азот оксидини модуляцияловчи, яъни уни кўпайишига ёки камайишига олиб келувчи модда ҳисобланишини инобатга олиб уни ЎКСда ЭДга таъсирини ўрганиш амалий аҳамият касб этади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти РИТ ва ТРИАТМнинг илмий тадқиқот ишлари режасига № 01800229 сонли «Ички касалликлар ташхисоти ва даволаш самарадорлигини оширишнинг янги усуллари ишлаб чиқиш» (2019-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ST-сегменти кўтарилган ЎКС билан кечувчи беморларда N-ацетилцистеиннинг эндотелий функцияси ва яллиғланиш кўрсаткичларига таъсирини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ST сегменти кўтарилган ЎКСнинг клиник ва гемодинамик хусусиятларини баҳолаш;

ЎКС ST сегменти кўтарилиши билан кечувчи беморларда яллиғланиш маркёрларининг ўзгаришларини аниқлаш;

ST сегменти кўтарилган ЎКС билан кечувчи беморларда томир эндотелиал функциясини кўрсаткичларининг ўзгариши ва уларнинг иммун-яллиғланиш кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

ЎКС ST сегменти кўтарилиши билан кечувчи беморларда N-ацетилцистеиннинг NO-тизими ва эндотелийга боғлиқ вазодиятация (ЭБВД) кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш;

ST сегменти кўтарилган ЎКС билан кечувчи беморларда N-ацетилцистеин негизида ЭД ва яллиғланиш маркерларнинг динамикасини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази кардиореанимация бўлимига тушган электрокардиограммада ST сегменти кўтарилган ЎКСга чалинган, 41 дан 68 ёшгача ( $58,4 \pm 10,5$ ) бўлган 100 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена қони ва зардоби, биокимёвий, ЭКГ, ЭхоКГ ва ЎКС ташхисотига доир тадқиқотлар материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида умумклиник, биокимёвий, иммун-ферментли, асбобий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ST сегменти кўтарилган ЎКСда томирлар эндотелий фаолияти бузилиши ва унинг авжланиб боришида гиперцитокинемиянинг (IL-1 $\beta$ , IL-6 ва ЎНО- $\alpha$ )

ўрни асосланган;

ЎКС ST сегменти кўтарилгиши билан кечишида базисли даво ва тож томирларини ангиопластикаси асосида N-ацетилцистеин қўлланилишининг NO-тизими мувозанатини тикланиши орқали томир эндотелий фаолиятига ижобий таъсири исботланган;

ST сегменти кўтарилган ЎКСда N-ацетилцистеиннинг гиперцитокинемия, яъни IL-6 агрессивлигини сўндириши туфайли яллиғланиш жараёнини тиклашдаги ўрни асосланган;

ЎКС ST сегменти кўтарилишида N-ацетилцистеин асосида ЭБВДнинг ҳаққоний силжишлари ва  $\Delta D$  нинг динамикаси ҳамда унинг систолик қон оқими чўққи тезлиги ( $\Delta V_{ps}$ ) ва охириги диастолик қон оқими тезлиги ( $\Delta V_{ed}$ ) силжиш кўрсаткичларига ижобий таъсири исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

ST сегменти кўтарилган ЎКСга чалинган беморларда NO-тизимини дисбаланси негизида томирларнинг эндотелий фаолияти бузилишини ўрни баҳоланган;

ЎКС ST сегменти кўтарилишида ишемия жараёни, жумладан иммун-яллиғланиш механизмлардаги ўзгаришларни ЭДга боғлиқлигини аниқлаш имконини берувчи кўрсаткичлар таҳлилий жиҳатдан умумлаштирилган;

кардиолог ва кардиореаниматолог учун ЎКС ST сегмент кўтарилишида турли шакллари клиник кечиш хусусиятларини ЭД ва яллиғланиш кўрсаткичлар асосида баҳолаш мезонлари шакллантирилган;

ST сегменти кўтарилган ЎКС аниқланганда БД негизида ЭД тиклашга қаратилган давонинг, яъни N-ацетилцистеиннинг аҳамияти ва уни юрак-қон томир тизмидаги гемодинамик функционал имкониятларини яхшилашдаги ўрни тавсифланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотда фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, фенотипик, биокимёвий ва асбобий ҳамда статистик усулларига таянганлиги, олинган маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти ST-сегменти кўтарилган ЎКС (ЎКС ST сегмент кўтарилиши)нинг клиник манзараси ва ЭД ҳамда яллиғланиш кўрсаткичларининг миқдорий ҳамда хусусиятларига йўналтирилган ёндошув асосида тавсифлаш соғлиқни сақлаш тизими амалиётига ЮИКни самарали ташхислашга имкон берувчи манба сифатида хизмат қилиши билан ажралиб туради. Шунингдек, ST сегменти кўтарилган ЎКС ривожланишида хавф омиллари, жумладан томир эндотелий фаолияти бузилишларининг аҳамияти



касалликни кечишида башорат бериш имконининг яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЎКС STсегмент кўтарилишида ЭД ни аниқлаш билан бир қаторда, уни тиклашга қаратилган даво усулининг устивор томонларга эгаллиги ҳам мазкур илмий изланишнинг амалий жиҳатдан муҳимлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** ST сегменти кўтарилган ЎКСда томир эндотелий фаолияти бузилишини аниқлашда ва уни тиклашга қаратилган даволашнинг самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ЭД аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «Ўткир коронар синдромда эндотелиал дисфункцияни аниқлаш усули» номли (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 7.08.2021й. 8н-з/281 – сонли маълумотномаси) услубий тавсияномаси тасдиқланган. Мазкур услубий тавсиянома кардиолог ва кардиореаниматологларга мўлжалланган бўлиб, ундаги тавсиялар ЎКС ST сегмент кўтарилишида томир эндотелий фаолиятини ташхислаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ЭДни даволаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «ST сегменти кўтарилган ўткир коронар синдромда эндотелиал дисфункцияни тиклашга қаратилган даволаш усули» номли (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 7.08.2021 й. 8н-з/281 - сонли маълумотномаси) услубий тавсияномаси тасдиқланган. Мазкур услубий тавсияномада берилган тавсиялар томир эндотелий фаолияти бузилишини даволаш негизида касалликни асоратларини олдини олиш имконини берган;

ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечган беморларда ЭДни даволаш бўйича ташхислаш ва уни даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Бухоро тумани тиббиёт бирлашмаси марказий шифохонасида клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 7.08.2021 й. 8н-з/281- сонли маълумотномаси). Амалиётга тадбиқ этилган натижалар йил давомида ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечган беморларда касалликни эрта ташхислаш ва прогностлаш, асоратларни камайиши ҳамда моддий сарф-ҳаражатларнинг қисқариш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманда, жумладан 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 130 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўткир коронар синдромда томир эндотелий фаолиятини бузилиши ва яллиғланиш жараёни ҳамда уларни тиклашнинг аҳамияти**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда ЎКСнинг патогенетик хусусиятлари, ЮИКнинг ривожланишида ЭД ва яллиғланиш жараёнларининг ўрни кенг ёритилган. ЎКС ST сегмент кўтарилишининг ривожланиши ва авжланишида ЭДнинг аҳамияти ва таснифланиши ҳамда миокарднинг шикастланиши ёки некрозини шаклланишида томир эндотелий фаолияти ва яллиғланиш жараёнларига алоҳида урғу берилган. ЮИКни хавф омиллари асосида клиник кечиш хусусиятлари, ташхислаш усулларининг ўзига хос томонлари, даволашдаги замонавий ёндошувлар ва амалиётдаги муаммоларга ҳам аҳамият берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотга жалб қилинган беморлар клиник материали ва ўткир коронар синдром қўлланилган тадқиқот усулларининг умумий тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материал ва тадқиқот усуллари, умумий ва махсус текширув усуллари, текширув натижаларини статистик ҳисоблаш ва клиник материалнинг умумий белгилари ва беморларнинг клиник тавсифи келтирилган. ЎКС ST сегмент кўтарилишидаги беморларда томирлар эндотелий фаолияти ва яллиғланиш маркёрларининг силжишларини аниқлаш мақсадида беморларда сўраб суриштириш, кўздан кечиришдаги аниқланган ўзгаришлар, миокарддаги ишемик жараён ҳисобига гемодинамик ўзгаришлар даражаси, томир эндотелий фаолияти ва яллиғланиш жараёни кўрсаткичларидаги силжишлари, умумий клиник, биокимёвий, асбобий текширувлар таҳлилларини амалга оширишга қаратилган. Тадқиқотнинг 1-босқичида ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда мақсадли клиник-лаборатор, яллиғланиш маркёрлари ва томир эндотелий функциясига оид ҳамда тегишли асбобий текширувлар ўтказилган. Бунинг учун ўртача  $57,2 \pm 11,5$  ёшда бўлган ЎКС ST сегмент кўтарилиши ташхиси билан ётқизилган 100 нафар (I гуруҳ) ва қиёслаш мақсадида ЮИК стабил стенокардияси II-IV синф (ЮИК-СС II-IV) ташхиси билан касалланган ( $56,2 \pm 6,9$  ёш) 30 нафар (II гуруҳ) беморлар ҳамда назорат гуруҳи учун 20 нафар соғлом шахслар ( $55,6 \pm 6,2$  ёш) танланган. Гуруҳлар ўзаро ёши ва жинси бўйича

тахминан мос келган.

Тадқиқотнинг 2-босқичида ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ацетилцистеиннинг ЭД ва яллиғланиш кўрсаткичлари динамикаси тахлилига қаратилган илмий изланиш асосида олиб борилган. Бунинг учун ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда тўртта гуруҳга тақсимланган. Улар ёши, жинси ва бошқа кўрсаткичлар бўйича тахминан ўзаро тақсимланган (1-жадвал). I гуруҳга (n=25) стационар шароитида базисли даво (БД), яъни анъанавий медикаментоз даво тадбирлари қўлланилган беморлар киритилган бўлса, II гуруҳга (n=25) киритилган беморларга эса БД негизида тож томирлари ангиопластикаси (БД+ТА) амалга оширилган.

1-жадвал

### Гуруҳдаги беморларнинг тавсифи

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (БД) (n=25)	II гуруҳ (БД+ТА) (n=25)	III гуруҳ (БД+АЦЦ) (n=25)	IV гуруҳ (БД+ТА+АЦЦ) (n=25)
Бемор ёши	56,1±6,1	59,1±4,9	59,7±5,4	58,1±6,4
Эркаklar	11 (44)	8 (32)	12 (48)	10 (40)
Аёллар	14 (56)	17 (68)	13 (52)	15 (60)
ЮИК давомийлиги (йил)	4,1±0,22	3,3±0,21	3,6±0,21	2,9±0,21

Қолган икки гуруҳ ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда N-ацетилцистеин (АЦЦ) қўлланилган, яъни III гуруҳни (n=25) БД негизида АЦЦ қўлланилган (БД+АЦЦ) беморлар ҳамда IV гуруҳ (n=25) ТА негизида АЦЦ қўлланилган (БД+ТА+АЦЦ) беморлар ташкил қилган. N-ацетилцистеин (АЦЦ) таблетка шаклида 1200 мг кунига 10 кун давомида буюрилган.

Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари: кардиоген шок, қайталанган миокард инфаркти, юрак нуқсонлари, мия қон айланишининг ўткир бузилишлари, буйрак ва жигар етишмовчилиги, ўпка-бронх касалликлари, оғир қандли диабет ва аритмиялар; Covid-19 га чалинган ва ўтказган беморлар; N-ацетилцистеин (АЦЦ) препарати ёки унинг компонентига кузатилган аллергия реакция мавжудлиги.

Самарадорликликни аниқлаш усуллари учун NO-тизими кўрсаткичлари динамикаси; IL-6, TNF-α ва C-реактив оксил (СРО) динамикаси; гемодинамика кўрсаткичлари ва эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг (ЭБВД) силжиши каби кўрсаткичлар инобатга олинган.

NO-тизими даражасини аниқлаш учун биокимёвий усуллар қўлланилиб, ЭБВД силжишини эса реактив гиперемия синамадан (РГС) олдин ва кейинги қон томир диаметри қийматларининг динамикаси орқали ўнг елка артериясининг доплерографиясидан олинган маълумотлари асосида, D. S. Selemajer услуги бўйича баҳоланган. Ўнг елка артерияси кўрсаткичларининг ўзгаришлари Acuson 128 (АҚШ) ультратовуш тизимининг фазали панжарага эга бўлган 7 МГц чизиқли датчик ёрдамида баҳоланган. Гемодинамик ўзгаришлар эхокардиографик (ЭхоКГ) текширувдан олинган кўрсаткичларни баҳолаш орқали баҳоланган.

Тадқиқотда олинган натижаларга STATISTICA (StatSoft, 6,1–8,0 версияси, АҚШ) дастурий пакети ёрдамида статистик ишлов берилган. Қўлланилган диаграмма ва жадваллар MS Excel 2007 ёрдамида тузилиб, маълумотларнинг миқдорий кўриниши  $M+SD$  шаклда тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Ўткир коронар синдромда эндотелий дисфункцияси ва яллиғланиш жараёнининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида мазкур касалликнинг кечиш хусусиятлари, хавф омиллари, коморбидлик ҳолати, гемодинамик бузилишлари, яллиғланиш жараёни ва томир эндотелий фаолияти ўзгаришларига оид натижалари келтирилган.

Проспектив тадқиқотлар негизида олиб борилган илмий ишимиз натижаларига кўра, ЎКС ST сегмент кўтарилиши ўзининг кечиши, кенг кўламдаги клиник манзара билан ажралиб турган. Бунда беморлар ичида аёллар эркекларга нисбатан устунлик қилиб, барча беморлардан 59%ни улар ташкил қилган. Тадқиқотга жалб қилинганлар асосини 51 ёшдан зиёд беморлар бўлиб, эркекларда 41,5% улуши 51-60 ёшга тўғри келган, аёлларда эса 44,1% ҳолатларда 61 ёшдан катта бўлган беморларда аниқланган. 3/4 ҳолатда АГ негизида ЎКС ва 1/5 улушида қандли диабет аниқланган. Ўз навбатида, беморларнинг 78% улушида чекиш, 38% ТВИ ошиши ва 42% ҳолатда гиподинамия каби хавфли омили топилган. Қолаверса, гиперлипедемия 85% беморларда кузатилиб, бунда паст зичликдаги липопротеидлар (ХС ПЗЛП) 78% ва триглицеридлар (ТГ) ошиши 87% беморларда ўз аксини топган. Шу билан бир қаторда, юрак уриш сони  $>80$  бўлган беморларнинг улуши 74%ни ташкил қилган ва 32% беморда аритмиялар аниқланиб, улар асосан бўлмача ва монотопли қоринча экстрасистолиялар ва Гис тутами чап оёқча блокадаси шаклларида келган.

Маълумки, томир эндотелий фаолиятини бузилиши натижасида липопропротеинларнинг трансцитози бузилади ва шу сабабли атеросклероз жараёнини авжланиши кузатилади (Cheng C, Tempel D, van Naperen R, et al. 2006). Бу вазиятда ЮИК негизида ўткир жараёнларнинг юзага келиш эҳтимоли ошиб боради. Дарҳақиқат, илмий тадқиқотдаги олган натижалар ЮИКнинг барқарор кечишидаги беморларга нисбатан ЎКС ST сегмент кўтарилишига учраган беморлар гуруҳида ХС ПЗЛП деярли икки баробар ( $p<0,05$ ) ошиб кетганлигидан далолат берган. Шунингдек, ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ТГ ишонарли даражада ( $p<0,05$ ) ЮИК-СС II-IV беморларининг кўрсаткичларидан фарқланган. Шундай қилиб, хавф омиллар ЮИКнинг ўткир кечишини юзага келишида муҳим ўрин тутди ва бунинг натижасида ЎКС ST сегмент кўтарилиши вазиятдаги клиник кўриниши эҳтимоли ошиб боради.

Стационарга ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан тушган ва тадқиқотга жалб қилинган 100 нафар барча беморлар 3 сутка давомида, уларнинг 51% улуши ЎКС ST сегмент кўтарилиши Q тишли ўткир миокард инфарктига (ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ), 40% ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишсиз ЎМИ ва 9% ҳолатда ностабил стенокардияга (НС) айланган.

Маълумки, коморбидлик, асосий касалликнинг авжланиши, асоратланиши ва прогнозига таъсирида тўғридан тўғри омиллардан

ҳисобланади. Шундай экан, патологик жараёни зўрайиб бориши ёндош касалликларининг патогенентик жиҳатдан таъсирига боғлиқ бўлади. Шунинг учун, таҳлил негизида тадқиқотга жалб қилинган беморларда ёндош касалликлар таркибига эътибор берилди. Тадқиқотга жалб қилинган ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда турли хил ёндош касалликлар, яъни полиморбидлик вазияти аниқланган бўлиб, қандли диабет ва АГдан ташқари, асосан сийдик йўллари инфекцияси (16%), сурункали холецистит (56%), сурункали гастрит (37%), сурункали бронхит (4%) ва анемия (67%) каби касалликлар қайд этилган.

Беморларни дастлаб ва динамикада олинган ЭхоКГ кўрсаткичларининг таҳлили ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда чап қоринчанинг (ЧҚ) ҳолати ҳамда унинг систолик ва диастолик фаолиятлари мазкур вазиятнинг оқибати, яъни ЎМИ ёки НС шаклланишига боғлиқ бўлган. Табиийки, ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НС билан яқунланган беморларнинг дастлабки кунларидан ЧҚнинг миокардда шикастланган майдони (МШМ) аниқланмаган, лекин ЧҚнинг ҳажми Q-тўлқинли ЎМИ шаклланишида муҳим ўрин эгаллаган. Бунда ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ чалинган беморларда ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишсиз ЎМИга нисбатан МШМ 8 баробар ( $p<0,002$ ) фарқланган. Айтиш лозимки, МШМ локал қисқариш индексига (ЛҚИ) таъсир кўрсатади ва бу ўз навбатида, гуруҳлар ўртасида фарқликлар кузатилишидан далолат берган. Қолаверса, ЛҚИ ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИга чалинган беморларда ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НСга нисбатан 2 баробар ( $p<0,02$ ), ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишсиз ЎМИга нисбатан эса 1 баробар ( $p<0,05$ ) кўп бўлган.

Маълумки, ЧҚнинг ремоделланиши ва унинг функционал имкониятлари чегараланиб бориши ЧҚнинг отиш фракцияси (ОФ) пасайишига олиб келади. Ҳақиқатан ҳам, МШМ юқори бўлган ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИда ЧҚ ОФ ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НСга нисбатан ишончли равишда ( $p<0,05$ ) фарқланган. Лекин, ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ билан ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишсиз ЎМИга чалинган беморлар ўртасида ЧҚ ОФ бўйича аҳамиятли фарқлик ( $p>0,05$ ) кузатилмаган. Ўз навбатида, ЎКС ST сегмент кўтарилишининг ЎМИга ўтган беморларда ЧҚнинг охириги диастоладаги ҳажми индексини (ОДҲИ) кўрсаткичи ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НСга нисбатан ишончли кўпайган, лекин ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ билан ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишсиз ЎМИ ўртасида статистик аҳамиятдаги ишончли фарқлик ( $p>0,05$ ) бўлмаган. Шунингдек, ЧҚнинг деворининг нисбий қалинлиги (ДНҚ) фақат ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ билан ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НС беморлари ўртасида ишончли фарқлик ( $p<0,05$ ) аниқланган.

ЮИК авжланиши, яъни ЎКС ST сегмент кўтарилишикузатилганда диастола фаолияти кўрсаткичларининг таҳлили унда маълум ўзгаришлари юзага келишидан далолат берган. Бу ўзгаришлар бевосита диастолик ўзгаришларнинг чуқурлашуви ва чап бўлмачада (ЧБ) босим ортиши каби гемодинамик-мослашув механизмларни юзага келиши билан боғлиқ бўлган. Ваҳоланки, бундай ЧҚ диастолик фаолиятнинг бузилишлари турли даражадаги диастолик

дисфункцияни (ДД) шаклланишига олиб келган. Ўз навбатида, тадқиқотга жалб қилинган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларига нисбатан ЧҚнинг ДД турларига кўра тақсимланишини таҳлили ЧҚ миокардида шикастланиш ёки некроз майдони кенглиги асосида унинг функционал имконияти бузилиши негизида юзага келганидан далолат берган. Бунда ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ ДДнинг 2-даражали ёки псевдомеъёрий тури ва 3-даражали ёки рестриктив турлари учраб, беморларнинг мос равишда 39,2% ва 13,7% улушини ташкил қилган. Шу ўринда айтиб ўтиш жоизки, бу гуруҳдаги беморларда клиник-анамнестик маълумотларига кўра, АГ давомийлиги бошқа гуруҳдаги беморларга нисбатан кўпроқ бўлган. Қолаверса, ЎКСнинг ЎМИга ўтиши ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НСга нисбатан ЧҚ ДД устунлиги билан фарқланган. ЎКС ST сегмент кўтарилиши→НСда 77,8% ДД аниқланмаган бўлса, барча ИМ беморларда ДД кузатилган.

Шундай қилиб, ЭхоКГ кўрсаткичларининг таҳлили ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ЎМИ билан яқунлашиши ЧҚнинг систолик ва диастолик фаолиятининг ифодаланган ўзгаришига сабаб бўлган ва айниқса ЎКС ST сегмент кўтарилиши→Q тишли ЎМИ ДД кузатилиши билан кечган.

Бугунги кунда маълумки, ЮИКнинг негизини ташкил қилган тож томирларидаги атеросклеротик жараён миокарддаги ўзига хос ишемик ўзгаришларга олиб келиши яллиғланиш механизмлар билан чамбарчас боғлиқдир. Холбуки, ишемик ўзгаришлар, шикастланиш ва некротик бузилишлар негизидаги яллиғланиш жараёнининг фаоллиги баҳолаш имконини берадиган яллиғланишнинг ўткир фаза оқсиллари оиласига мансуб С-реактив оқсил (СРО) динамикасига олиб келади. Бунда ЎКС ST сегмент кўтарилишида СРО назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан 4 баробар ( $p < 0,001$ ), ЮИК-СС II-IV га чалинган беморларга нисбатан эса 2 баробар ( $p < 0,05$ ) фарқ қилган (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Беморларда яллиғланиш жараёни кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=20)	I гуруҳ (ЎКС ST сегмент кўтарилиши) (n=100)	II гуруҳ (ЮИК-СС II-IV) (n=30)	p
СРО (мг/л)	4,4±0,71	17,5±3,7	9,9± 1,8	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,01$ ; $p^\# < 0,05$
ЎНО-α (пг/мл)	32,3±1,9	112,5±9,2	81,2±8,4	$p^* < 0,01$ ; $p^\& < 0,05$ ; $p^\# < 0,05$
IL-1β (пг/мл)	32,1±3,1	116,4±10,7	97,3±8,1	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,02$ ; $p^\# > 0,05$
IL-6 (пг/мл)	42,4±6,1	156,2±13,1	101,2±9,1	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,05$ ; $p^\# < 0,05$

Изоҳ: СРО – С-реактив оқсил; p – ишончлилик даражаси, яъни: \* - I ва назорат гуруҳлари, & - II ва назорат гуруҳлар ва # - I ва II гуруҳлар орасида фарқланиш шартли белгилари.

Маълумки, иммун тизимининг ҳар қандай ўткир вазиятга, жумладан ишемия, гемодинамик бузилишлар ва қон ивиш тизимининг ўзгаришига ўзига

хос бўлган жавоблари, яъни тўқималарни тиклашга қаратилган механизмида цитокинлар тизимининг фаоллашуви кузатилади (Kang S. et al., 2020). Улар ичида ЎНО- $\alpha$  яллиғланиш олди реакцияларини шакллантиришда муҳим воситачиларидан бири ҳисобланади ҳамда у бошқа цитокинлар билан ҳамкорликда деярли барча тикланиш механизмларида иштирок этади (Иванникова Е.В. 2013). Шу билан бир қаторда, у томир эндотелий фаолияти бузилиши, жумладан NOS-2 орқали патологик NO ҳосил бўлишига туртки бўлади. Қолаверса, томир эндотелиясида жойлашган рецепторларнинг экспрессиясини кучайтиради ва лейкоцитларнинг тўқималарга миграциясига замин яратиш орқали эндотелий хужайраларининг парчаланишига олиб келади (Murakami T., 2008). Бунинг натижасида эффектор хужайралар фаоллашуви яллиғланиш медиаторларини синтезига олиб келади. Ҳақиқатан ҳам, 2-жадвалда кўрсатилганидек, тадқиқот йўлида олинган натижаларига кўра, ЎКС ST сегмент кўтарилиши миокарддаги ишемик вазият авжланиши негизида ЎНО- $\alpha$  миқдори ( $p < 0,01$ ) ошиб борган. Ўз навбатида, IL-6 артериал қон томирлари деворида жойлашган хужайра адгезия молекуласи атеросклерозни ривожланиши ва авжланишида муҳим омил ҳисобланади. Бундан келиб чиқиб айтиш мумкинки, IL-6 миқдорининг кўпайиши артерия деворларида атеросклерознинг ривожланиши, пиллакча ўсиши ва коронар асоратларга айланишидан далолат беради. Олинган натижаларга кўра, IL-6 ЮИК вазият ўткирланиши натижасида унинг миқдори кўпайган. Бунда назорат ва II гуруҳларга нисбатан I гуруҳда у ишончли даражада ( $p < 0,001$  ва  $p < 0,05$  мос равишда) фарқланган. Шу билан бир қаторда, соғлом кишиларга нисбатан ЮИК чалинган беморларда IL-1 $\beta$  миқдорини кўпайиши аниқланган (2-жадвал). Шундай қилиб, ЎКС ST сегмент кўтарилиши беморлари қон зардобидида IL-1 $\beta$ , IL-6 ва ЎНО- $\alpha$  цитокинларининг миқдори ошиши кузатилади.

### 3-жадвал

#### Беморларда томир эндотелиал фаолияти кўрсаткичлари

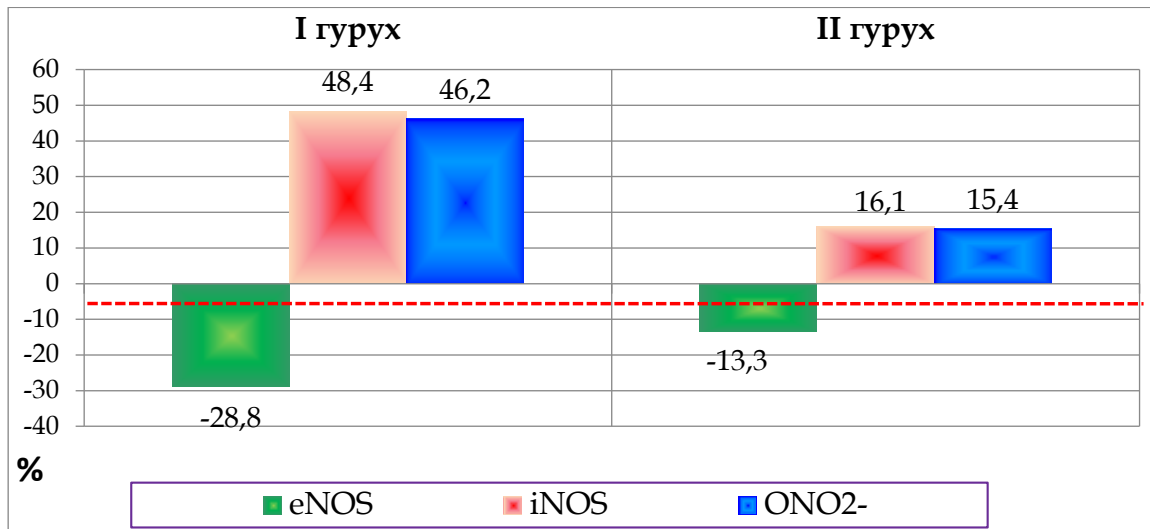
Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=20)	I гуруҳ (n=100)	II гуруҳ (n=30)	p
eNOS, (мкмоль/дак/л)	19,8 $\pm$ 0,61	13,9 $\pm$ 0,32	17,1 $\pm$ 0,11	$p^* < 0,01$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# > 0,05$
iNOS, (мкмоль/дак/л)	0,31 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,02	0,36 $\pm$ 0,01	$p^* < 0,05$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# < 0,05$
ONO $_2^-$ , (мкмоль/л)	0,13 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,03	$p^* < 0,05$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# < 0,05$

Изоҳ: p – ишончилилик даражаси, яъни: \* - I ва назорат гуруҳлари, & - II ва назорат гуруҳлари ва # - I ва II гуруҳлар орасида фарқланиш шартли белгилари.

Маълумки, томир эндотелий фаолиятини изоҳлашда NO-тизими кийматларининг силжишлари артериал қон томири ўзгаришларига олиб келувчи асосий омиллардан ҳисобланади (Zacharia E. et al., 2020). Дарҳақиқат, тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг томир NO-тизимини ўрганиш туфайли гуруҳлар кўрсаткичлари ўртасида тавофутлар борлиги аниқланган. Бунда, 3-жадвалдан кўриниб турибдики, ЎКС ST сегмент кўтарилишида eNOS кўрсаткичлари бошқа гуруҳлардан ишончли равишда фарқланиб, назорат

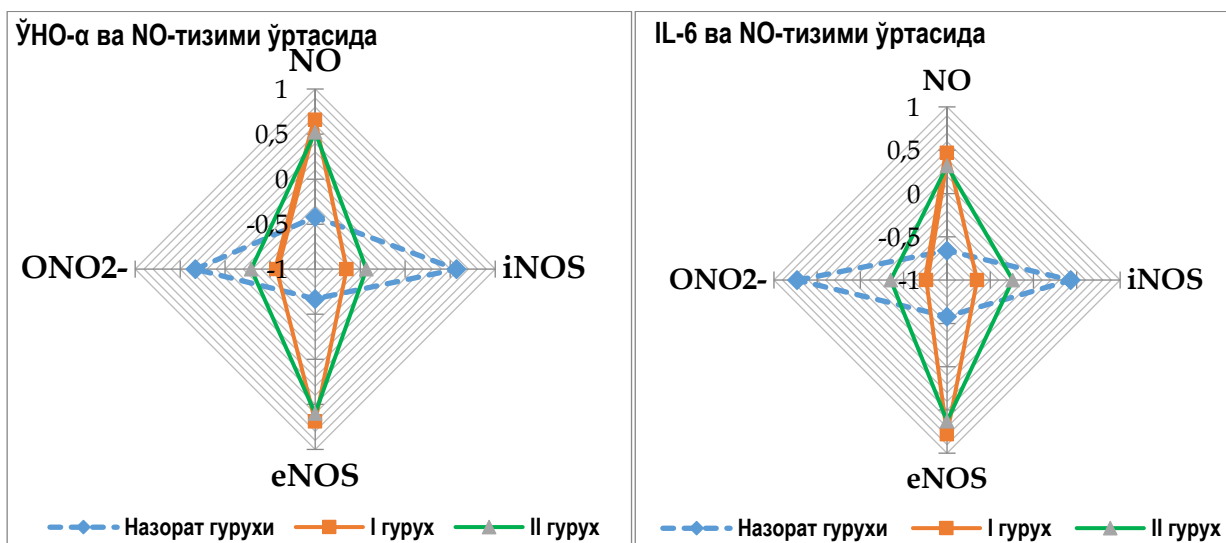
гурухига нисбатан яққол ( $p < 0,01$ ) камайган бўлса, iNOS ва  $\text{ONO}_2^-$  эса аксинча ( $p < 0,05$ ) ошган. ЮИК-СС II-IV га чалинган беморларда эса iNOS ва  $\text{ONO}_2^-$  назорат гурухига нисбатан статистик аҳамиятли бўлмаган ( $p > 0,05$ ) қийматлар кайд этилган.

Демак, 1-расмдан кўрсатилганидек, ЎКС ST сегмент кўтарилишига чалинган беморлар қон зардобиди назорат гурухига нисбатан eNOS эса 28,8% гача сезиларли даражадаги камайиши кузатилган.



**1-расм. Назорат гурухига (қизил чизик) нисбатан гурухларда NO-тизими кўрсаткичларининг ўзгариши (%).**

Бугунги кунда ЎКСнинг патогенетизида муҳим ўрин эгаллаган гемодинамик жараёнлардан ташқари, унинг ривожланишида ЭД ва иммунитет фаоллашувини аҳамияти ҳамда уларнинг ўзаро боғлиқликлиги қаратилган етарли тушунчалар ҳам шаклланган. Шундай экан, ЎКС ST сегмент кўтарилишида ЭД ривожланиши ва авжланиши организмнинг турли вазиятдаги иммун жавобга боғлиқлигини ўрганиш илмий қизиқиш уйғотди.



**2-расм. NO-тизими ва цитокинларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлиги.**



Маълумки, яллиғланиш олди цитокинларини миокарднинг фаолиятига таъсири эндоген NO-тизими ишлаб чиқаришни модуляцияси орқали амалга оширилади (Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A., 2004). Ўз навбатида eNOS фаоллиги миокардни қисқариши билан бошқарилса, iNOS эса цитокинларнинг миқдорига боғлиқдир (Kang S. et al., 2020). ЎКС ST сегмент кўтарилишида кузатилган ЭДнинг даражасини цитокинлар профилига нисбатан ўзгаришини ўрганиш кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғланишларга қаратилган таҳлил асосида амалга оширилди. Таҳлиллар негизида ЎНО- $\alpha$  ва IL-6 ларни назорат гуруҳида, 2-расмдан кўриниб турибдики, iNOS ва  $\text{ONO}_2^-$  билан ўзаро тўғри мусбат, NO ва eNOS билан эса манфий корреляцион боғланиш қайд этилган. Ўз навбатида, ЮИКга чалинган беморларда, айниқса I гуруҳда ЎНО- $\alpha$  ва IL-6 ларни беморлар қон зардобидида ошиб бориши бу боғланишларни тескари томонга ўзгаришига олиб келган. 2-расмдан кўриниб турибдики, NO-тизими кўрсаткичларини шу цитокинлар билан ўзаро корреляцион боғланиш натижаларидан келиб чиққан ҳолда чизилган чизма назорат гуруҳда горизонтал ромб шаклида бўлса, I ва II гуруҳларда вертикал ромб шаклга айланган. Бунда iNOS ва  $\text{ONO}_2^-$  ларни ЎНО- $\alpha$  билан корреляцияси назорат гуруҳида мусбат  $r=0,56$  ва  $r=0,33$  мос равишда қайд этилган бўлса, I гуруҳ беморларида эса бу кўрсаткичлар манфий тескари боғланишга айланган (мос равишда  $r=-0,65$  ва  $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ). Бироқ, eNOS ни ЎНО- $\alpha$  билан ўзаро тескари боғланишдаги корреляцияси, беморларда (I ва II гуруҳларда) шу цитокинни ошиши негизида аксинча тўғри боғланишга айланган (I гуруҳ:  $r=0,52$  ва  $r=0,6$  мос равишда;  $p<0,05$ ). Шунингдек, iNOS ва  $\text{ONO}_2^-$  ларни IL-6 билан корреляцияси соғломларда тўғри боғлиқлик (мос равишда  $r=0,43$  ва  $r=0,73$ ) аниқланган бўлса, I гуруҳларда беморларда эса ушбу корреляция тескари боғланишга ( $r=-0,65$  ва  $r=-0,76$  мос равишда;  $p<0,05$ ) айланган.

Демак, корреляцион боғланишлар ЎКС ST сегмент кўтарилишида иммун-яллиғланиш жараёни, яъни яллиғланиш олди цитокинлари ЎНО- $\alpha$  ва IL-6 ларнинг агрессивлиги негизида томирлар эндотелий функцияси бузилишини авжланиши кузатилишидан далолат берган. Қолаверса, iNOS экспрессиясини фаоллашуви ва  $\text{ONO}_2^-$  концентрациясини ошиши негизида NO ва eNOS кескин камайиши туфайли ЭД авжланади.

Маълумки, ЭБВД томир деворининг функционал ҳолатини акс эттирувчи муҳим кўрсаткич бўлиб, елка артериясини реактив гиперемия синамиси орқали эндотелийга боғлиқ кенгайиш даражасини аниқлаш орқали ЭД ва унинг даражаларини аниқлаш мумкин (Иванов А.Н., 2014). Тадқиқотга жалб қилинган ЎКС ST сегмент кўтарилишива ЮИК-СС II-IV чалинган беморларда ЭБВД кўрсаткичлари ва уларнинг реактив вазодилатация қийматларининг таҳлили эса назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражадаги фарқликлари қайд этилганлигидан далолат берган. Бунда РГСдан кейин артерия диаметри ўзгариш даражаси ( $\Delta D$ ) ЎКС ST сегмент кўтарилишида назорат гуруҳига нисбатан деярли 3 баробар ( $p<0,001$ ) кўп силжиган. ЮИК-СС II-IV чалинган беморларда назорат гуруҳи билан ҳам РГС олдинги ( $p<0,05$ ) ва кейинги ( $p<0,001$ ) ҳолатларда  $\Delta D$  ишончли даражада фарқланган. Ўз навбатида, улар ўртасида  $\Delta D$ га нисбатан ишончли равишда ( $p<0,05$ ) силжишлар билан фарқланган. ЎКС ST сегмент

кўтарилишида синамадан кейин елка артериясида систолик қон оқими чўкки тезлиги ўзгариш қиймати ( $\Delta V_{ps}$ ) ишончли ( $p < 0,05$ ) ошган, ЮИК-СС II-IV билан эса ишончли равишда силжиш қийматлари ( $p > 0,05$ ) фарқланмаган. Охирги диастолик қон оқими тезлиги силжиш қиймати ( $\Delta V_{ed}$ ) эса ЎКС ST сегмент кўтарилишида синамадан кейин ишончли ( $p < 0,05$ ) камайган. Ўз навбатида, қон оқими ҳажми ( $\Delta V_{voI}$ ) аксинча ( $p < 0,01$ ) камайган. Шу билан бир қаторда, РГСдан кейин пульс индексининг ( $\Delta PI$ ) силжишида эса назорат гуруҳида кузатилган манфий қиймат ЎКС ST сегмент кўтарилиши беморларида мусбат қийматга айланган. Шунингдек, ЎКС ST сегмент кўтарилиши ва ЮИК-СС II-IV гуруҳлар ўртасида  $\Delta PI$  силжишида аксинча статистик аҳамиятли фарқлик ( $p > 0,05$ ) қайд этилмаган. Периферик қаришлик индекси (RI) таҳлили эса ЮИК-СС II-IV дан фарқли равишда ЎКС ST сегмент кўтарилиши беморларининг РГС олдин қийматларида назорат гуруҳидан ишончли даражадаги ортишдан ( $p < 0,05$ ) далолат берган.

Шундай қилиб, тадқиқотга жалб қилинган ЮИКга чалинган беморларда ЭБВД силжишлари хос бўлиб, бунда ЎКС ST сегмент кўтарилишида ЭД негизида томир диаметри чегараланиши ҳамда систолик қон оқими чўкки тезлигини ортиши ( $V_{ps}$ ) ва аксинча охирги диастолик қон оқими тезлигини ( $V_{ed}$ ) сусайиши кузатилади. Шунингдек, қон оқими ҳажми ( $V_{voI}$ ) камайши билан бир қаторда, периферик қаришлик индекси (RI) ортиши негизида пульс индекси (PI) камайиши аниқланади.

Диссертациянинг «**Ўткир коронар синдромда ацетилцистеин таъсирида томир эндотелий фаолияти ва яллиғланиш кўрсаткичларининг динамикаси**» деб номланган тўртинчи бобида ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда томир эндотелий фаолияти ва яллиғланиш кўрсаткичларига N-ацетилцистеиннинг (АЦЦ) таъсирини ўрганишга қаратилган тадқиқот иши натижалари келтирилган.

Беморларда қўлланилаётган даво усули негизида самадорликлик кўрсаткичларининг динамикаси доирасида ўтказилган тадқиқот натижалари кўрсатишича, уларнинг ЭДни коррекциялаш орқали касалликнинг клиник яхшиланиши ва унинг турғунлигига эришиш мумкин. Эндотелий фаолиятни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, АЦЦ қўлланилиши самадорлик билан боғлиқ бўлган қийматларнинг ўзгариши кузатилган (4-жадвал). БД ва ТА негизида АЦЦ буюрилишидан олинган натижалар NO-тизмимидаги кўрсаткичларнинг 10-кун якунида ишонарли даражадаги ( $p < 0,05$ ) ижобий ўзгаришлардан далолат берган. Шу билан бир қаторда, 4-жадвалдан кўриниб турганидек, даво негизида eNOSни ижобий динамикаси кузатилган ва у БД+АЦЦ ҳамда БД+ТА+АЦЦ қўлланилган беморларида яққол ишонарли ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,01$  мос равишда) даражада ўсганлиги аниқланган. Ўз навбатида, iNOS АЦЦга боғлиқ равишда камайиши ўз аксини топган. Шунингдек, эндотелийга боғлиқ вазодиятациянинг пасайишида  $OH_2^-$  алоҳида аҳамиятга эга ва у АЦЦ қўлланилиши билан сезиларли даражада ишонарли ўзгариши аниқланган.

Шундай қилиб, беморларда ЎКС ST сегмент кўтарилиши аниқлангандан кейин биринчи соатларидан БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦ қўлланилиши эндотелий фаолиятини яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатади, яъни кузатилган NO-

тизимини дисбалансини коррекциялашда муҳим ўрин эгаллайди.

ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларни даволаш негизида томирнинг эндотелий фаолиятига нисбатан самарадорлик баҳоланганда реактив гиперемия синамадан (РГС) олдин ва кейинги натижаларда гуруҳлар ўртасида фарқлар аниқланган.

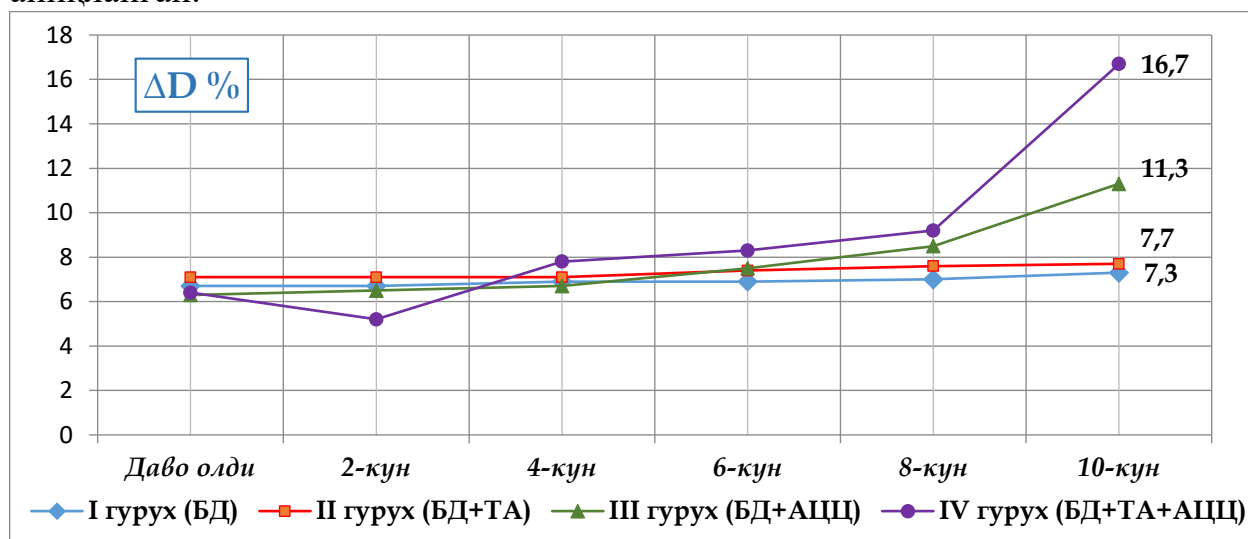
#### 4-жадвал

#### ЎКС ST сегмент кўтарилишида даво негизида томир эндотелий фаолияти кўрсаткичларини динамикаси

Кўрсаткичлар		I гуруҳ (n=25)	II гуруҳ (n=25)	III гуруҳ (n=25)	IV гуруҳ (n=25)
eNOS, (мкмоль/ дк/л)	Даво олди	14,2±2,1	14,7±1,9	13,1±1,3	12,7±1,4
	10-кун	16,4±0,9	17,1±3,2	19,3±1,1*	20,2±2,2**
iNOS, (мкмоль/ дк/л)	Даво олди	0,49±0,2	0,51±0,3	0,48±0,1	0,5±0,2
	10-кун	0,43±0,4	0,48±0,4	0,38±0,1	0,31±0,1*
ONO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , (мкмоль/л)	Даво олди	0,19±0,03	0,18±0,05	0,20±0,02	0,21±0,02
	10-кун	0,17±0,02	0,14±0,02*	0,16±0,01*	0,13±0,01**

Изоҳ: ишонарлик даражаси \*p<0,05, \*\*p<0,01, даво олди кўрсаткичларга нисбатан.

Қон елка томири диаметри (D) қийматларининг динамикаси ЭБВДнинг силжишининг сабаби бўлган. АЦЦ негизида ижобий динамика ( $\Delta D\%$ ) кузатилган. Ўз навбатида, БД ва АТ билан бир қаторда N-ацетилцистеин қўлланилиши  $\Delta D$ ни назорат гуруҳларига нисбатан 1,5-2 баробар фарқланишига олиб келган. Асосий гуруҳларда ЭБВДнинг силжишини кўрсатувчи D даволашгача бошланғич кўрсаткичларга нисбатан даволашнинг 10-якунида  $5\pm 0,03\%$  ( $p<0,005$ ) ва  $10,3\pm 0,06\%$  ( $p<0,001$ ) мос равишда ортиши аниқланган.

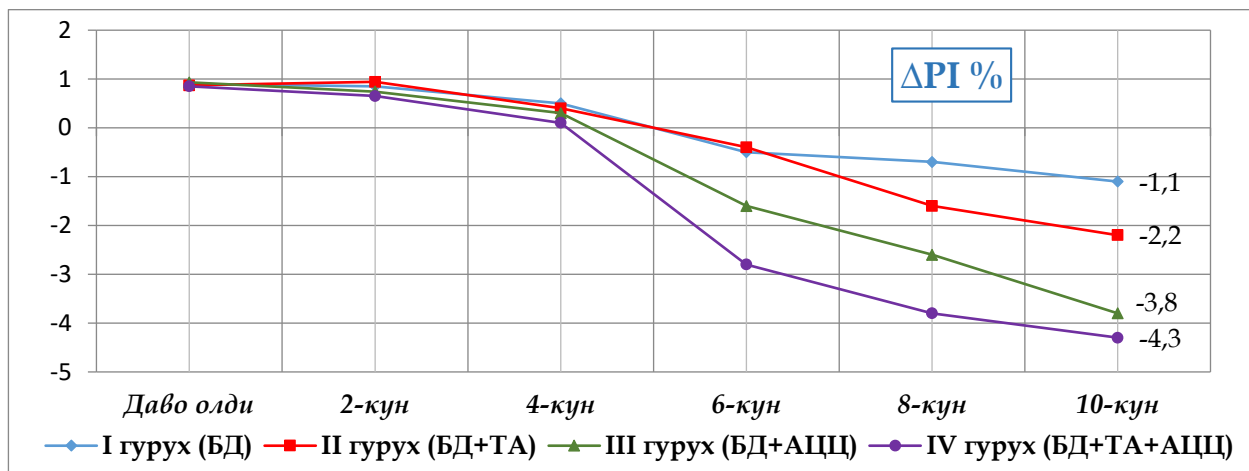


3-расм. Елка артериясининг дуплеқсли сканирлаш орқали реактив гиперемия синамаси асосида Dнинг даво жараёнидаги динамикаси ( $\Delta$  – синама олди ва синамадан кейинги %даги ўзгариш даражаси, D – ўнг елка артерияси диаметри).

РГС негизда елка артериясини дуплексли сканерлаш ўнг елка артериясида систолик қон оқими чўққи тезлиги ( $V_{ps}$ ) яққол ўзгаришларни аниқлаган. Даво негизда  $V_{ps}$  сезиларли даражадаги динамикаларга эга бўлиб, у ЭБВД силжишидан далолат берган. Бунда,  $V_{ps}$  БД ва БД+ТА даво жараёнида  $10,1 \pm 2,3\%$  ва  $12,4 \pm 3,1\%$  гача камайган. Ўз навбатида, БД ва БД+ТА негизда АЦЦ қўлланилиши  $V_{ps}$ нинг даводан аввал кўрсаткичига нисбатан статистик аҳамиятга эга бўлган ўзгаришга олиб келган. БД+АЦЦ буюрилиши  $V_{ps}$ ни ишонарли даражада  $22,2 \pm 3,3\%$  ижобий камайишига ( $p < 0,05$ ) олиб келган бўлса, БД+АЦЦ+ТА да эса бу кўрсаткич  $26,2 \pm 2,7\%$  гача ( $p < 0,05$ ) пастга тушган.

Шу билан бир қаторда, барча даволаш жараёни эндотелийга силжиш кўрсаткичининг елка артериясининг охириги диастолик қон оқими тезлиги ( $V_{ed}$ ) ижобий динамикасига олиб келган. Бунда унинг БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦда шу кўрсаткич қийматининг давонинг 10-кун якунида  $17,1 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ) ва  $23,7 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,01$ ) гача ошиши аниқланган.

Маълумки, томир эндотелийси фаолияти бузилиши, яъни ЭД юзага келиши, томир деворидаги тебраниш жараёнига ўз таъсирини кўрсатади. Мадомики, елка артерияси  $\Delta D$  ва  $\Delta V_{ps}$  ҳамда  $\Delta V_{ed}$  ўзгариши кузатилад экан, улар томирнинг тебраниши, яъни пульс индексига (PI) ўз таъсирини кўрсатади. Дархақиқат, N-ацетилцистеин қўлланилиши ҳисобига  $\Delta D$  ва  $\Delta V_{ps}$  ҳамда  $\Delta V_{ed}$  ижобий силжишлари негизда  $\Delta PI$  динамикаси кузатилган. 4-расмда кўрсатилгандек,  $\Delta PI$  барча даво негизда мусбат кутбдаги кўрсаткичдан манфий кутбдаги кўрсаткичга айланган. Бу кўрсаткич қиймати БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦ да давонинг 10-кун якунида аҳамиятли бўлиб, даводан олдинги кўрсаткичга нисбатан  $\Delta PI$   $-2,87 \pm 0,08\%$  ва  $-3,45 \pm 0,09\%$  гача ( $p < 0,05$ ) фарқланган.

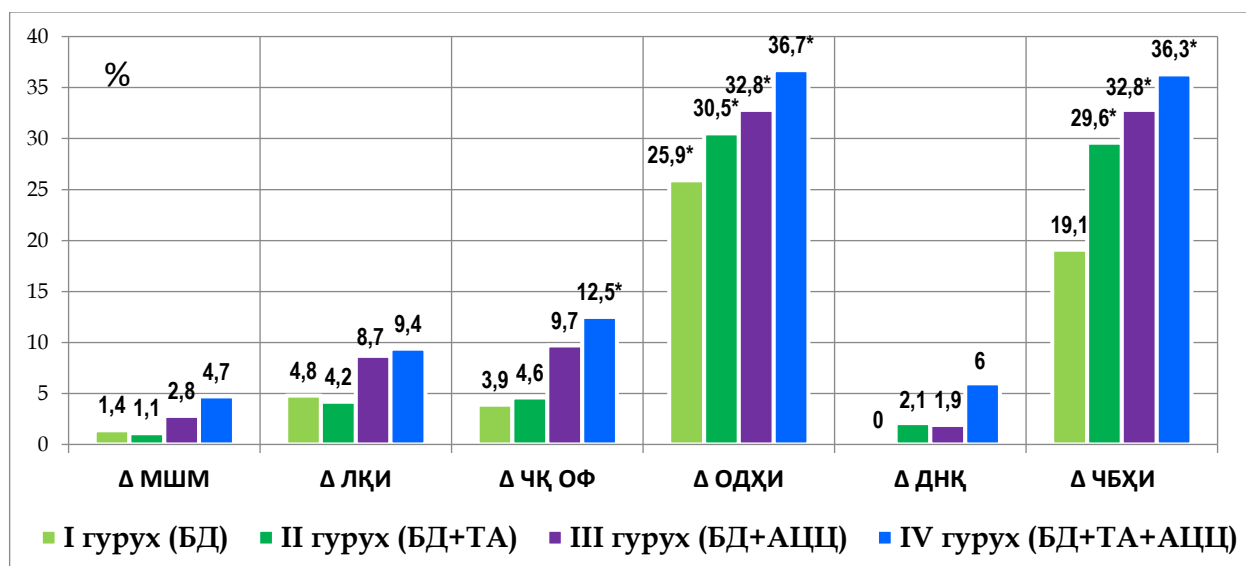


**4-расм. Елка артериясининг дуплексли сканирлаш орқали реактив гиперемия синамаси негизда PI нинг даво жараёнидаги динамикаси ( $\Delta$  – синама олди ва синамадан кейинги %даги ўзгариш даражаси, PI – пульс индекси).**

Шундай қилиб, олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, ЎКС ST сегмент кўтарилиши асосида миокард инфаркти кузатилган беморларда БД+АЦЦ ва ТА+АЦЦ қўлланилиши NO-тизимини дисбалансини

коррекцияланиши, яъни томир эндотелий фаолиятини яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатади ва бунинг натижасида ЭБВДнинг ижобий силжишларига олиб келади. Бунда елка артериясининг реактив гиперемия синамаси негизида D нинг 5-10,3% ижобий динамикаси кузатилиб,  $\Delta V_{ps}$  ва  $\Delta V_{ed}$  яхшиланишига замин яратади. Шу билан бир қаторда, ЭДни кўрсатувчи  $\Delta D$  ва  $\Delta V_{ps}$  ҳамда  $\Delta V_{ed}$  ўзгариши томирнинг тебранишини (PI) муқобиллаштиришига туртки бўлади.

ЭхоКГ кўрсаткичларининг даво негизида олинган натижаларга кўра, гемодинамиканинг барча гуруҳда маълум даражадаги силжишлари кузатилган (5-расм). 10-кун яқунига келиб ЧҚнинг МШМ фоиз ўлчами бўйича гуруҳлар ўртасида яққол фарқланиш кузатилмаган ва гуруҳлар орасида статистик аҳамиятга эга ( $p > 0,05$ ) фарқликлар бўлмаган. Шунингдек, ЛҚИ бўйича ҳам ишонarli даражадаги кўрсаткичлар динамикаси кузатилмаган. Лекин, фоиз сифатидан даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 10-кун яқунига ўсиш кўрсаткичлар гуруҳлар орасида фарқликлар борлигидан далолат берган.  $\Delta$ ЛҚИнинг ўсиш фоизи давонинг 10-кун яқунида БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦ да (8,7% ва 9,4% мос равишда) назорат, яъни N-ацетилцистеин олмаган гуруҳларга (4,8% ва 4,2% мос равишда) нисбатан 2 баробар фарқ қилган. Ўз навбатида, 5-расмдан кўриниб турибдики, даво негизида ЧҚ ОФнинг ўсиш фоизи юзасидан гуруҳлар ўртасида фарқликлиги яққоллиги аниқланган. Бунда N-ацетилцистеинни БД ёки ТА негизида қўлланилиши, яъни БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦ да назорат гуруҳларига нисбатан 2,5 баробар фарқ қилган.



**5-расм. Даволаниш жараёнида ЭхоКГ кўрсаткичларининг ўзгариш фоизи ( $\Delta\%$ ). \* -  $p < 0,05$ .**

Олинган натижаларга кўра, даволаниш жараёнида ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ЧҚнинг охириги диастоладаги ҳажмини индекси (ОДХИ) барча беморларда ишончли даражада камайган, лекин ОДХИнинг даво олди кўрсаткичларига нисбатан давонинг 10-кун яқунида  $\Delta$  фоизи БД+АЦЦ ва БД+ТА+АЦЦ да назорат гуруҳларига нисбатан 5-6% фарқ қилган. Шунингдек, ЧҚнинг ДНҚ барча гуруҳларда яққол динамика

кузатилмаган ( $p > 0,05$ ), лекин улар ичида фақат БД+ТА+АЦЦда ДНК ўсиш даражаси 6% силжишдаги кўрсаткичга эга бўлган.

Ўз навбатида, БД ва АТ билан бир қаторда, N-ацетилцистеин қўлланилиши ЧБХИнинг ижобий силжишларига олиб келган. БД+АТ ва БД+АТ+АЦЦ қиёсланганда иккала гуҳда ҳам ижобий ишонарли даражадаги ( $p < 0,05$ ) динамика кузатилган. Лекин, ўсиш даражалари қиёсланганда эса БД+ТА+АЦЦда 36,3%ни ташкил қилган бўлса, БД+ТАда 29,6% бўлган. Бундан келиб чиққан ҳолда айтиш мумкинки, N-ацетилцистеин ЧБХИни 6,7% ижобий камайишига олиб келган.

Шундай қилиб, ЎКС ST сегмент кўтарилишида N-ацетилцистеин қўлланилиши ЧҚнинг функционал имкониятларини яхшиланиши ва ЧБни зўриқишини камайитиришда ижобий таъсир кўрсатади.

Даволаниш жараёнида яллиғланиш олди цитокинлари динамикасининг таҳлили ҳам барча гуруҳдаги беморларда маълум даражадаги силжишлари кузатилганидан далолат берган (5-жадвал ва 6-расм).

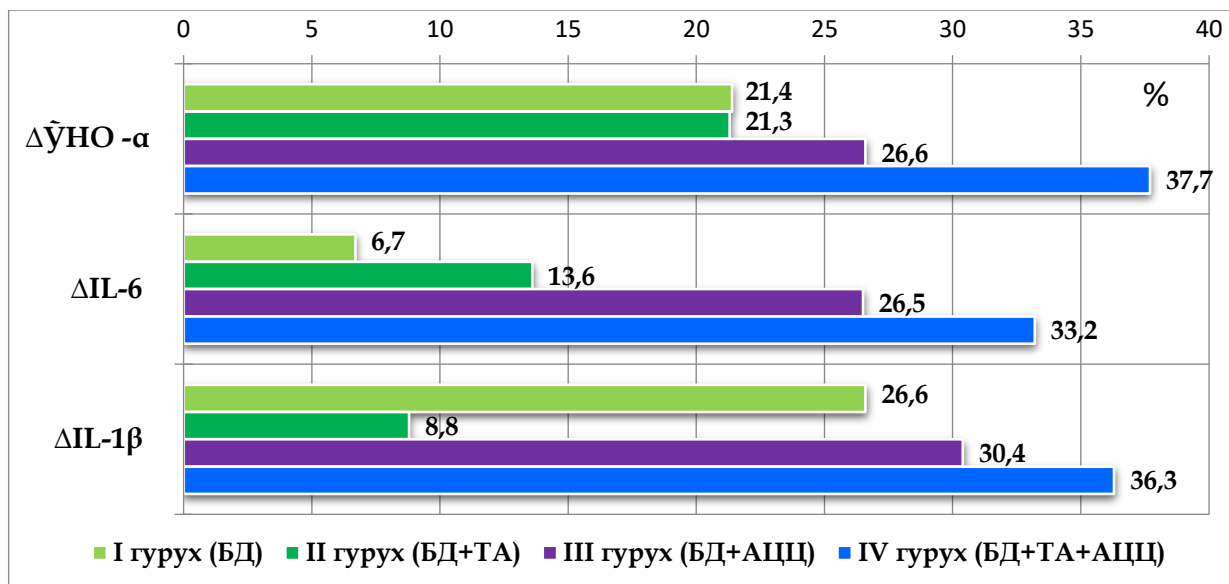
#### 5-жадвал

#### Даволаниш жараёнида яллиғланиш кўрсаткичларини динамикаси

Кўрсаткичлар		I гуруҳ (БД) (n=25)	II гуруҳ (БД+ТА) (n=25)	III гуруҳ (БД+АЦЦ) (n=25)	IV гуруҳ (БД+ТА+АЦЦ) (n=25)
ЎНО-α (пг/мл)	Даво олди	112,1±7,5	110,7±6,1	109,2±4,4	114,2±8,4
	10-кун	88,1±9,9*	87,1±3,5*	80,2±3,1*	71,2±3,8**
IL-6 (пг/мл)	Даво олди	150,3±17,2	157,3±15,5	149,1±13,1	153,8±14,8
	10-кун	140,2±19,4	135,9±21,9	109,6±12,5*	102,8±16,1*
IL-1β (пг/мл)	Даво олди	114,3±11,5	110,2±9,6	105,4±10,1	112,8±12,2
	10-кун	83,9±14,7*	100,5±13,3	73,4±9,6**	71,8±8,8*

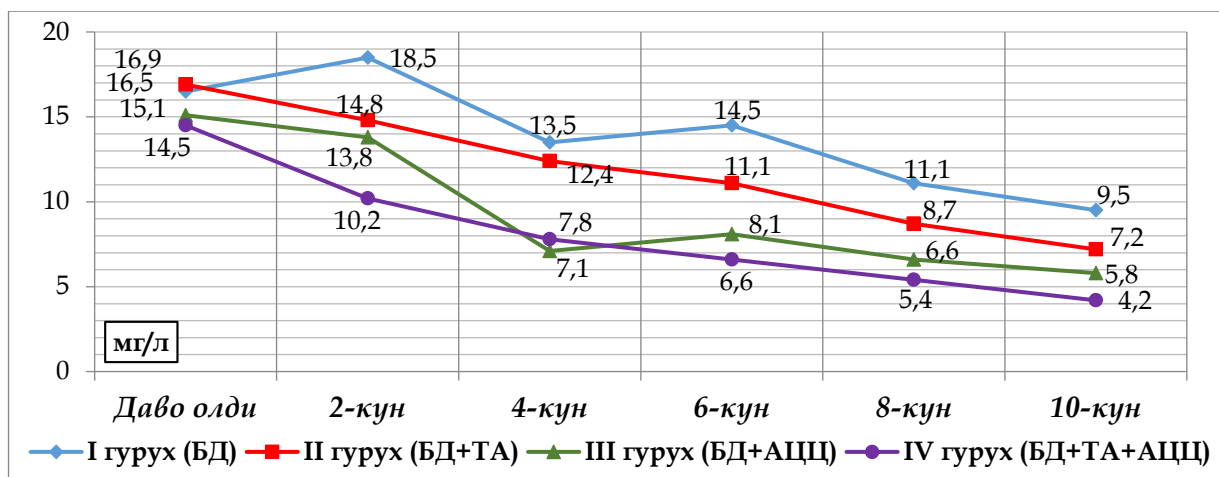
Изоҳ: ишонарлик даражаси \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , даво олди кўрсаткичларга нисбатан.

Даволанишнинг 10-куни якунига келиб ЎНО-α бўйича гуруҳлар ўртасида фарқланиш кузатилмаган ва барча гуруҳда у ишонарли даражадаги ( $p < 0,05$ ) камайиши аниқланган. Бунда, 6-расмдан кўриниб турибдики, БД+АТ ва БД+АТ+АЦЦ қиёсланганда иккала гуруҳда ҳам ижобий ишонарли даражадаги ( $p < 0,05$ ) динамика кузатилган, лекин уларни ўсиш даражалари БД+АТ+АЦЦ 37,7%ни ташкил қилган бўлса, БД+АТда 21,3% бўлган. Бундан келиб чиққан ҳолда айтиш мумкинки, N-ацетилцистеин ЎНО-α ни 16,4% ижобий камайишига олиб келган. Шунингдек, даво негизида IL-6 нинг самадорлик фоизи юзасидан гуруҳлар қиёсланганда, N-ацетилцистеинни БД ёки ТА негизида қўлланилиши назорат гуруҳларга нисбатан 19,8% ва 19,6% мос равишда фарқликларини кўрсатган. Давонинг 10-кунининг якунига келиб IL-1β самадорлик фоизи БД+ТА ва БД+ТА+АЦЦ ўртасида ҳам яққол фарылик борлигидан далолат берган. Бунда БД+ТА+АЦЦда назорат гуруҳидан 27,5%га фарқланиб, даво олдидаги кўрсаткичга нисбатан 36,3%га камайган.



**6-расм. Даволаниш жараёнида яллиғланиш олди цитокинларнинг ўзгариш фоизи (Δ%).**

Ўз навбатида, 7-расмдан кўрсатилганидек, яллиғланиш реакциясининг индикатори ҳисобланган СРО 10 кун давомида пасайиб борган ижобий динамикага эга бўлган. Бунда СРО барча гуруҳда даво олди кўрсаткичларига нисбатан 10-кун якуни кўрсаткичлари ишонарли пасайган бўлсада, даво натижаси юзасидан назорат (I гуруҳ  $9,5 \pm 1,2$  мг/л; II гуруҳ  $7,2 \pm 2,5$  мг/л) ва асосий (III гуруҳ  $5,8 \pm 1,3$  мг/л; IV гуруҳ  $4,2 \pm 1,1$  мг/л) гуруҳлари ўртасида ( $p < 0,05$ ) ҳаққоний фарқланиш аниқланган.



**7-расм. Даво негизда С-реактив оксиди динамикаси.**

Шундай қилиб, ЎКС ST сегмент кўтарилиши аниқланганда БД ёки ТА негизда N-ацетилцистеин қўлланилиши томир эндотелий фаолиятини яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатиб, NO-тизимини дисбалансини коррекциялашда муҳим ўрин эгаллайди. Шунингдек, ЎКС ST сегмент кўтарилиши асосида миокард инфаркти кузатилган беморларда ушбу давонинг қўлланилиши ЭБВДнинг ижобий силжишларига олиб келади ва яллиғланиш маркёрларини динамикасига ижобий таъсир кўрсатади. Қолаверса, ЧҚнинг

функционал имкониятларини яхшиланиши ва ЧБни зўриқишини камайтиришда ижобий таъсир кўрсатади.

## ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) «Ацетилцистеиннинг ўткир коронар синдром билан оғриган беморларнинг эндотелиал тизими кўрсаткичлари ва яллиғланиш маркёрларларига таъсири» мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. ЎКС ST сегмент кўтарилиши билан кечувчи беморларда ўМИ билан келиши ЧҚнинг систолик ва диастолик фаолиятининг ифодаланган ўзгаришига сабаб бўлади.

2. ЎКС ST сегмент кўтарилишида яллиғланиш реакция негизида IL-1 $\beta$ , IL-6 ва ўНО- $\alpha$  цитокинларининг миқдори ошиши кузатилади ва уларнинг агрессивлиги негизида томирлар эндотелий фаолияти бузилади. Томирлар эндотелий фаолияти бузилиши NO-тизимини дисбаланси билан боғлиқ бўлиб, бунда iNOS экспрессиясини фаоллашуви ва ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> концентрациясини ошиши негизида eNOS кескин камайиши туфайли ЭД шаклланади.

3. ЎКС ST сегмент кўтарилишига чалинган беморларда БД ва ТА асосида N-ацетилцистеинни қўлланилиши NO-тизимини дисбалансини коррекцияланишига олиб келиб, томир эндотелий фаолиятини яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатади.

4. ЎКС ST сегмент кўтарилишида БД ва ТА негизида N-ацетилцистеинни қўлланилиши ЭБВДнинг ижобий силжишлари ва  $\Delta D$  нинг 5-10,3% динамикасига олиб келади ҳамда у  $\Delta V_{ps}$  (22,2%-26,2%) ва  $\Delta V_{ed}$  (17,1%-23,7%) яхшиланишига замин яратади. Шунингдек, ЭДни кўрсатувчи  $\Delta D$  ва  $\Delta V_{ps}$  ҳамда  $\Delta V_{ed}$  ўзгариши томирнинг тебранишини (PI) муқобиллаштиришига туртки бўлади.

5. ЎКС ST сегмент кўтарилишида БД ва ТА негизида N-ацетилцистеинни қўлланилиши гиперцитокинемия сўнишига олиб келади, жумладан IL-6 агрессивлиги камайиши ҳисобига яллиғланиш жараёни яхшиланишига ижобий таъсир кўрсатади.



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

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

**НИЗОМОВ АЗИЗЖОН АБДУМАТЛУБОВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И МАРКЁРИ ВОСПАЛЕНИЯ У  
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

**14.00.05- Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**ТАШКЕНТ -2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2021.1.PhD/Tib1656.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Аляви Анис Лютфуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
Академик АН РУз

**Официальные оппоненты:**

**Ахмедов Холмурод Саъдуллаевич**  
доктор медицинских наук

**Зияев Юлдаш Нигматович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «26» ноября 2021 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № 806). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «13» ноября 2021 год.

(Протокол рассылки № 27 от «13» ноября 2021 года)



**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Л.Т. Даминова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день сердечно-сосудистая недостаточность, широко распространенная среди населения в результате ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и зачастую приводит к инвалидности. Согласно данным зарубежной литературы «... в связи с острым коронарным синдромом у 25% пациентов встречается случаи с реваскуляризацией и смертью в ближайшие 2 года, и почти у 40% через 4 года...»<sup>1</sup>. Несмотря на значительные успехи последних лет в борьбе с ИБС, в частности ОКС, проблемы диагностики и лечения этого заболевания, а также его осложнений остаются сегодня не до конца решенными. Поэтому считается крайне актуальным и обоснованным исследование, направленное на поиск эффективных методов лечения ОКС.

В настоящее время в мире проводится ряд научных исследований с целью разработки и совершенствования новых методов диагностики и лечения ОКС. В связи с этим, считается важным выявление изменения иммуновоспалительных показателей при ОКС; определение изменений показателей функции эндотелия (ФЭ) и их зависимость от иммуновоспалительного процесса; определение изменения ФЭ в зависимости от формы, продолжительности и клинического течения ОКС; выявление локализации ФЭ и воспаления в наблюдаемых изменениях при ОКС.

В настоящее время в нашей стране принимаются масштабные меры по реформированию систем социальной защиты и здравоохранения, профилактике, диагностике и лечению различных опасных заболеваний среди населения. В связи с этим на медицинских работников возложены такие важные задачи, как «...повысить эффективность, качество и популярность медицинской помощи в нашей стране, а также поддержать здоровый образ жизни за счет формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения»<sup>2</sup>. Исполнению поставленных задач может способствовать повышение уровня медицинской помощи, оказываемой кардиологами и кардиореаниматологами больным с ОКС, повышение эффективности лечения, направленное на устранение факторов риска и восстановление ФЭ, снижение заболевания ИБС среди населения, в том числе профилактика ОКС, снижение показателей по инвалидности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит в реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, «О комплексных мерах по коренному

---

<sup>1</sup> EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group. Gender in cardiovascular diseases. Eur Heart J/ – 2016. – №37. – р. 24–34.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП- 5590 «О разработке комплекса мероприятий по усовершенствованию системы здравоохранения».

совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» от 20 июня 2017 года и другими нормативно-правовыми актами, касающимися данной деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В последние годы исследования проведенные в развитых странах мира в рамках изучения ОКС свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции (ЭД), как предиктора прогрессирования ИБС. Вместе с тем, ЭД оказывает весомое влияние на характер патологического процесса и состояние гемодинамических изменений с различными гуморальными факторами. Поэтому актуальными остаются проблемы совершенствования методов лечения ЭД, в частности направленных на восстановление ФЭ при ОКС.

В рамках по изучению и поиска методов лечения ОКС проведено множество научных исследований. В литературных источниках показана эффективность антитромботических, антиагрегантных и фибринолитических препаратов и их влияние на различные звенья свертывающей системы крови, способствующие к остановке каскадных механизмов формирования пристеночного тромбоза у больных ОКС (De Lemos J.A., Wiviott S.D., 2006). Доказана важная роль антиагрегантов в гомеостазе при ОКС (ISIS-2, The RISC Group, Antiplatelet Trialist' Collaboration, 2014). Было показано, что лечение, направленное на улучшение ФЭ, оказывает положительное влияние на регресс системных атеросклеротических изменений (Rymer JA, Newby LK., 2017). В ряде работ, указана роль провоспалительных цитокинов на прогрессирование ОКС, их негативное влияние на периферические ткани и кардиомиоциты, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, продуктов оксида азота (NO) и метаболические факторы (Шилов А.М., 2011; Garsua-Salas J.M. et. al., 2014). Однако, в научной литературе нет опубликованных данных о влиянии ацетилцистеина на ФЭ и маркера воспаления при ОКС.

До сегодняшнего дня в нашей стране проводился ряд научных исследований, посвященных ОКС. Согласно отечественным данным, выявлена зависимость нарушений катехоламинового обмена от первичных медиаторов воспаления у больных ОКС (Шамситдинова А.С., 2019); показана значительная роль ранней диагностики, своевременного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в снижении заболеваемости и смертности от ОКС/ИМ (Курбанов Р.Д. 2011; Мамасолиев Н.С. 2005). Некоторые авторы, посвятили свои научные работы проблеме совершенствования методов лечения ОКС с метаболическим синдромом (Орипова Н.Х., 2019); особенностям эктопической активности сердца у

больных с артериальной гипертензией, осложненной ОКС (Очилова Д.А., Хасанов С.А., 2020). Однако, в научной отечественной литературе нет опубликованных данных о влиянии ацетилцистеина на ФЭ и маркеры воспаления при ОКС.

Практическое значение имеет изучение влияния N-ацетилцистеина на показатели ФЭ при ОКС, поскольку он оказывает влияние на образование NO-синтазы. Это означает, что N-ацетилцистеин может являться модулятором, способным привести к увеличению или уменьшению оксид азота (NO).

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы РСНПМЦТ и МР №01800229 «Разработка новых методов повышения эффективности диагностики и лечения внутренних заболеваний» (2019-2022 гг.).

**Целью работы** является оценка влияния N-ацетилцистеина на показатели эндотелиальной функции и воспаления у больных с ОКС с подъемом сегмента ST.

**Задачи исследования:**

оценить клинические и гемодинамические особенности ОКС с подъемом сегмента ST;

определить изменения маркеров воспаления у больных с ОКС с подъемом сегмента ST;

определить изменения показателей функции эндотелия сосудов и их взаимосвязь с показателями иммуновоспалительного процесса при ОКС с подъемом сегмента ST;

оценить влияние N-ацетилцистеина на показатели NO-системы и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных с ОКС с подъемом сегмента ST;

оценить изменения показателей ФЭ и маркеров воспаления в динамике лечения N-ацетилцистеином при ОКС с подъемом сегмента ST.

**Объектом исследования** являлись 100 больных с ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте от 41 до 68 лет ( $58,4 \pm 10,5$ ), находившимся в отделении интенсивной терапии Республиканского научно-исследовательского центра неотложной медицинской помощи.

**Предметом исследования** являются венозная кровь, сыворотка крови, биохимические анализы, ЭКГ, ЭхоКГ, а также материалы исследований по диагностики ОКС.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач использовались общие клинические, биохимические, иммуноферментные, бактериологические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обоснована роль гиперцитокинемии (IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$ ) в нарушении эндотелиальной функции сосудов при ОКС с подъемом сегмента ST;

доказано положительное влияние N-ацетилцистеина на эндотелиальную функцию сосудов путем восстановления баланса NO-системы на фоне базисного лечения и ангиопластики коронарных артерий при ОКС с подъемом сегмента ST;

обосновано влияние N-ацетилцистеина на воспалительный процесс путем подавления гиперцитокинемии, т.е. снижения агрессивности IL-6 при ОКС с подъемом сегмента ST;

доказано положительное влияние N-ацетилцистеина на показатели ЭЗВД и динамику D, а также на пиковую скорость систолического кровотока ( $\Delta V_{ps}$ ) и конечную диастолическую скорость кровотока ( $\Delta V_{ed}$ ) при ОКС с подъемом сегмента ST.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

изучение показателей NO-системы позволяет оценить нарушения эндотелиальной функции сосудов у больных ОКС с подъемом сегмента ST ;

обобщены показатели, позволяющие определить зависимость процесса ишемии при ОКС с подъемом сегмента ST от иммунно-воспалительных механизмов и ДЭ;

сформированы критерии, позволяющие кардиологам и кардиореаниматологам оценить клинические особенности течения ОКС с подъемом сегмента ST на основе показателей ФЭ и воспаления;

определены возможности N-ацетилцистеина в коррекции ДЭ при ОКС с подъемом сегмента ST и его значение при гемодинамических нарушениях

**Достоверность результатов исследования.** Примененные подходы при выполнении исследования подтверждаются возможностями предоставить необходимую информацию о осуществляемых методах, точностью теоретических и практических подходов, достаточным количеством объектов, современностью использованных методов, на основании взаимодополняющих клинических, анамнестических, биохимических, инструментальных и статистических методов, применением современных информационных технологий полученных данных, а также были сопоставлены результаты путем сравнения полученных данных настоящего исследования с отечественным и зарубежными научными исследованиями.

**Научная и практическая значимость работы.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что клиническая картина ОКС с подъемом сегмента ST и метод, основанный на количественных особенностях показателей ФЭ и воспаления, служат источником для эффективной диагностики прогрессирования ИБС в системе здравоохранения. Это также обосновано возможностями прогнозировать течение ОКС с подъемом сегмента ST на основе факторов риска, включая нарушения функции эндотелия сосудов.

Практическая значимость результатов исследования объясняется приоритетностью метода лечения, направленного на восстановление ДЭ при ОКС с подъемом сегмента ST .

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по выявлению нарушений функции эндотелия сосудов и оценки эффективности лечения при ОКС с подъемом сегмента ST :

утверждена методическая рекомендация по методу диагностики дисфункции эндотелия при ОКС с подъемом сегмента ST: «Методы определения дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/281 от 7 августа 2021 года). Данная рекомендация позволила повысить эффективность диагностики по определению нарушения функции эндотелия сосудов, и она предназначена для кардиологов и кардиореаниматологов;

утверждена методическая рекомендация по методу лечение ДЭ при остром коронарном синдроме «Метод лечения, направленный на восстановление функции эндотелия при остром коронарным синдроме с подъемом сегмента ST » (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/281 от 7 августа 2021 года). Данная методическая рекомендация дает возможность предотвратить развитие осложнений заболевания на фоне лечения ДЭ;

Полученные результаты по диагностике и лечению ДЭ у больных ОКСпST внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую практику здравоохранения, в том числе в Бухарский филиал Республиканского медицинского центра экстренной помощи, многопрофильный медицинский центр Бухарской области, а также в Бухарскую центральную районную больницу (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/281 от 7 августа 2021 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить диагностику и прогнозировать прогрессирование заболевания у больных с ОКСпST в течение года, снизить количество осложнений и снизить материальные затраты.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 130 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность научно-исследовательской работы, определены цели и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие

исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику здравоохранения, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Нарушение функции эндотелия сосудов и воспалительные процессы при остром коронарном синдроме и особенности их лечения»** представлен обзор литературы. В нем представлены патогенетические особенности ОКС, широко освещена роль ЭД и воспалительных процессов в развитии ИБС. Особое внимание уделяется роли ЭД в развитии и прогрессировании ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), а также нарушениям функции эндотелия сосудов и воспалительных процессов в формировании повреждения или некроза миокарда. Большое внимание также уделено особенностям клинической картины, основанным на факторах риска ИБС, специфическим аспектам методов диагностики, современным подходам к лечению, недостаткам и проблемам клинической практики.

Во второй главе **«Клинический материал больных и общее описание использованных методов исследования при остром коронарном синдроме»** приводится описание материалов и методов научной работы, методов общего и специального обследования больных и методов статистической обработки результатов исследования, а также приводится клиническая характеристика больных.

Для определения эндотелиальной функции сосудов и сдвига маркеров воспаления, а также степени гемодинамических изменений на фоне ишемического процесса в миокарде у больных с ОКСпST использовались опрос и осмотр больных, общеклинические, биохимические и инструментальные исследования.

На 1-этапе проводились целевые клинические исследования, а также соответствующие лабораторно-инструментальные исследования для определения маркеров воспаления и функции эндотелия сосудов. Для этого в исследования были включены 100 стационарных больных с ОКС с подъемом сегмента ST (I группа) со средним возрастом  $57,2 \pm 11,5$  лет. Для сравнения результатов были отобраны 30 больных ( $56,2 \pm 6,9$  лет) со стабильной стенокардией II-IV класса (ИБС-ССФК II-IV) (II группа), а также группу контроля составили 20 здоровых лиц ( $55,6 \pm 6,2$  года). Группы были примерно одинаковы по возрасту и полу.

2-этап исследования включал в себя анализ динамики показателей ФЭ и воспаления на фоне использования ацетилцистеина у больных ОКСпST. Для этого больные с ОКС с подъемом сегмента ST были разделены на четыре группы, которые примерно были одинаково распределены по возрасту, полу и другим показателям (таблица 1).

В I группу (n=25) вошли больные, получавшие традиционные препараты, т.е базисное лечение (БЛ) в стационаре, в то время как II группу (n=25) составили больные с ангиопластикой коронарных артерий на фоне БЛ (БЛ+АС). Для двух других групп больных с ОКС с подъемом сегмента ST



использовали N-ацетилцистеин (АЦЦ), т.е. III группу (n=25) составили больные, получившие АЦЦ на фоне БЛ (БЛ+АЦЦ), а IV группа (n=25) получала АЦЦ на фоне АС (БД+АС+АЦЦ). N-ацетилцистеин (АЦЦ) использовался в таблетированной форме по 1200 мг в сутки в течение 10 дней.

**Таблица 1**

**Характеристика больных**

<b>Показатели</b>	<b>I группа (БЛ) (n=25)</b>	<b>II группа (БЛ+АС) (n=25)</b>	<b>III группа (БЛ+АЦЦ) (n=25)</b>	<b>IV группа (БЛ+АС+АЦЦ) (n=25)</b>
Возраст	56,1±6,1	59,1±4,9	59,7±5,4	58,1±6,4
Мужчина	11 (44)	8 (32)	12 (48)	10 (40)
Женщина	14 (56)	17 (68)	13 (52)	15 (60)
ИБС (длительность, годы)	4,1±0,22	3,3±0,21	3,6±0,21	2,9±0,21

Критерии исключения из исследования: кардиогенный шок, повторный инфаркт миокарда, пороки сердца, острые цереброваскулярные нарушения, почечная и печеночная недостаточность, и бронхо-легочные заболевания, тяжелый диабет и аритмии; больные или перенесшие Covid-19; наличие аллергической реакции на N-ацетилцистеин или на его компоненты.

Для оценки эффективности лечения учитывались динамика показателей NO-системы; IL-6, TNF- $\alpha$  и С-реактивного белка (СРБ); гемодинамические параметры и показатели сдвига эндотелиозависимый вазодилатации (ЭЗВД).

Для определения уровня NO-системы использовали биохимические методы, а смещение показателей ЭЗВД оценивали по методу D.S. Celermajer на основе данных, полученных с помощью доплерографии правой плечевой артерии через динамику теста реактивной гиперемии (ТРГ) до и после значений диаметра сосудов. Изменения показателей правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазовой сеткой ультразвуковой системы Acuson 128 (США). Гемодинамические изменения оценивали путем оценки параметров, полученных при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATISTICA (StatSoft, версия 6,1 – 8,0, США). При создании диаграммы и таблицы использовалось MS Excel 2007, а количественное представление данных было представлено в формате M+SD.

В третьей главе диссертации **«Особенности эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса при остром коронарном синдроме»** представлены результаты оценки особенностей течения данного заболевания, факторов риска, коморбидности, гемодинамических нарушений, воспалительных процессов и изменений функции эндотелия сосудов.

По результатам научной работы, основанной на проспективных исследованиях, течение ОКСпST характеризовался широтой клинической картиной. Среди больных преобладали женщины, доля которых составила 59% от всех больных. Основную часть исследованных составили больные старше 51 года, из них 41,5% мужчин в возрасте от 51 до 60 лет и 44,1% женщин старше 61 года. В 3/4 случаев выявлено ОКС на фоне АГ и в 1/5 случаях сахарный диабет. В свою очередь, также обнаружены такие факторы риска, как курение в 78% случаев, у 38% - повышенный индекс массы тела (ИМТ) и у 42% - гиподинамия. Кроме того, гиперлипидемия наблюдалась у 85% больных, в 78% случаев отмечено увеличение показателей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) у 87% больных. Вместе с тем, доля больных с ЧСС > 80 составляла 74%, а с аритмией 32%, которые проявлялось в основном в виде предсердных и монотопных желудочковых экстрасистол и блокады левой ножки пучка Гиса.

Известно, что в результате изменения эндотелиальной функции сосудов нарушается транцитоз липопротеидов, в связи с чем прогрессирует атеросклеротический процесс (Cheng C, Tempel D, van Naperen R, et al. 2006). Это способствует возрастанию вероятности возникновению острых форм ИБС. Это подтверждается результатами, полученными в ходе наших исследований, где в группе больных с ОКСпST с повышенными показателями ЛПНП почти в два раза ( $p < 0,05$ ) превышал группу с ИБС-ССФК II-IV. Также количество больных с повышенными показателями ТГ достоверно отличались в группе с ОКСпST по сравнению с группой с ИБС-СС II-IV ( $p < 0,05$ ). Таким образом, факторы риска играют важную роль в возникновении обострения ИБС, и, как следствие, вероятность клинических проявлений ОКСпST увеличивается.

Из 100 больных, госпитализированных с ОКС с подъёмом сегмента ST в течение 3 дней был установлен в 51% случаях инфаркт миокарда (ОКС с подъёмом сегмента ST → ИМ с Q), в 40 % случаях ИМ без зубца Q (ОКС с подъёмом сегмента ST → ИМ без Q) и нестабильная стенокардия (НС) в 9% случаях.

Известно, что коморбидность - один из непосредственных факторов, влияющих на прогрессирование, осложнение и прогноз основного заболевания. Следовательно, обострение патологического процесса зависит от патогенетического эффекта сопутствующих заболеваний. Поэтому проанализирован состав сопутствующих заболеваний у больных, привлеченных к исследованию. Так, были выявлены различные сопутствующие заболевания, что отражало полиморбидность, в частности, помимо сахарного диабета и АГ, наблюдались инфекция мочевыводящих путей (16%), хронический холецистит (56%), хронический гастрит (37%), хронический бронхит (4%) и анемия (67%).

Исходные и динамические параметры ЭхоКГ у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST зависели от состояние левого желудочка (ЛЖ) и его систолической и диастолической активностью в зависимости от исхода этого состояния, т.е. от формирования ИМ или НС. Естественно, с первых дней у

больных с ОКС с подъемом сегмента ST →НС площадь повреждения миокарда (ППМ) ЛЖ не обнаруживалась, но ЗПМ был выраженным при формировании ИМ с зубцом Q. Так, показатель ППМ больных ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q достоверно отличался в 8 раз от больных ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ без Q ( $p<0,002$ ). Следует отметить, что ППМ влияет на индекс локального сокращения (ИЛС), который, в свою очередь, тоже имел различия между группами. Кроме того, ИЛС был в 2 раза выше у больных с ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q ( $p<0,02$ ), чем у ОКС с подъемом сегмента ST →НС, и в 1 раз выше чем у ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ без Q ( $p<0,05$ ).

Как известно, что ремоделирование левого желудочка и снижение его функциональной способности приводит к снижению фракции выброса (ФВ). Так, при ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q, где ППС была высокой, ФВ ЛЖ достоверно различалась ( $p<0,05$ ) чем при НС. Однако значимых различий ( $p>0,05$ ) по ФВ ЛЖ между больными ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q и ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ без Q не наблюдалось. В свою очередь, индекс конечного диастолического объема (иКДО) ЛЖ у больных ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q значительно отличался от иКДО больных ОКС с подъемом сегмента ST →НС, но статистически значимая разница ( $p>0,05$ ) отсутствовала между ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q и ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ без Q. Кроме того, отмечена достоверная разница ( $p<0,05$ ) по относительной толщине стенки (ОТС) ЛЖ между больными с ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ и с Q и ОКС с подъемом сегмента ST →НС.

Анализ диастолической функции ЛЖ у больных с обострением ИБС, в частности ОКС с подъемом сегмента ST , показал наличие определенных изменений. Эти изменения были напрямую связаны с возникновением гемодинамически-адаптивных механизмов, таких как углубление диастолических изменений и повышение давления в левом предсердии (ЛП). Следовательно, такие нарушения диастолической функции ЛЖ привели к формированию различной степени диастолической дисфункции (ДД).

В свою очередь, анализ распределения ДД ЛЖ по типам в соответствии с анализом ЭхоКГ показателей у больных, участвовавших в исследовании, показал, что это зависит от площади или ширины зоны повреждения и некроза миокарда ЛЖ. Так, ОКС с подъемом сегмента ST →ИМ с Q был связан со 2-й степенью или псевдонормальным типом и 3-й степенью или рестриктивным типом ДД, что составляло 39,2% и 13,7% больных соответственно. Следует отметить, что это группа отличалась от других по длительности АГ в соответствие клинико-anamnestических данных. Естественно, ОКС с ИМ значительно отличался ОКС с подъемом сегмента ST →НС по ДД. В то время как 77,8% ДД не были обнаружены при ОКС с подъемом сегмента ST →НС, тогда как она наблюдалась у всех больных с ИМ.

Таким образом, анализ ЭхоКГ показателей показал, что ИМ на фоне ОКС с подъемом сегмента ST приводит к заметным изменениям систолической и диастолической функции ЛЖ, и особенно к развитию тяжелых степеней ДД

при ОКС с подъёмом сегмента ST → ИМ с Q.

В настоящее время известно, что атеросклеротический процесс в коронарных артериях, составляющий основу ИБС, тесно связан с воспалительными механизмами, которые приводят к специфическим ишемическим изменениям миокарда. Поскольку, активность воспалительного процесса зависит от характера ишемических изменений, повреждений и некротических нарушений, то это приводит к соответствующей динамике С-реактивного белка (СРО), представляющего группу белков острой фазы воспаления. При этом СРО при ОКС с подъёмом сегмента ST имел разницу в 4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными контрольной группы и в 2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с ИБС-СС II-IV (таблица 2).

**Таблица 2**

**Показатели воспалительных факторов у больных с ОКС**

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (ОКС с подъёмом сегмента ST) (n=100)	II группа (ИБС-СС II-IV) (n=30)	p
СРБ (мг/л)	4,4±0,71	17,5±3,7	9,9±1,8	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,01$ ; $p^\# < 0,05$
ФНО- $\alpha$ (пг/мл)	32,3±1,9	112,5±9,2	81,2±8,4	$p^* < 0,01$ ; $p^\& < 0,05$ ; $p^\# < 0,05$
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	32,1±3,1	116,4±10,7	97,3±8,1	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,02$ ; $p^\# > 0,05$
IL-6 (пг/мл)	42,4±6,1	156,2±13,1	101,2±9,1	$p^* < 0,001$ ; $p^\& < 0,05$ ; $p^\# < 0,05$

Примечание: p –уровень достоверности: \* - I и контрольная группа; & - II и контрольная группа; # - между I и II группами.

Известно, что иммунная система специфическими реакциями и активацией цитокиновых механизмов реагирует на острую ситуацию, включая ишемию, нарушения гемодинамики и изменения в системе свертывания крови, направленные на восстановление тканей. Среди них ФНО- $\alpha$  является одним из важных медиаторов в формировании провоспалительных реакций и участвует почти во всех механизмах восстановления вместе с другими цитокинами. Кроме того, это приводит к образованию патологического NO из-за ДЭ сосудов, в том числе NOS-2. Кроме того, он усиливает экспрессию рецепторов, расположенных в эндотелии сосудов, и приводит к разрушению эндотелиальных клеток, создавая основу для миграции лейкоцитов в ткани [3]. Как результат, активация эффекторных клеток приводит к синтезу медиаторов воспаления. Так, как показано в таблице 2, результаты, полученные в ходе исследования, показали увеличение количества ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) на фоне обострения ишемического состояния миокарда ОКС с подъёмом сегмента ST . В свою очередь, молекула клеточной адгезии IL-6, расположенная в стенке

артериальных кровеносных сосудов, является важным фактором развития и прогрессирования атеросклероза. Исходя из этого, можно сказать, что увеличение количества IL-6 свидетельствует о прогрессировании атеросклероза, росте бляшек в стенках артерий и коронарных осложнений. Согласно полученным результатам, количество IL-6 увеличилось в результате обострения ИБС. При этом он достоверно отличался в I группе по сравнению со II группой и группой контроля ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно). Кроме того, у больных с ИБС было обнаружено повышение уровня IL-1b по сравнению со здоровыми людьми (таблица 2). Таким образом, у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST наблюдается повышение сывороточных цитокинов IL-1b, IL-6 и ФНО- $\alpha$ .

**Таблица 3**

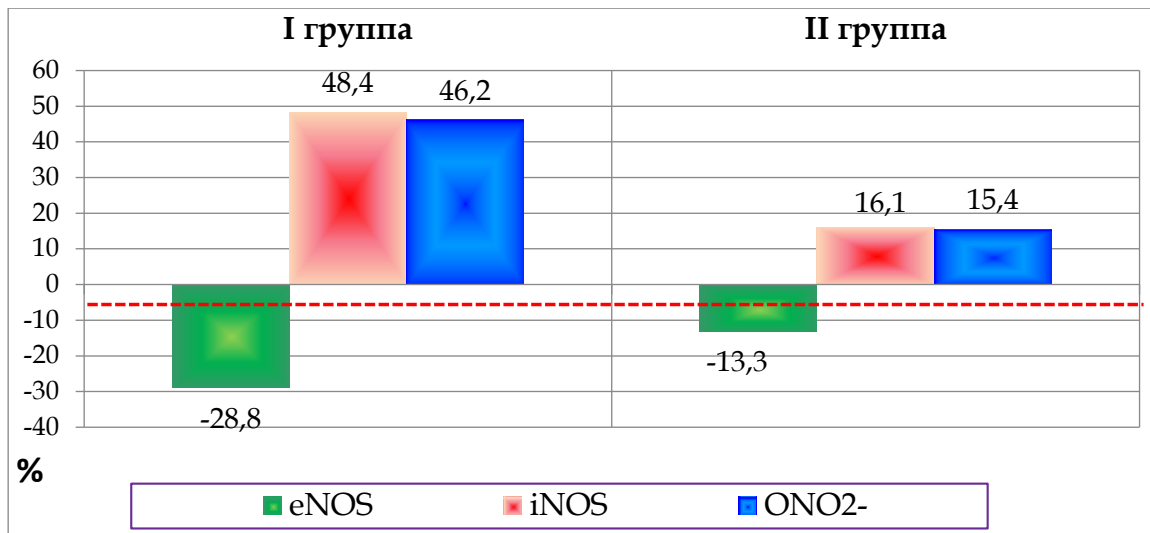
**Показатели NO-системы у больных с ОКС**

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (ОКС с подъёмом сегмента ST) (n=100)	II группа (ИБС-СС II-IV) (n=30)	p
eNOS, (мкмоль/мин/л)	19,8±0,61	13,9±0,32	17,1±0,11	$p^* < 0,01$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# > 0,05$
iNOS, (мкмоль/мин/л)	0,31±0,02	0,49±0,02	0,36±0,01	$p^* < 0,05$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# < 0,05$
ONO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , (мкмоль/л)	0,13±0,01	0,20±0,02	0,15±0,03	$p^* < 0,05$ ; $p^\& > 0,05$ ; $p^\# < 0,05$

Примечание: p – уровень достоверности: \* - I и контрольная группа; & - II и контрольная группа; # - между I и II группами.

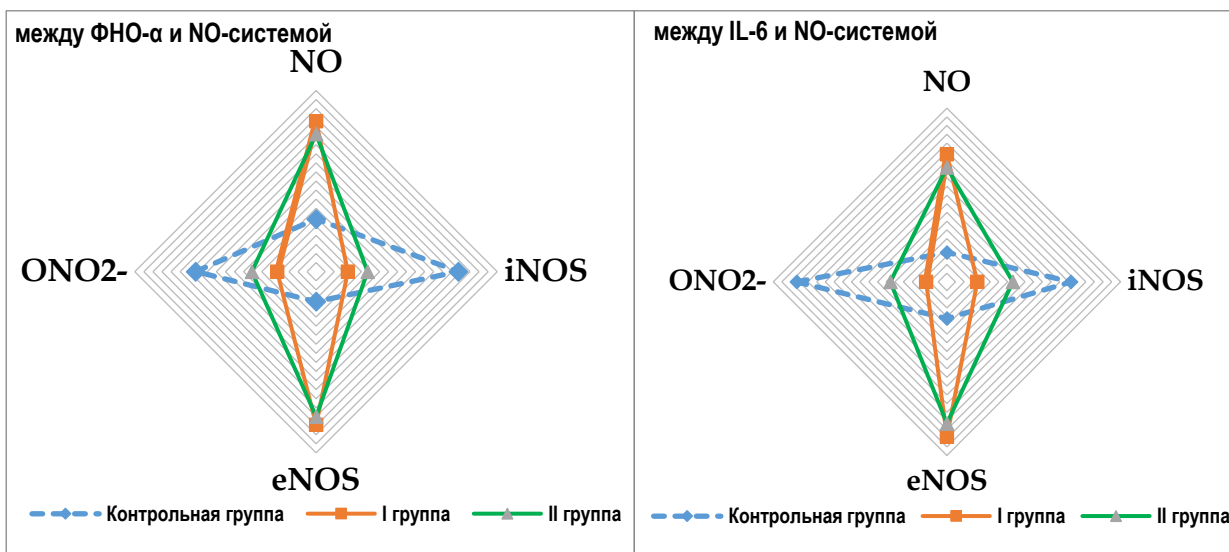
Известно, что сдвиги значений NO-системы отражают активность эндотелия сосудов и они являются одним из основных факторов, приводящих к изменениям в артериальных кровеносных сосудах. Действительно, исследование сосудистой NO-системы больных, участвовавших в исследовании, выявило различия между показателями групп. Так, как указано в таблице 3, что в ОКС с подъёмом сегмента ST eNOS значительно отличался от других групп и значительно снизился ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой, в то время как iNOS и ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> увеличились ( $p < 0,05$ ). У больных с ИБС-СС II-IV показатели iNOS и ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> не имели статистически достоверной ( $p > 0,05$ ) разницы от группы контроля.

Таким образом, как показано на рисунке 1, у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST наблюдалось значительное снижение сывороточного eNOS по сравнению с контрольной группой до 28,8%.



**Рис.1. Изменение показателей NO-системы в группах относительно контрольной группы (красная линия) (%).**

В настоящее время сформировано достаточное понимание относительно взаимозависимости ЭД и активации иммунной системы и их важной роли, помимо гемодинамических процессов, в развитии и в патогенезе ОКС. Следовательно, изучение нарушений ФЭ при ОКС с подъёмом сегмента ST в зависимости от иммунного ответа организма представляет научный интерес.



**Рис.2. Корреляция между NO-системой и цитокинами.**

Известно, что действие провоспалительных цитокинов на миокарда опосредуется модуляцией продукции эндогенной NO-системы [8]. В свою очередь, активность eNOS контролируется сокращением миокарда, а iNOS зависит от количества цитокинов []. Изучение изменения показателей ФЭ при ОКС с подъёмом сегмента ST относительно цитокинового профиля проводилось на основе корреляционного анализа между показателями. Результаты анализа показали, как показано на рис. 2, в контрольной группе ФНО-α и IL-6 имели положительную корреляцию с iNOS и ONO<sub>2</sub><sup>-</sup>, но

отрицательную с NO и eNOS. В свою очередь, увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  и IL-6 в сыворотке крови больных с ИБС, особенно в I группе, привело к изменению этой корреляционной связи в обратную сторону. Как видно из рис. 2, построенная диаграмма на основании корреляционного анализа между NO-системой и цитокинами, имевший горизонтальный ромб у контрольной группы приобретает форму вертикального ромба в I и II группах. При этом корреляция iNOS и ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> с ФНО- $\alpha$  была положительной в контрольной группе ( $r=0,56$  и  $r=0,33$  соответственно), а у больных I группы эти показатели превратились в отрицательную обратную связь (соответственно  $r = -0,65$  и  $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ). Однако корреляция eNOS с ФНО- $\alpha$ , обратно коррелированная у больных (I и II группы) на фоне увеличения данного цитокина, стала противоположной прямой связью (I группа:  $r=0,52$  и  $r=0,6$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Кроме того, корреляция iNOS и ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> с IL-6 оказалась прямой у здоровых людей ( $r=0,43$  и  $r=0,73$  соответственно), тогда как у больных I группы эта корреляция оказалась обратно пропорциональной ( $r = -0,65$  и  $r = -0,76$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, корреляционный анализ показал, что при ОКС с подъемом сегмента ST на фоне иммуно-воспалительного процесса, т.е. агрессивности провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-6 усугубляется нарушения ФЭ. Вместе с тем, снижение NO и eNOS из-за активации экспрессии iNOS и увеличения концентрации ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> приводит к прогрессированию ДЭ.

Известно, что ЭЗВД является важным показателем, отражающим функциональное состояние сосудистой стенки, а ДЭ и ее уровни могут быть определены путем определения степени эндотелиальной дилатации плечевой артерии с помощью теста реактивной гиперемии (ТРГ). Анализ параметров ЭЗВД и их значений реактивной вазодилатации у больных с ОКС с подъемом сегмента ST и ИБС-СС II-IV, участвовавших в исследовании, показал существенные отличия от контрольной группы. При этом степень изменения диаметра артерии ( $\Delta D$ ) после ТРГ при ОКС с подъемом сегмента ST сместилась почти в 3 раза ( $p < 0,001$ ) больше, чем в контрольной группе. Также у больных с ИБС-СС II-IV показатель  $\Delta D$  имел достоверную разницу от контрольной группы, как до ( $p < 0,05$ ) и после ( $p < 0,001$ ) ТРГ. В свою очередь, величина изменения пиковой скорости систолического кровотока ( $\Delta V_{ps}$ ) в плечевой артерии при ОКС с подъемом сегмента ST после пробы увеличивалась достоверно ( $p < 0,05$ ), а при ИБС-СС II-IV это смещение ( $p > 0,05$ ) не имело достоверного значения. При этом значение сдвига конечной диастолической скорости кровотока ( $\Delta V_{ed}$ ) при ОКС с подъемом сегмента ST достоверно уменьшилось ( $p < 0,05$ ) после пробы. В свою очередь, объем кровотока ( $\Delta V_{vol}$ ) уменьшался обратно пропорционально ( $p < 0,01$ ). Кроме того, после ТРГ динамика индекса пульса ( $\Delta PI$ ) имела отрицательное значение у контрольной группы, тогда как у больных с ОКС с подъемом сегмента ST отмечано положительное значение. Но, не наблюдалось статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) в сдвиге  $\Delta PI$  между группами ОКСпST и ИБС-СС II-IV. Изучение индекса периферического сопротивления (RI) показало, что в

отличие от ИБС-СС II-IV только при ОКС с подъёмом сегмента ST наблюдалось достоверное увеличение значений ( $p < 0,05$ ) до ТРГ по сравнению с показателем контрольной группы.

Таким образом, у больных с ИБС, вовлеченных в исследования, наблюдаются нарушения ЭЗВД, и ДЭ при ОКСпСТ сопровождается уменьшением диаметра сосудов, увеличением пиковой скорости систолического кровотока ( $V_{ps}$ ) и напротив, снижением конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{ed}$ ). Вместе с тем, помимо уменьшения объема кровотока ( $V_{vol}$ ), также наблюдается снижение индекса пульса (RI) на фоне увеличения индекса периферического сопротивления (RI).

В четвертой главе диссертации «Динамика показателей функции эндотелия сосудов и воспаления под влиянием ацетилцистеина при остром коронарном синдроме» представлены результаты исследований по изучению влияния N-ацетилцистеина (АЦЦ) на показатели ФЭ и маркёры воспаления у больных с ОКСпСТ.

Результаты исследования по оценке эффективности предлагаемого метода лечения свидетельствуют о положительном его влиянии на клиническое течение данного заболевания на фоне коррекции ДЭ. Так, использование АЦЦ при ОКСпСТ отличалось динамикой показателей, отражающие функции эндотелия сосудов (таблица 4). Результаты, полученные в ходе применения АЦЦ на фоне БЛ и АС, показали положительное изменение показателей ( $p < 0,05$ ) в NO-системе по истечении 10 дней. Так, как показано в таблице 4, положительная динамика eNOS наблюдалась на фоне лечения, и было обнаружено, что она значительно увеличивалась ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно) у больных, получавших БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ. В свою очередь, значение iNOS снизилось на фоне АЦЦ. Следует отметить, что  $ONO_2^-$  имеет особое значение для ЭЗВД, и было обнаружено, что оно также имел достоверную динамику при использовании АЦЦ.

**Таблица 4**

**Динамика показателей функции сосудистого эндотелия на фоне лечение у больных ОКС с подъёмом сегмента ST**

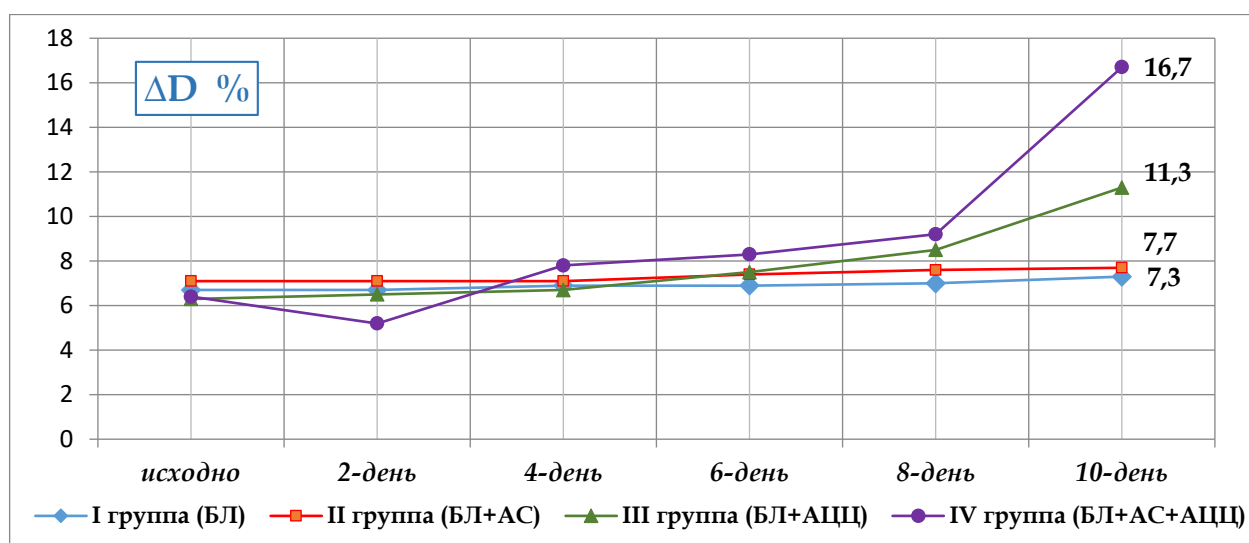
Показатели		I группа (n=25)	II группа (n=25)	III группа (n=25)	IV группа (n=25)
eNOS, (мкмоль/ дк/л)	<i>Исходно</i>	14,2±2,1	14,7±1,9	13,1±1,3	12,7±1,4
	<i>10 день</i>	16,4±0,9	17,1±3,2	19,3±1,1*	20,2±2,2**
iNOS, (мкмоль/ дк/л)	<i>Исходно</i>	0,49±0,2	0,51±0,3	0,48±0,1	0,5±0,2
	<i>10 день</i>	0,43±0,4	0,48±0,4	0,38±0,1	0,31±0,1*
$ONO_2^-$ , (мкмоль/л)	<i>Исходно</i>	0,19±0,03	0,18±0,05	0,20±0,02	0,21±0,02
	<i>10 день</i>	0,17±0,02	0,14±0,02*	0,16±0,01*	0,13±0,01**

Примечания: Уровень достоверности \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , по сравнению с исходными показателями.



Таким образом, использование с первых часов БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ после обнаружения ОКС с подъемом сегмента ST положительно влияет на улучшение эндотелиальной функции, т.е. играет важную роль в коррекции дисбаланса NO- системы.

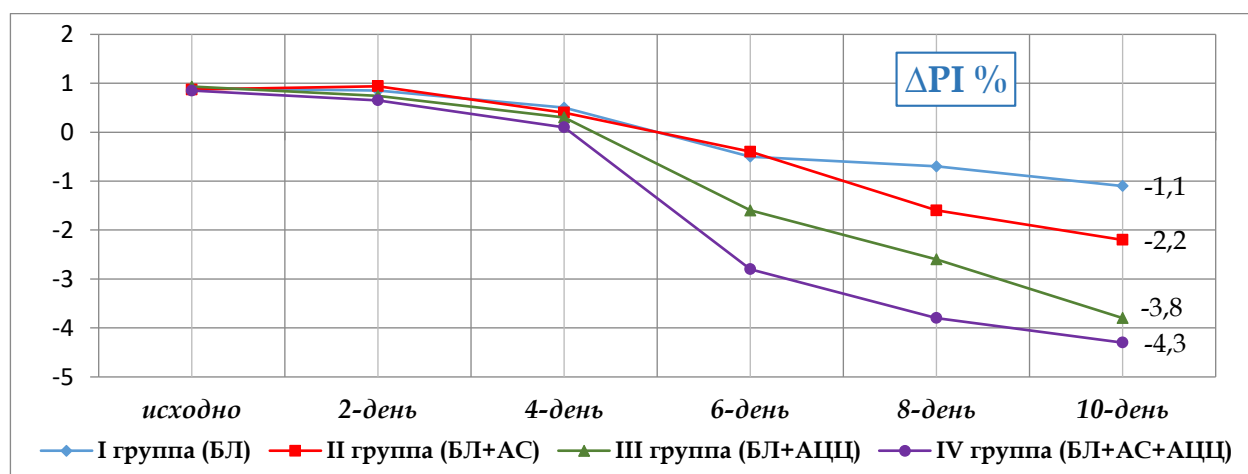
При оценке эффективности лечения больных с ОКС с подъемом сегмента ST касательно функции эндотелия сосудов на основании до и после ТРГ обнаружены определенные различия между группами. Так, к сдвигу ЭЗВД послужила динамика значений диаметра плечевой артерии ( $\Delta D\%$ ) под влиянием АЦЦ. В свою очередь, использование N-ацетилцистеина вместе с БЛ и АС привело к 1,5–2-кратной разнице в  $\Delta D$  по сравнению с контрольными группами. При этом, значение  $D$  к концу 10 дня по сравнению с исходными увеличилось на  $5\pm 0,03\%$  ( $p<0,005$ ) и  $10,3\pm 0,06\%$  ( $p<0,001$ ) соответственно.



**Рис.3. Динамика  $D$  в процессе лечения на основе теста реактивной гиперемии при дуплексном сканировании плечевой артерии ( $\Delta$  - степень изменения в% до и после пробы,  $D$  - диаметр правой плечевой артерии).**

Дуплексное сканирование плечевой артерии на основе ТРГ выявило значительные изменения пиковой скорости систолического кровотока ( $V_{ps}$ ) в правой плечевой артерии. На фоне лечения  $V_{ps}$  имела значительную динамику, что свидетельствовало о наличии сдвига ЭЗВД. В то же время, на фоне БЛ и БЛ+АС  $V_{ps}$  снизилась за время лечения на  $10,1\pm 2,3\%$  и  $12,4\pm 3,1\%$  соответственно. В свою очередь, использование АЦЦ на фоне БЛ и БЛ+АС привело к статистически значимому изменению значения  $V_{ps}$ . Так, БЛ+АЦЦ привел к достоверному положительному снижению  $V_{ps}$  на  $22,2\pm 3,3\%$  ( $p<0,05$ ), тогда как у больных, получивших БЛ+АЦЦ+АС данный показатель снизился до  $26,2\pm 2,7\%$  ( $p<0,05$ ). Кроме того, в ходе лечения также была получена положительная динамика касательно показателей конечной диастолической скорости кровотока ( $V_{ed}$ ) в плечевой артерии с точки зрения эндотелиального смещения. При этом, на фоне БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ динамика этого показателя к концу 10-го дня лечения изменилась на  $17,1\pm 2,1\%$  ( $p<0,05$ ) и  $23,7\pm 3,2\%$  ( $p<0,01$ ) соответственно.

Как известно, что нарушение функция эндотелия сосудов отражается на сократительной способности в сосудистой стенке. Следовательно, изменения в плечевой артерии таких показателей как  $\Delta D$ ,  $\Delta Vrs$  и  $\Delta Ved$  будут влиять на индекс пульса (PI). Действительно, наблюдалось положительная динамика значения  $\Delta PI$  на фоне положительных сдвигов  $\Delta D$ ,  $\Delta Vrs$  и  $\Delta Ved$  под влиянием N-ацетилцистеина. Как видно из рис.4,  $\Delta PI$  изменилась с положительного полюса на отрицательный на фоне лечения. Значение этого показателя было достоверным ( $p < 0,05$ ) у БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ в конце 10-го дня лечения, т.е. по сравнению с исходными показателями динамика значения  $\Delta PI$  имела  $-2,87 \pm 0,08\%$  и  $-3,45 \pm 0,09\%$ .



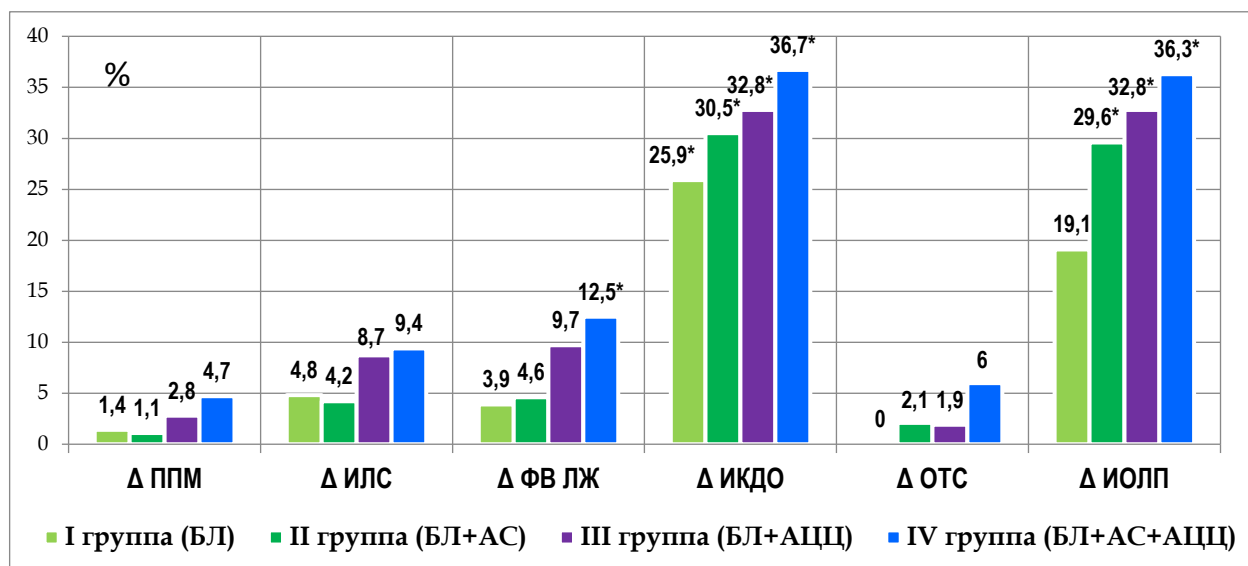
**Рис.4. Динамика PI в ходе лечения на основе теста реактивной гиперемии при дуплексном сканировании плечевой артерии ( $\Delta$  - степень изменения в% до и после пробы, PI - пульсовый индекс).**

Таким образом, применение АЦЦ на фоне БЛ и АС у больных с ОКСпСТ/инфарктом миокарда положительно влияет на коррекцию дисбаланса NO-системы, ЭЗВД и, следовательно, он улучшает функции эндотелия сосудов. При этом, согласно результатам, полученным по ТРГ плечевой артерии, данный подход способствовал к положительной динамике D на 5-10,3%, что привело к улучшению  $\Delta Vrs$  и  $\Delta Ved$ . Вместе с тем, динамика показателей отражающие ФЭ, как  $\Delta D$  и  $\Delta Vrs$ , а также  $\Delta Ved$  будут способствовать к оптимизации PI.

По результатам, полученным в ходе лечения ЭхоКГ показатели также свидетельствовали о наличие определенных гемодинамических сдвигов во всех группах (рис. 5). Но, при этом, к концу 10-го дня не было статически значимой разницы по показателю ППМ ЛЖ между группами ( $p > 0,05$ ) между группами. Также, динамика значения по ИЛС не имела достоверного уровня различий. Но, при расчете на степень изменений в процентах к концу 10-го дня было обнаружена заметная разница между группами. Однако повышение процентных ставок в конце 10-дневного периода по сравнению с показателями до лечения указывало на наличие различий между группами. Так, в конце 10-го дня лечения процент прироста  $\Delta ИЛС$  у больных, получивших БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ (8,7% и 9,4% соответственно) превышал в 2 раза группу с БЛ и

БЛ+АС (4,8% и 4,2% соответственно).

В свою очередь, как видно из рис.5, что процентный прирост по ФВ ЛЖ в ходе лечения наблюдается определенные различий между группами. Так, при использовании N-ацетилцистеина на фоне БЛ или АС, т.е. БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ процентный прирост превышал почти в 2,5 раза по сравнению с контрольными группами.



**Рис.5. Процент изменения параметров ЭхоКГ во время лечения (Δ%).**  
\* -  $p < 0,05$ .

Результаты показали, что индекс конечного диастолического объема (ИКДО) больных с ОКС с подъемом сегмента ST значительно снизился у всех больных на фоне лечения, но степень Δ в процентах при БЛ+АЦЦ и БЛ+АС+АЦЦ в конце 10-го дня лечения по сравнению с исходными значениям ИКДО различались на 5–6% по сравнению с контрольными группами. Также не наблюдалось четкой динамики ОТС ЛЖ во всех группах ( $p > 0,05$ ), но среди них только в группе с БЛ+АС+АЦЦ прирост составил 6%. В свою очередь, использование N-ацетилцистеина вместе с БЛ и АС привело к положительному сдвигу ИОЛП. Следует указать, что при сравнении групп с БЛ+АС и БЛ+АС+АЦЦ наблюдалась положительная ( $p < 0,05$ ) динамика. Но, степень прироста по ИОЛП составил 36,3% у больных БЛ+АС+АЦЦ, тогда как 29,6% при БЛ+АС. Исходя из этого, можно сказать, что N-ацетилцистеин привел к положительному повышению показателя на 6,7%.

Таким образом, использование N-ацетилцистеина при ОКС с подъемом сегмента ST положительно сказывается на улучшении функциональной способности ЛЖ и снижении напряжения ЛП.

Изучение динамики показателей провоспалительных цитокинов на фоне лечения показало также определенные сдвиги во всех группах больных (таблица 5 и рис.6). Так, по динамике ФНО-α к концу 10-го дня лечения различий между группами не наблюдалось, и во всех группах было обнаружено достоверное его снижение ( $p < 0,05$ ). При этом, как показано на

рисунке 6, при сравнении БЛ+АС и БЛ+АС+АЦЦ динамика с положительным достоверным уровнем ( $p < 0,05$ ) наблюдалась в обеих группах, но темпы их роста составили 37,7% в группе БЛ+АС+АЦЦ, в то время как БЛ+АС - 21,3%. Это означает, что N-ацетилцистеин привел к положительному снижению ФНО- $\alpha$  на 16,4%.

Таблица 5

Динамика показателей воспалительных маркёров на фоне лечение

Показатели		I группа (БЛ) (n=25)	II группа (БЛ+АС) (n=25)	III группа (БЛ+АЦЦ) (n=25)	IV группа (БЛ+АС+АЦЦ) (n=25)
ФНО - $\alpha$ (пг/мл)	Исходно	112,1 $\pm$ 7,5	110,7 $\pm$ 6,1	109,2 $\pm$ 4,4	114,2 $\pm$ 8,4
	10-день	88,1 $\pm$ 9,9*	87,1 $\pm$ 3,5*	80,2 $\pm$ 3,1*	71,2 $\pm$ 3,8**
IL-6 (пг/мл)	Исходно	150,3 $\pm$ 17,2	157,3 $\pm$ 15,5	149,1 $\pm$ 13,1	153,8 $\pm$ 14,8
	10-день	140,2 $\pm$ 19,4	135,9 $\pm$ 21,9	109,6 $\pm$ 12,5*	102,8 $\pm$ 16,1*
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	Исходно	114,3 $\pm$ 11,5	110,2 $\pm$ 9,6	105,4 $\pm$ 10,1	112,8 $\pm$ 12,2
	10-день	83,9 $\pm$ 14,7*	100,5 $\pm$ 13,3	73,4 $\pm$ 9,6**	71,8 $\pm$ 8,8*

Примечание: Уровень достоверности \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , по сравнению с исходными показателями.

Кроме того, сравнение групп по динамике касательно показателя IL-6 на фоне лечения выявило разницу, т.е. использование N-ацетилцистеина на основе БЛ или АС привело к повышению процента эффективности по сравнению с группами контроля на 19,8% и 19,6% соответственно. К концу 10-го дня лечения эффективность по динамике IL 1 $\beta$  показала значимую разницу между БЛ+АС и БЛ+АС+АЦЦ. Так, БЛ+АС+АЦЦ отличались от контрольной группы на 27,5%, что на 36,3% меньше по сравнению с исходным показателем до лечения.

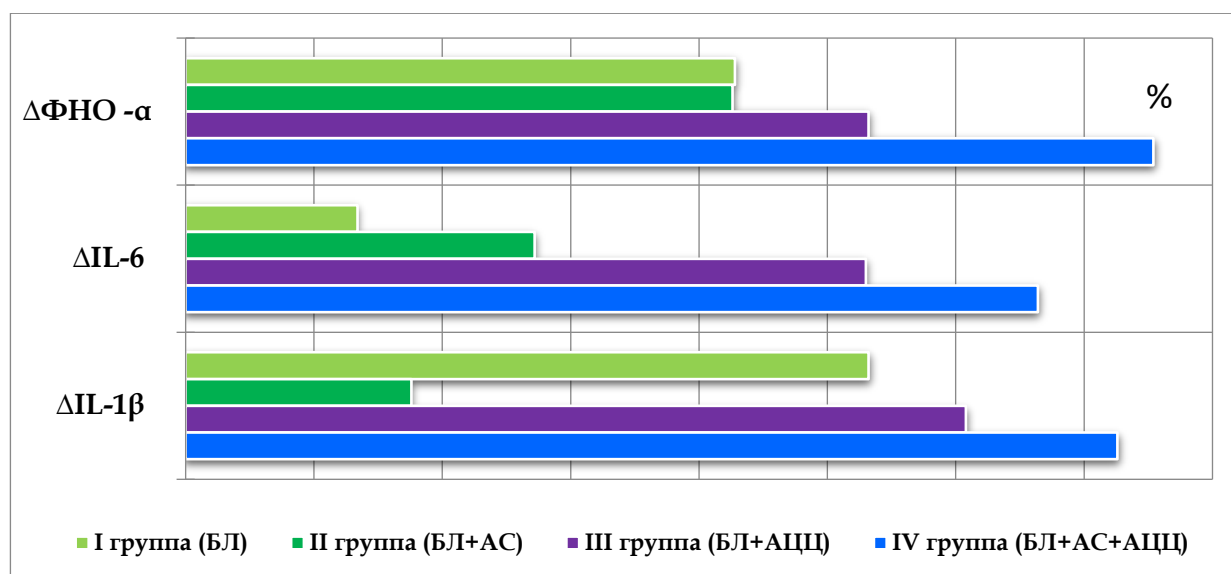
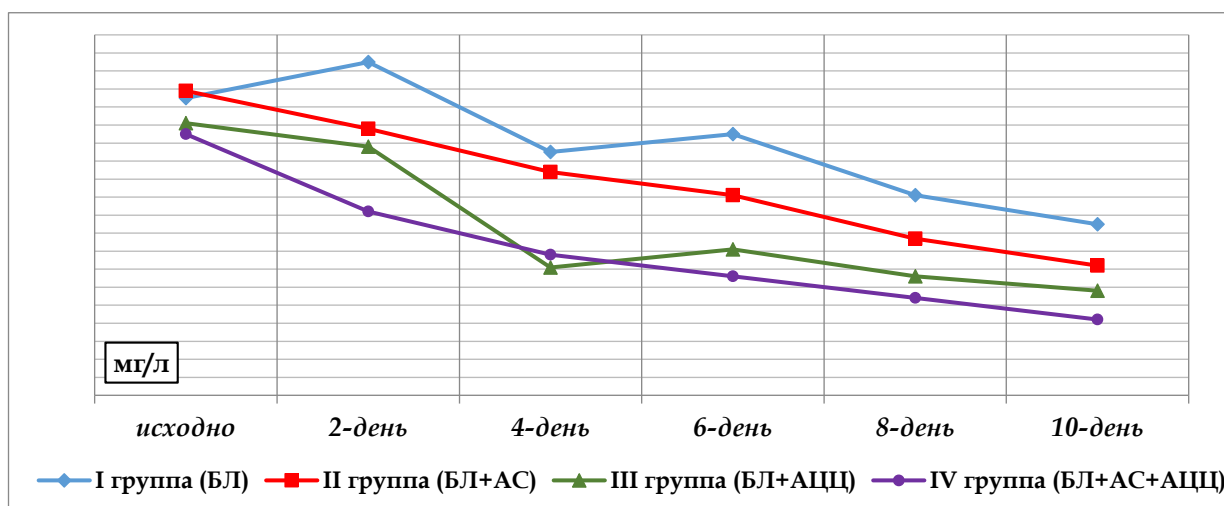


Рис.6. Процент ( $\Delta\%$ ) изменения провоспалительных цитокинов на фоне лечения.

В свою очередь, как показано на рис. 7, СРБ, являющийся индикатором воспалительной реакции, имел положительную динамику в течение 10 дней лечения. Хотя СРБ к концу 10-го дня по сравнению с показателями до лечения во всех группах снижался, но наблюдалась достоверная разница ( $p < 0,05$ ) между контрольными (I группа  $9,5 \pm 1,2$  мг/л; II группа  $7,2 \pm 2,5$  мг/л) и основными (III группа  $5,8 \pm 1,3$  мг/л; IV группа  $4,2 \pm 1,1$  мг/л) группами.



**Рис.7. Динамика С-реактивного белка на фоне лечения.**

Таким образом, использование N-ацетилцистеина на основе БЛ или АС при ОКС с подъёмом сегмента ST положительно влияет на функцию эндотелия сосудов и играет важную роль в коррекции дисбаланса NO-системы. Также применение этого лечения у пациентов с инфарктом миокарда на основе ОКС с подъёмом сегмента ST приводит к положительному сдвигу ЭЗВД и положительно влияет на динамику маркеров воспаления. Кроме того, это положительно сказывается на улучшении функциональной возможностей ЛЖ и снижении давления в ЛП.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований докторской (PhD) диссертации на тему: «Влияние ацетилцистеина на показатели эндотелиальной системы и маркеры воспаления у больных с острым коронарным синдромом» сделаны следующие выводы:

1. Развитие острого инфаркта миокарда у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST приводит к заметному изменению систолической и диастолической функции ЛЖ.

2. На фоне воспалительной реакции при ОКС с подъёмом сегмента ST происходит увеличение количества цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$ , и на их агрессии нарушается функция эндотелия сосудов. Нарушение функции эндотелия сосудов связано с дисбалансом NO-системы, т.е. развитие ДЭ связано со снижением eNOS, происходящее на фоне активации экспрессии iNOS и увеличения концентрации ONO $_2^-$ .

3. Применение N-ацетилцистеина на фоне БЛ и АС у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST приводит к коррекции дисбаланса NO-системы и играет положительную роль в улучшении функции эндотелия сосудов.

4. Использование N-ацетилцистеина фоне БЛ и АС у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST приводит к положительным сдвигам ЭЗВД и динамике показателя  $\Delta D$  на 5-10,3%, а также  $\Delta Vps$  (22,2% -26,2%) и  $\Delta Ved$  (17,1% - 23,7%). Кроме того, изменения  $\Delta D$ ,  $\Delta Vps$  и  $\Delta Ved$ , указывающие на наличие ДЭ, способствуют к оптимизации показателей колебаний сосудов (PI).

5. Применение N-ацетилцистеина фоне БЛ и АС у больных с ОКС с подъёмом сегмента ST приводит к подавлению гиперцитокинемии, в частности на фоне снижения агрессии IL-6 происходит подавление воспалительного процесса.

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

---

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER FOR THERAPY AND MEDICAL  
REHABILITATION**

**NIZOMOV AZIZJON ABDUMATLUBOVICH**

**EFFECT OF ACETYLCYSTEINE ON ENDOTHELIAL SYSTEM  
PARAMETERS AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH  
ACUTE CORONARY SYNDROME**

**14.00.05- Internal disease**

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

**TASHKENT – 2021**

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.1.PhD/Tib1656.

The dissertation was prepared at the Republican Scientific-Practical Medical Center of Specialized Therapy and Medical Rehabilitation.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

**Scientific adviser:**

**Alyavi Anis Lutfullayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Academician

**Official opponents:**

**Akhmedov Kholmurod Sadullayevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Ziyayev Yuldash Nigmatovich**  
Doctor of Medical Sciences

**Leading organization:**

**Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «26» november 2021, at 13<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 806) (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «13» november 2021 year.  
(mailing report №. 17 on «13» november 2021 year).



**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**L.T. Daminova**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research:** Evaluation of the effect of N-acetylcysteine on endothelial function and inflammatory parameters in patients with ST-segment elevated ACS.

**The object of the research work** Electrocardiogram received in the intensive care unit of the Republican Scientific Center of Emergency Medicine received 100 patients aged 41 to 68 years ( $58.4 \pm 10.5$ ) with ST-segment elevated ACS.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

The role of hypercytokinemia (IL-1b, IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in vascular endothelial dysfunction and its exacerbation in ST-segment elevated ACS is based;

The use of N-acetylcysteine on the basis of basal therapy and coronary angioplasty in ST-segment elevated ACS has been shown to have a positive effect on vascular endothelial activity by restoring NO-system balance;

The role of N-acetylcysteine in the reversal of the inflammatory process due to the suppression of hypercytokinemia, i.e., IL-6 aggression, in ST-segment elevated ACS;

N-acetylcysteine-based EBVD-based true displacements and D-dynamics, as well as its positive effect on systolic blood flow peak rate ( $\Delta V_{rs}$ ) and end-diastolic blood flow rate ( $\Delta V_{ed}$ ) displacement, were demonstrated in ST-segment elevated ACS.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained to identify violations of vascular endothelial function and assess the effectiveness of treatment in ACS with ST-segment elevation:

approved a methodological recommendation on the method of diagnosing endothelial dysfunction in ACS with ST segment elevation: "Methods for determining endothelial dysfunction in acute coronary syndrome" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 281 dated August 7, 2021). This recommendation made it possible to increase the efficiency of diagnostics to determine the dysfunction of the vascular endothelium, and it is intended for cardiologists and cardioreanimatologists;

approved a methodological recommendation on the method of treating DE in acute coronary syndrome "Method of treatment aimed at restoring endothelial function in acute coronary syndrome with ST segment elevation" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 281 dated August 7, 2021). This methodical recommendation makes it possible to prevent the development of complications of the disease during treatment with DE;

The results obtained on the diagnosis and treatment of DE in ST-ACS patients have been introduced into practical healthcare, in particular, into clinical healthcare practice, including the Bukhara branch of the Republican Medical Center for Emergency Aid, the multidisciplinary medical center of the Bukhara region, as well as the Bukhara Central District Hospital (reference Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-z / 281 dated August 7, 2021). The implementation of the obtained results into practice made it possible to improve the diagnosis and

predict the progression of the disease in patients with ST-ACS during the year, to reduce the number of complications and to reduce material costs.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 130 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Низомов А.А. Аляви А.Л. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при остром коронарном синдроме//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. – 2011. – № 4. – С. 97-101. (14.00.00; №7).

2. Nizomov A. Kenjaev M.L. Mukhamedova L. Changes in immunological status in patients with acute myocardial infarction// ijress – 2020. –Vol. 10. Issue 10. (IF-7.077).

3. Низомов А.А. Влияние N-ацетилцистеина на провоспалительные цитокины больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST//Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. – 2021. – № 1. – С.41-45. (14.00.00; №7).

4. Низомов А.А. Ўткир коронар синдромда ацетилцистеиннинг эндотелиал фаолият ва иммун-яллиғланиш жараёнларига таъсири // Ўзбекистон терапия аборотномаси. Тошкент. – 2021. – № 2. – С.41-45. (14.00.00; №7).

5. Nizomov A.A. Role of Endothelial Dysfunction and Immuno-Inflammatory Processes in Acute Coronary Syndrome//American Journal of Medicine and Medical Sciences. USA. – 2021. – №11(4). – P. 275-279. (14.00.00; №2).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Низомов А.А. Влияние ацетилцистеина на маркёры воспаления у больных ОКС// Журнал Врач-аспирант. Россия. – 2012. – № 19. – С.2-5.

7. Аляви А.Л., Низомов А.А., Касимова Г.М. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и возможности коррекции выявленных нарушений у больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST// Российский национальных конгресс кардиологов. «Интеграция знаний в кардиологии». Материалы конгресса. Москва. – 2012. – С.43.

8. Низомов А.А., Пулатов О.Я., Махмудхонов Б.М. Влияние ацетилцистеина на активность NO- системы у больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST// Кардиология Узбекистана. Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий». Ташкент. – 2012. – № 1-2. 2012. – С.256.

9. Nizomov A.A. Estimation of activity NO-system and lipid peroxidation of a patients with acute coronary syndrome with elevation of segment ST// Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент. – 2012. – № 2-3. – С. 85.

10. Nizomov A.A. Role of interleukin-6 in acute coronary syndrome//81st EAS Congress. France. – 2013. – Abstract №523.

11. Nizomov A.A., Gulamova K.K., Kenjaev M.L., Ganiev U. Effect of L-arginine in combination with N-Acetylcysteine on oxidative stress and left ventricular function in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation//83st EAS Congress. United Kingdom. – 2015. –Index № 912.

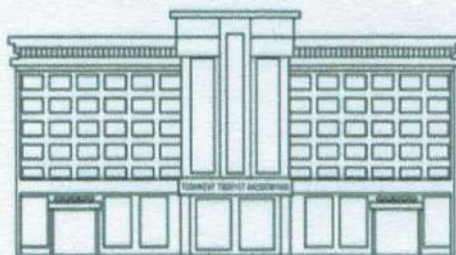
12. Nizomov A.A., Toshev B.B., Berdikulov J.Z. The use of N-Acetylcysteine patients with acute coronary syndrome and diastolic left ventricular dysfunction in accordance with the level of high-sensitivity C-reactive protein//84st EAS Congress. Austria. – 2016. – Abstract №1018.

13. Nizomov A.A., Toshev B.B., Mukhamedova M.M., Berdikulov J.Z. N-Acetylcysteine in a combination therapy reduces myocardial damage in patients with acute coronary syndrome and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention//84st EAS Congress. Austria. – 2016. – Abstract №572.

14. Низомов А.А. ST-сегменти кўтарилган ўткир коронар синдромда эндотелиал дисфункцияни тиклашга қаратилган даволаш усули //Услубий тавсиянома - Тошкент- 2021. – 20 б.

15. Низомов А.А. Ўткир коронар синдромда эндотелиал дисфункцияни аниқлаш усули // Услубий тавсиянома - Тошкент- 2021.– 20 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнални  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 13 ноября 2021 года  
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1230 -2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru