

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

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

ХАСАНЖАНОВА ФАРИДА ОДЫЛОВНА

**ЁШ ЭРКАКЛАРДА НОСТАБИЛ СТЕНОКАРДИЯ ВАРИАНТЛАРИ
РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ-2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Хасанжанова Фарида Одыловна Ёш эркакларда ностабил стенокардия вариантлари ривожланишининг клиник генетик жиҳатлари	3
Хасанжанова Фарида Одыловна Клинико-генетические аспекты развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте.....	23
Khasanjanova Farida Odylovna Clinical-genetic aspects of the development of unstable angina pectoris in men at a young age	43
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	47

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

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

ХАСАНЖАНОВА ФАРИДА ОДЫЛОВНА

**ЁШ ЭРКАКЛАРДА НОСТАБИЛ СТЕНОКАРДИЯ ВАРИАНТЛАРИ
РИВОЖЛАНИШНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ-2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида B2020.4PhD/Tib1511 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар: **Ташкенбаева Элеонора Негматовна**
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: **Мухаммедова Муяссар Гафурджановна**
тиббиёт фанлари доктори

Кенжаев Мажид Латипович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс: (+99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

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

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

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда юрак-қон томир тизими касалликлари жаҳон тиббиётининг долзарб муаммоси бўлиб, улар дунёнинг аксарият мамлакатларида аҳолининг эрта ўлими ва ногиронлиги бўйича етакчи ўринни эгаллашда давом этиб келмоқда¹. 2030 йилга келиб, юрак-қон томир тизими касалликларидан ўлим даражаси тахминан 23,6 миллион кишини ташкил қилиши мумкин, лекин хавф омиллар ва олиб борилаётган даволаш ва профилактика чора-тадбирлар таъсири остида индивидуал оқибат яхши ёки ёмон томонга ўзгариши мумкин². Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, Ўзбекистон ҳам, бошқа мамлакатлар каби юрак-қон томир тизими касалликлари ривожланиши бўйича юқори хавфга эга мамлакатлар қаторига киради. 2018 йилда Ўзбекистонда 59,6% ўлим сабаби қон айланиш тизими касалликлари билан боғлиқ бўлиб, шундан 32,5% ҳолатларда ўлим юрак ишемик касаллиги (ЮИК) туфайли юзага келган³.

Эркакларда ностабил стенокардия (НС) кузатилишининг ёшариб боришида турли хавф омиллари (ХО) (чекиш, нотўғри овқатланиш, кам ҳаракатланиш, иш шароитининг шиддатли ва зарарли таъсирлари, тушқинлик ҳолати) муҳим роль ўйнаб, бу ўз навбатида семизлик, дислипидемия, қандли диабет (ҚД) ва эрта артериал гипертензия (АГ) ривожланишига сабаб бўлади. Бир қатор илмий текширувлар натижаларига кўра, ЮИК ривожланишида муҳим ўрин эгаллайдиган ХО дан бири липидлар алмашинувининг бузилиши ҳисобланиб, ёш эркакларда ЮИК ривожланишида липидлар алмашинуви орасида аҳамиятли жиҳати гипертриглицеридемия, паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) миқдорининг ошиши ва юқори зичликдаги липопротеидлар миқдорининг (ЮЗЛП) пасайиши туради.

Атеросклероз жараёнида қон томирлар деворида яллиғланиш жараёнининг ривожланиши ва атеросклеротик жараённинг дестабилизацияси маркери цитокинлар ҳисобланиб, булар юрак қон-томир касалликлари анча эрта ва тез-тез ривожланиши ҳамда у билан боғлиқ турли асоратлар ривожланиши билан боғлиқ бўлади. Цитокинлар орасидаги мувозанатнинг бузилиши яллиғланиш интерлейкинлари (интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, ўсма некрози омили- α (ЎНО- α)) миқдорининг ошиши ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар (IL-4, IL-8 и IL-10) миқдорининг пасайиши билан намоён бўлади.

НС нинг эрта ривожланишида муҳим ўзгартириб бўлмайдиган омиллардан бири наслий мойиллик ҳисобланади. Ўзгартириб бўлмайдиган

¹ Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016.

² Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А.

Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018;58(10). Стр. 53-59.

³ Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2018.

генетик ХО маълум гуруҳ беморларида НС ривожланишида аниқланиб, улар кўшимча ташқи муҳитнинг ёмон сифатли ХО таъсири остида бўладилар. Шунинг учун ёш эркакларда касаллик ривожланишида таъсир қиладиган ўзгартириб бўладиган омилларга фаол таъсир кўрсатиш генетик омиллар ножўя таъсирининг амалга ошишига тўсқинлик қилиши мумкин. Ўзгартириб бўладиган ва ўгартириб бўлмайдиган, хусусан молекуляр-генетик омилларнинг ёш эркакларда юрак қон-томир касалликлари дестабилизацияси ва авж олиб боришида ўзаро таъсирини ўрганиш НС ривожланишига наслий мойил инсонларда ЮИК ривожланиши олдини олиш имконини беради. Ёш эркакларда НС ривожланишида дислипидемия, цитокинлар балансининг бузилиши ва турли генетик детерминанталар (IL-1 β C/T 3953 и IL-10 G/A) каби омилларни ҳисобга олган ҳолда ўрганиш шу соҳа вакиллари олдидаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистонда жаҳон соғлиқни сақлаш стандартларига мос тиббиёт тизимини яхшилашга бағишланган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йиллардаги бешта устувор йўналиш бўйича ҳаракатлар стратегиясида "тиббий ёрдам, ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини яхшилаш, аҳоли касалланишини камайтириш ва умрининг ортишини таъминлаш" каби устувор вазифаларни белгилайди.

Мазкур диссертация тадқиқоти «бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисидаги“ Ўзбекистон Республикаси 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сонли Президент Фармони, “ юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини кўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллик даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида" ги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ- 4063-сонли қарори ва "тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида" Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ - 4991-сонли қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатлар билан тасдиқланган вазифаларни муайян даражада бажаришга хизмат қилади, холос.

Бу маълумотлар НС шаклланиши ва авж олиб боришида унинг турли патогенетик аъзолари ўртасида боғлиқликни очишга, ҳамда индивидуал даволашнинг янги ёндашувларига қаратилган долзарб текширув бўлиб ҳисобланади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЮИК тиббиёт ва ижтимоий муаммоларнинг долзарб муаммолардан бири ҳисобланиб, бутун дунё миқёсида кенг масшабли перспектив ва когорт тадқиқотлар ёш инсонларда ЮИК ривожланишини ўрганишга бағишланган.

Турли геном ассоциациялари илмий ишлар натижаларини бирлаштирган The CARDIoGRAMplusC4D Consortium мета аналида ЮИК билан ассоциацияланган 46 та ген локусида 104 та бир нуклеотидли полиморфизмлар (SNP) аниқланган [Deloukas P. et al. 2018]. «The 1000 Genomes Project» мета анализида 6,7 млн. кўп учрайдиган ва 2,7 млн. кам учрайдиган SNP ларни текширганда, 109 та ген локусидаги 202 та SNP лар ЮИК билан боғлиқлиги маълум бўлди.

Цитокин генлари юқори даражадаги полиморфизмга эга бўлиб, битта генда полиморфизмлар миқдори бир нечта ўнталikka етиши мумкин ва улар шу генларнинг промотор қисмида жойлашиб индивидларда цитокин ишлаб чиқариши бўйича кўп қиррали хужайра реакцияси шаклланишида ўз таъсирини кўрсатади. С. Heeschen ва ҳаммуаллифлар илмий изланишлари натижасида ЮИК билан касал бўлганларда соғлом одамларга нисбатан IL-10 миқдори камлиги аниқланган. Schippers E.F. клиник изланишларида ген IL-10 нинг айрим вариантлари ва IL-10 цитокини ўртасида боғлиқликни аниқлаган. Zhang X. ва ҳаммуаллифлар IL-10 генининг G/A 1082 позициясини текширганда, аллель A IL-10 ни кам ишлаб чиқиши билан, аллель G IL-10 ни юқори даражада ишлаб чиқиши билан боғлиқлигини аниқлаганлар.

Сўнги йилларда республикада ЮИК ни барқарорлаштириш патологиясида генетик муаммоларига бағишланган илмий ишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистонда сўнги йигирма йил ичида республиканинг етакчи мутахассислари, масалан Р.Д. Қурбонов 2020 й, А.Л. Аляви 2020 й ва А.Б. Шек 2017 й каби мутахассисларнинг ишлари мавжуд. Ушбу ишлар юрак-қон томир касалликлари ривожланиши ва оқибатида ген-номзодларнинг аҳамиятини ўрганишга бағишланган. Аммо адабиётлар шарҳида ёш эркакларда НС ривожланишининг липидлар алмашинувининг бузилиши, цитокинлар дисбаланси хамда цитокин генлари полиморфизми каби этиопатогенетик ХО билан боғлиқлигини биз аниқламадик. Шу муносабат билан ёш эркакларда НС эрта диагностикаси ва индивидуал даволаш усулини аниқлаш хамда ёмон сифатли кечиш оқибатини, шунингдек липидлар алмашинуви профили, цитокинлар дисбалансини IL-1β C/T 3953 (rs1143634) ген ва IL-10 G/A 1082 (rs1800896) гени полиморфизми билан боғлиқ холда оптималлаштириш илмий ва клиник қизиқишни намоён қилади.

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

Тадқиқотнинг мақсади: ёш эркакларда ностабил стенокардия вариантлари ривожланишида генетик полиморфизм ролини аниқлаш, цитокин статусини ҳисобга олган холда эрта диагностик мезонини ишлаб чиқиш ва даволашнинг индивидуал ёндашувини оптималлаштириш.

Тадқиқот вазифалари:

эркакларда ёшга нисбатан ностабил стенокардия клиник кечишида анъанавий хавф омилларининг таъсирини ўрганиш.

ёш эркакларда ностабил стенокардия ривожланиши оқибатини аниқлашда липидлар спектри ҳолати ва иммун статусни текшириладиган гуруҳларда диагностик ахамиятини баҳолаш.

асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда IL-1 β C/T 3953 ва IL-10 A/G 1082 генлари аллеллари ташувчанлиги учрашини аниқлаш ва ёш эркакларда ностабил стенокардия ривожланишини ўрганиш.

IL-1 β C/T 3953 (rs1143634) ва IL-10 A/G 1082(rs1800896) генлари полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ёш эркакларда ностабил стенокардиянинг даволаш эффе́ктивлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Самарқанд филиалида ностабил стенокардия билан кузатувда бўлган 230 нафар бемор олинган.

Тадқиқот предмети бўлиб беморларнинг веноз қони ва қон зардоби ҳисобланади.

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

Тадқиқот илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

яллиғланиш интерлейкини (IL-1 β) даражасининг ошиши ва яллиғланишга қарши интерлейкин (IL-10) нинг даражасининг пасайиши ўртасида, шунингдек, умумий холестерин, паст зичликдаги липопротеид (ПЗЛП) ва триглицерид (ТГ) кўрсаткичларининг прогрессив ўсиши ўртасида кучсиз боғлиқлик аниқланди.

стенокардиянинг қўзиш даври липидлар профилининг ўзгариши, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ўзгариши билан намоён бўлди, уларнинг ривожланганлик даражаси ушбу кўрсаткичларнинг бузилиш даражаси билан боғлиқлик аниқланди, яъни НС бўлган беморларда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар ҳамда умумий холестерин миқдори ўртасида ўртача корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлди ($R^2=0,35$ и $R^2=0,35$). Корреляцион боғлиқлик яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1 β ва IL-10) ўртасида сезиларли даражада намоён бўлди ($R=0,65$).

илк мартаба ёш эркаклада НС нинг эрта ёмон сифатли оқибат билан кечиши предиктори бўлиб IL-1 β 3953 C/T гени полиморфизмининг гомозиготали T/T геноти́пи и гетерозиготали C/T геноти́пи ҳамда IL-10 1082 G/A генининг гомозиготали G/G геноти́пи ва гетерозиготного G/A геноти́пи эканлиги аниқланди.

илк марта ёш эркаклада НС нинг индивидуал давосида IL-1 β 3953 C/T ва IL-10 1082 G/A генларининг этиопатогенетик роли аниқланди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

атероген липопротеинлар ва цитокинлар кўрсаткичлари ўртасидаги аниқланган муносабатлар ёш эркакларда НС коррекциясини эрта аниқлаш ва

ўз вақтида бартараф этиш имконини беради;

биринчи марта НС билан оғриган ёш беморларни генетик тест натижаларига қараб даволашга индивидуаллаштирилган ёндашув таклиф этилади;

левокарнитин+L-аргинин гидрохлоридни НС билан оғриган ёш беморларда асосий терапияга қўшимча сифатида қўллаш IL-1β 3953 C/T генининг гомозиготали C/C генотиби ва гетерозиготали C/T генотипларида ва IL-10 1082 G/A генининг гомозиготали A/A ва гетерозиготали G/A генотипларида атероген липопротеинларнинг камайишига сабаб бўлади;

левокарнитин+L-аргинин гидрохлоридни НС билан оғриган ёш беморларда қўллаш натижасида IL-1β 3953 C/T генининг гомозиготали C/C генотиби ва гетерозиготали C/T генотипларида ва IL-10 1082 G/A генининг гомозиготали A/A ва гетерозиготали G/A генотипларида яллиғланиш интерлейкини IL-1β нинг камайиши ва яллиғланишга қарши интерлейкин IL-10 миқдорининг ошганлиги аниқланди.

Тадқиқотлар натижаларининг ишончлилиги илмий ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, маълумотларга статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилиги таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ўзбек аҳолисига мансуб IL-1β 3953 C/T генининг T аллели ва IL-10 1082 G/A генининг G аллелини ташувчи ёш эркакларда ПЗЛП, ТГ, яллиғланиш цитокини IL-1β миқдори ошганлиги аниқланиб, бу ўз навбатида ЮИК нинг авж олиб боришига ва юрак қон-томир тизими касалликларидан ўлимнинг ўсишига олиб келиши мумкин

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ностабил стенокардияни эрта аниқлаш учун "Ёш эркакларда ностабил стенокардия вариантлари ривожланишининг эрта ташхисот мезонларини ишлаб чиқиш дастури" номли электрон-ҳисоблаш машинасини ишлатиш таклиф этилган. Қийин вазиятларда ўзбек популяцияси ёш эркакларида IL-1β C/T 3953 ва IL-10 G/A 1082 генларнинг полиморфизмини ўрганиш таклиф этилади, бунинг натижасида хавф гуруҳини аниқлаш ва бу гуруҳ беморларини даволашда индивидуаллаштирилган ёндашувни тавсия этиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Олинган натижалар асосида ўзбек популяциясида генетик, клиник ва биокимёвий хусусиятларни аниқлаш асосида:

"Ёш эркакларда юрак ишемик касаллиги комплекс тузатиш усулларини ишлаб чиқиш"(Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 - йил 16 - июлдаги №8 н-м/646-сонли маълумотномаси); "Цитокин номуносивлиги қараб ёш

эркакларда ностабил стенокардия вариантларини даволашни оптималлаштириш" (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2021- йил 16- июлдаги №8 н-м/645-сонли маълумотномаси) номли методик кўрсатмалар ишлаб чиқилган.

Ушбу тавсиялар ХО таъсирини, бу ХО нинг дислипидемия ва цитокинлар дисбаланси билан (қимматли генетик методлар йўқлиги сабабли) боғлиқ холда ностабил стенокардия ривожланишини олдини олишда ёрдам беради. Ишлаб чиқилган даволашни такомиллаштириш усулларининг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётида, жумладан, Самарқанд вилоятининг Оқдарё, Ургут ва Пайариқ туманлари тиббиёт бирлашмаларида тадбиқ этилди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021-йил 26-июлдаги 8-н-з/220 сонли маълумотномаси).

Тадқиқотлар натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 2- халқаро ва 3-Республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан иккита услубий тавсиялар, 1 та ЭХМ дастур ва 8 журнал мақолалари, шулардан 5 таси Республика ва 3 таси хорижий журналларда Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижалари чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 160 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **"Ёшларда ЮИК нинг этиопатогенези ва эпидемиологиясида замонавий қарашлар"** деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича амалга оширилган халқаро илмий-тадқиқотларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Ушбу боб 5 та кичик боблардан ташкил топиб, бунда НС ни ривожланишининг замонавий концепциялари ҳақида маълумот берилган, НС нинг турли этиопатогенетик омиллари, шунингдек, замонавий даволаш жиҳатлари келтирилган.

Диссертациянинг **"Ностабил стенокардия бўлган беморларнинг клиник ва биокимёвий тавсифномаси ва қўлланилган усуллар методологияси"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва

усуллари тавсифланган, тадқиқотга жалб этилган ЮИК бўлган беморлар характеристикаси, фойдаланилган усуллар, шунингдек, олинган натижаларни баҳолашга ёрдам берувчи статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотда 230 нафар НС билан беморлар киритилди. Ушбу беморларда клиник, функционал, биокимёвий, иммун ва генетик тадқиқотлар ўтказилди. Респондент ёшларнинг ўртача ёши = $38,8 \pm 5,29$ ёш ва ёши катталарнинг ўртача ёши $65,9 \pm 4,22$ ёшни ташкил этди.

Кузатиш вақти 4 хафтани ташкил этди. Дастлабки босқичда барча клиник-функционал, лаборатория, генетик ва иммуннологик маълумотлари НС ёш ва ёши катта беморлар ўртасидаги таққослама жиҳатлари, шунингдек НС нинг айрим шаклларида баҳоланди. НС бўлган ёш ва ёши катта эркакларда жисмоний фаоллик даражасини аниқлашда ОДА23+ сўровномасидан фойдаланилди.

НС ривожланишида иммунитет ҳолатининг аҳамияти ўрганиш учун яллиғланишга хос IL-1 β цитокини, ҳамда қон зардобида яллиғланишга қарши цитокин IL-10 ни қаттиқ фазали иммунофермент усули (ELISA) билан ўрганилди.

Генетик тадқиқот усуллари Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг Иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида ўтказилди. 175 та яхлит қон зардобида 3953 Т/С IL-1 β гени ҳамда 1082 G/A IL-10 гени полиморфизмини аниқлаш "Литех" НПФ томонидан ишлаб чиқарилган "SNP-экспресс" ПЦР ёрдамида инсон геномидаги полиморфизмларни аниқлаш учун диагностика тўпламлари ёрдамида амалга оширилди. Яллиғланиш цитокинлар генларининг полиморфизмларини ўрганиш учун биз «1 β интерлейкин мутацияси» тўпламларини қўлладик (ген – IL-1 β , полиморфизм -3953 С/Т). Яллиғланишга қарши цитокинлар генларининг (ген- IL-10, полиморфизми-G1082A) полиморфизмини аниқлаш учун «Мутация-3 интерлейкин 10» нинг тўпламлари (IL-10-гени, G-1082A полиморфизми) ишлатилган.

Тадқиқотнинг бевосита натижалари клиник муваффақиятни баҳолаш орқали таҳлил қилинди. Касалликнинг оғирлик даражаси ва натижаси моделларини энг кичик квадратлар усули билан яратишда уларнинг самарадорлиги ҳолати t-мезони бўйича камида $p < 0,05$ параметрларига ўрнатилди. Маълумотларни сақлаш ва дастлабки ишлов бериш R studio 3.5.2 дастури ёрдамида Microsoft Excel 2019 маълумотлар базасида амалга оширилди.

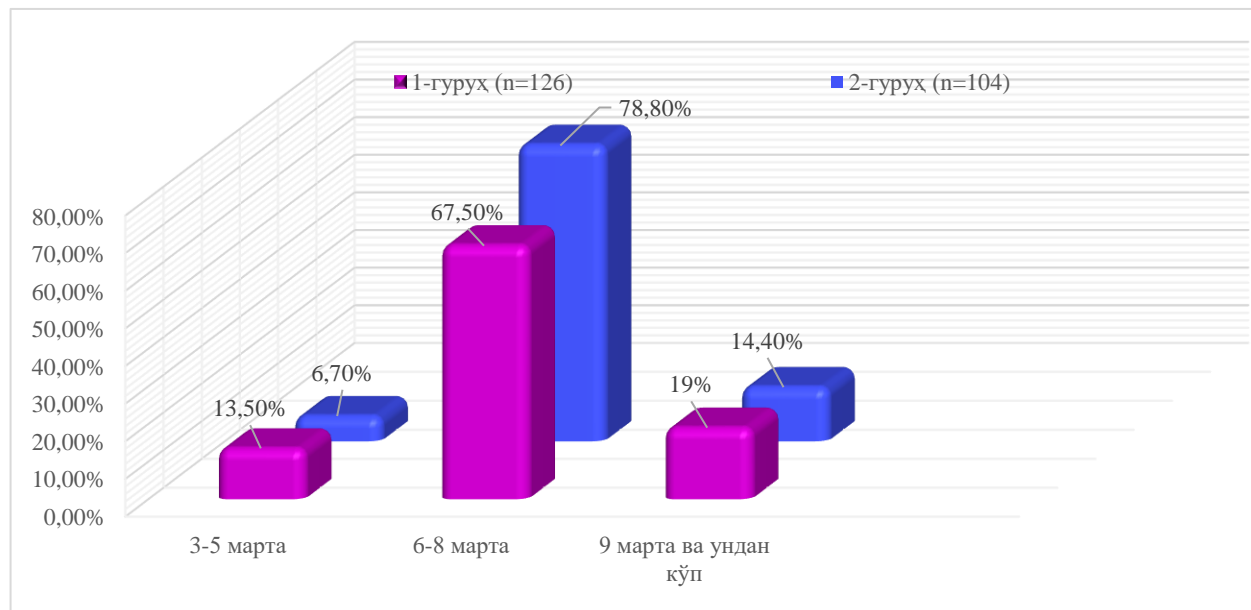
Маълумотлар куйидаги шаклда ифодаланган: ўртача (M) \pm стандарт оғиш (m). Таксимот турига қараб узлуксиз катталиклар ўртасидаги фарқнинг статистик аҳамиятини аниқлаш учун t Стъудент (меъёрий тақсимланиш) ва Колмогоров-Смирнов мезонлари, (номеъёрий тақсимланиш) U-мезон Манн-Уитни мезонларидан фойдаланилди. Фарқларнинг статистик ишончилиги учун $p < 0,05$ қабул қилинди.

Диссертациянинг "Хусусий текшириш натижалари" деб номланган учинчи боби бешта кичик боблардан иборат. Ушбу бобнинг "Ностабил стенокардияси бўлган беморларда хавф омиллари учраш частотасини

баҳолаш" деб номланган биринчи кичик бобда НС ривожланишининг асосий предикторларини ўрганиш натижалари батафсил баён этилган. Тадқиқотнинг дастлабки босқичида НС ва коморбид шароитларининг клиник вариантларининг юзага келиш частотаси таҳлил қилинди. НС си бор бўлган ёш беморларда орасида кўпинча кекса беморларда бўлгани каби хавф омиллари топилади. Ёш беморлар орасида, энг кенг тарқалган хавф омиллардан қуйидагилар аниқланди: чекиш, наслий мойиллик, стресс, алкоголь ва энергетик ичимликларни истеъмол қилиш, нотўғри овқатланиш ҳисобланди. Ёши катта беморлар орасида энг кўп артериал гипертензия, гиподинамия, қандли диабет ва ортиқча тана вазнининг бўлиши учради. Тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, НС билан ёш беморлар кекса беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори жисмоний фаолиятга эга эди ва бу 37,3% ва 19,2% ни ташкил этди. Ҳар икки гуруҳдаги наслий мойиллик она томонидан қайд этилган ва мос равишда 23,0% ва 25% ҳолларда учраган.

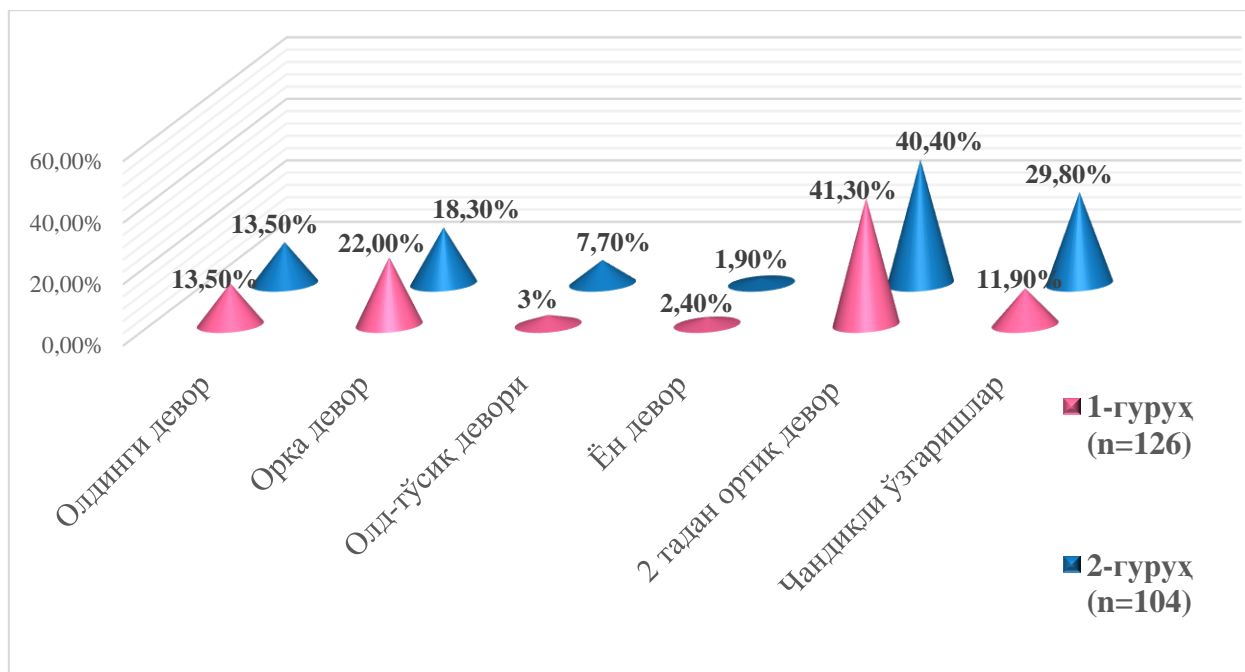
Ушбу бобнинг **"Инструментал ва лаборатор текширувлар натижаларини таққослаш"** деб номланган иккинчи бобда НС бўлган беморларда оғриқ синдроми интенсивлигини ўрганилда авж олиб боровчи стенокардияси бор беморлар кўпчиликини ташкил этиб, уларда оғриқ синдроми 4 баллдан 6 баллни ташкил қилиб 40,5% ва 55,8% ни ташкил этди.

Сутка мобайнида оғриқлар учраш частотасига кўра 1-гуруҳ беморларнинг 85 (67,5%) нафарида, 2-гуруҳ беморларнинг 82 (78,8%) нафарида суткасида 6-8 марта оғриқ хужураи аниқланди (1-расм).



1-расм. Ангиноз оғриқларнинг сутка давомида учраш частотасига кўра беморларни тақсимлаш.

ЭКГ да ишемик ўзгаришлар жойлашишига кўра қуйидаги маълумотлар аниқланди: НС си бор беморларда кўпинча орқа девор ишемияси аниқланиб, 1-гуруҳда 28 (22%) нафар беморда, 2-гуруҳда 19 (18,3%) нафар беморда аниқланди ($p=0,45$). Иккитадан кўп девор ишемияси 1-гуруҳда 52 (41,3%) нафар беморда, 2-гуруҳда 42 (40,4%) нафар беморда аниқланди, ($p=0,79$) (2-расм).



2-расм. Чап қоринча ишемик ўзгаришига қараб беморларнинг тақсимланиши

ЭхоКГ натижаларига кўра 1-гурӯҳда чап қоринчанинг отиш фракцияси $54,6\% \pm 7,2$ ни, 2-гурӯҳда $51\% \pm 9,3$ ни, ($p < 0,01^*$), назорат гурӯҳида эса $56\% \pm 8,5$ ($p = 0,48$) ташкил этди. Иккитадан ортиқ гипокинез зонаси 1-гурӯҳда 55 (44,4%) нафар беморда, 2-гурӯҳда 44 (42,3%) нафар беморда аниқланди ($p = 0,83$). Акинез зонаси 1-гурӯҳда 32 (25,4%) нафар, 2-гурӯҳда 42 (40,4%) нафар беморда аниқланди ($p = 0,01^*$), (1-жадвал).

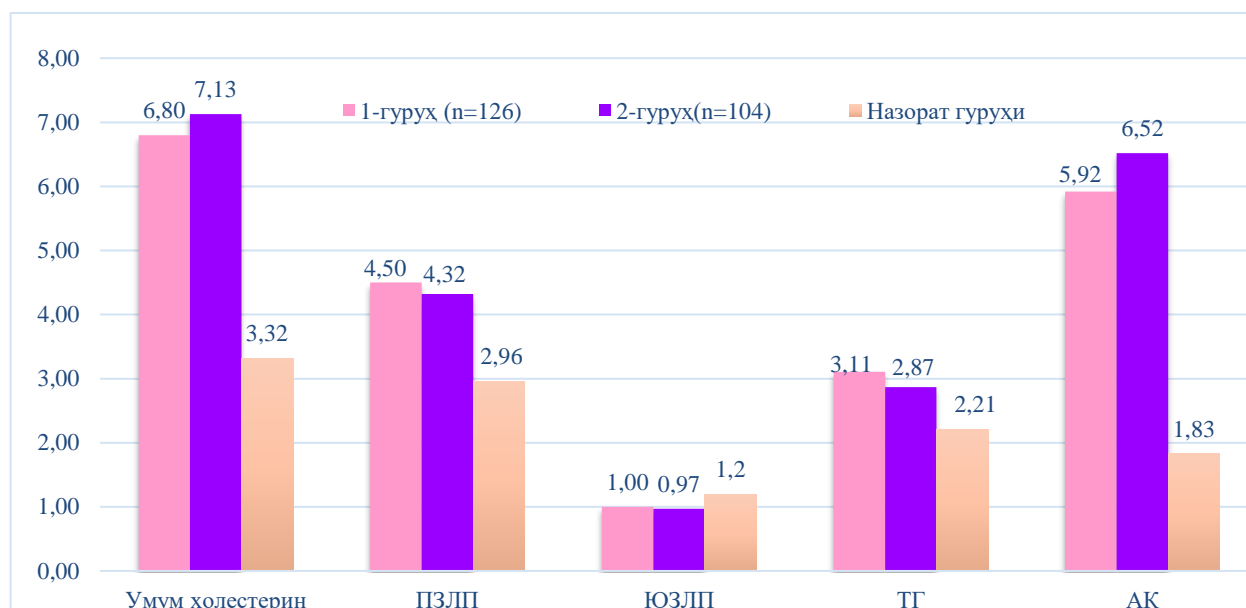
1-жадвал

ЭхоКГ кўрсаткичлари	1-гурӯх (n=126)	2-гурӯх (n=104)	Назорат гурӯҳи (n=110)	Манн-Whitney-Wilcoxon тести p-аҳамияти
ОФ (%)	$55,0 \pm 7,0$	$51 \pm 9,3$	$56 \pm 8,5$	1vs2: $p < 0,01^*$ 1vs3: $p = 0,48$
ОДХ (мл)	$138,7 \pm 37,6$	$150,5 \pm 48,03$	$115 \pm 19,3$	1vs2: $p = 0,09$ 1vs3: $p < 0,05^*$
ОСХ (мл)	$77,47 \pm 24,4$	$85,1 \pm 35,6$	$53 \pm 12,2$	1vs2: $p = 0,11$ 1vs3: $p < 0,001^*$
ЧҚОД (см)	$1,22 \pm 0,33$	$1,23 \pm 0,34$	$0,8 \pm 0,17$	1vs2: $p = 0,59$ 1vs3: $p < 0,001^*$
ҚАТ (см)	$1,18 \pm 0,27$	$1,22 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,13$	1vs2: $p = 0,03^*$ 1vs3: $p < 0,001^*$
1 та гипокинез зонаси	51(40,5%)	44(42,3%)	0 (%)	1vs2: $p = 0,78$ 1vs3: NA
2 ундан кўп гипокинез зонаси	56(44,4%)	44(42,3%)	0 (0%)	1vs2: $p = 0,83$ 1vs3: $p = NA$
Акинез зонаси	32(25,4%)	42 (40,4%)	0 (0%)	1vs2: $p = 0,01^*$ 1vs3: $p = NA$

*-статистик аҳамиятли натижа

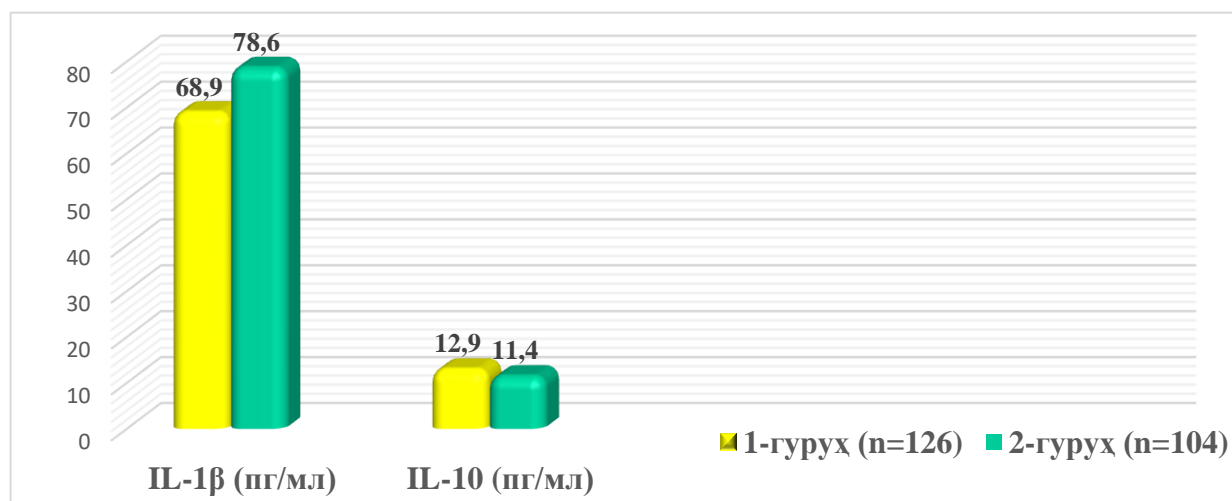
Ушбу бобнинг "Ёш эркаларда ностабил стенокардиянинг клиник намён бўлишида қонда липидлар даражаси ва цитокинлар дисбалансининг ўзаро боғлиқлиги" деб номланган учинчи бобида,

текширувлар шуни кўрсатдики, 1-гурух бемрларда ПЗЛП ва ТГ миқдори $4,5 \pm 0,83$ ва $3,11 \pm 0,92$ ммоль/л ни, 2-гурух беморларида эса $4,32 \pm 0,62$ ва $2,87 \pm 0,81$ ммоль/л ни, ($p < 0,001^*$), назорат гуруҳида $2,96 \pm 0,83$ ва $2,21 \pm 0,74$ ммоль/л ни ташкил этди ($p < 0,001^*$). (4-расм).



3-расм. Липидлар спектри кўрсаткичлари

Яллиғланиш цитокини IL-1 β ёши катта беморларда ёш беморларга нисбатан баландлиги аниқланди ва у $78,6 \pm 9,5$ ҳамда $68,9 \pm 8,5$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,01^*$). Яллиғланишга қарши цитокин IL-10 иккала гуруҳда ҳам паст кўрсаткичларда бўлиб 1-гурухда $12,9 \pm 1,6$ пг/мл ни, 2-гурухда $11,4 \pm 1,4$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,0001^*$), (4-расм).



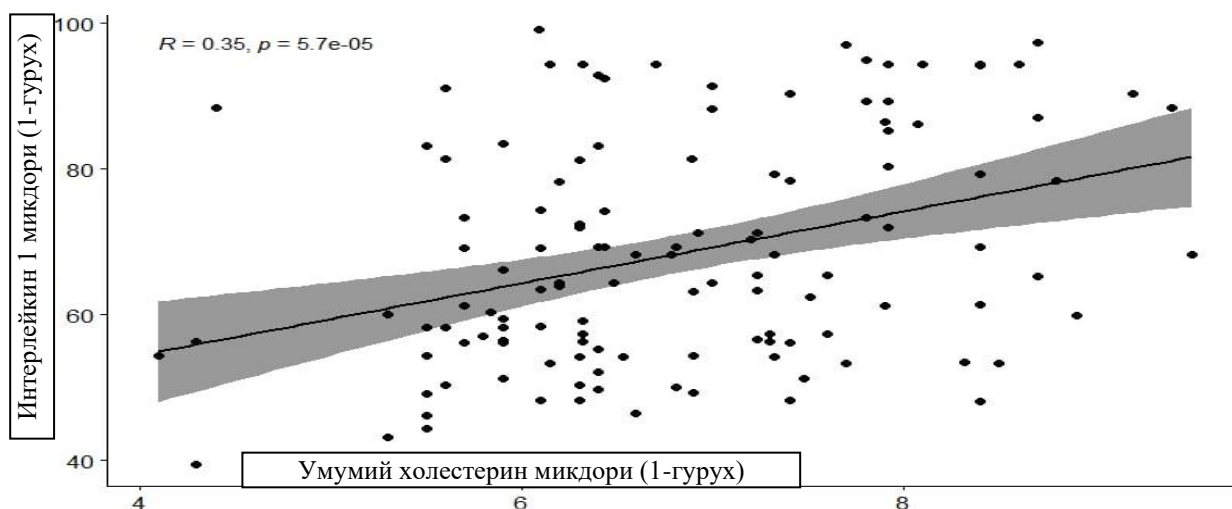
4-расм. Ностабил стенокардия булган беморларда цитокинлар статуси .

ПЗЛП ва цитокинлар кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги ўрганилганда, 4,0 ммоль/л дан юқори бўлган ПЗЛП ли беморларда статистик жиҳатдан яллиғланиш цитокини IL-1 β нинг миқдори жуда баланд ва яллиғланишга қарши IL-10 цитокинининг кўрсаткичи жуда пастлиги аниқланди ва 1-гурухда $70,13 \pm 8,35$ пг/мл ва $12,6 \pm 1,56$ пг/мл ни, 2-гурухда $82,7 \pm 9,15$ пг/мл; $11,3 \pm 1,1$ пг/мл ни ташкил этади (2-жадвал).

Ностабил стенокардия билан беморларда интерлейкин IL-1 β ва IL-10 нинг
ПЗЛП миқдори билан боғлиқлиги

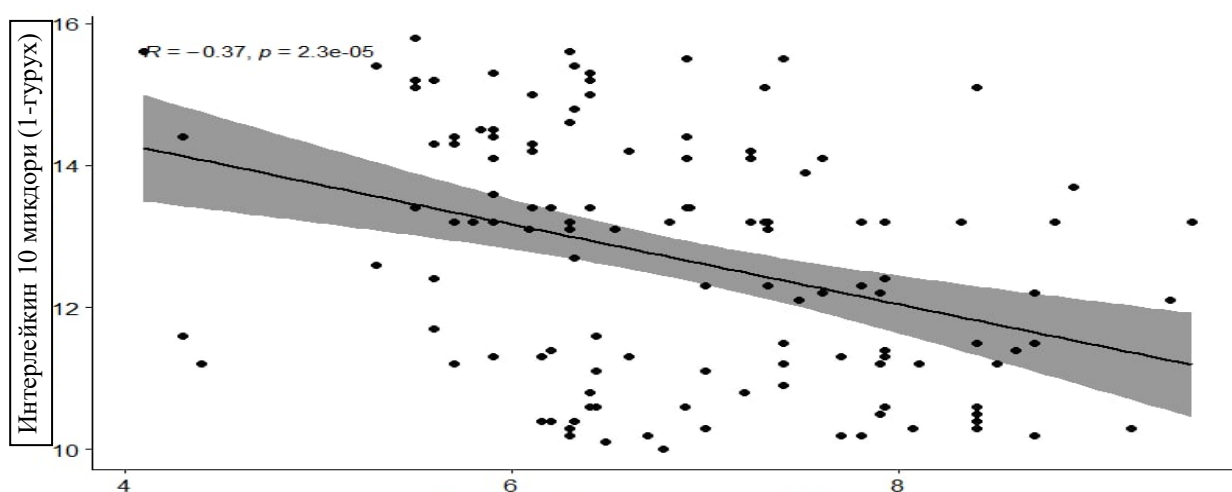
Кўрсаткичлар	1-гурух		p-value	2-гурух		p-value
	ПЗЛП 4,0 ммоль/л дан юқори (n=95)	ПЗЛП 4,0 ммоль/л дан паст (n=31)		ПЗЛП 4,0 ммоль/л дан юқори (n=79)	ПЗЛП 4,0 ммоль/л дан паст (n=25)	
IL-1 β	70,13 \pm 8,35	65,19 \pm 8,15	<0,002*	82,7 \pm 13,3	73,3 \pm 9,8	<0,006*
IL-10	12,6 \pm 1,56	13,6 \pm 1,58	<0,001*	11,3 \pm 1,34	11,8 \pm 1,1	<0,042*

1-гурух беморларида IL-1 β билан умумий холестерин ўртасида ўртача корреляцион боғлиқлик мавжуд ($R^2=0,35$), (5-расм).



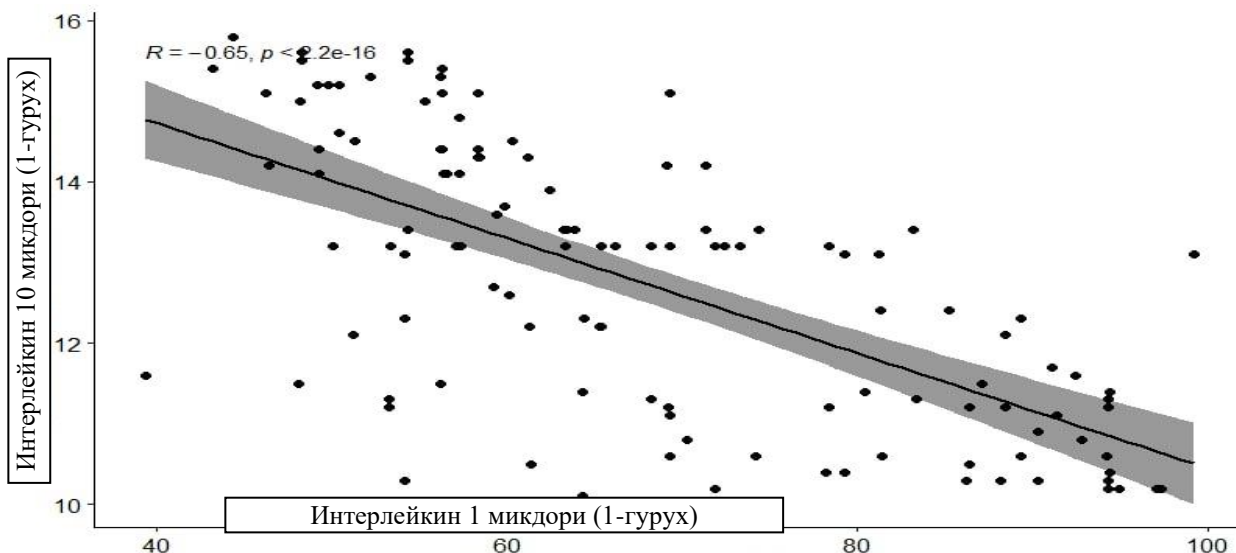
5-расм. 1-гурух беморларида IL-1 β билан умумий холестерин ўртасида корреляцион боғлиқликни баҳолаш.

1-гурух беморларида IL-10 билан умумий холестерин ўртасида ўртача корреляцион боғлиқлик мавжуд ($R^2=0,37$). (6-расм)



6-расм. 1-гурух беморларида IL-10 билан умумий холестерин ўртасида корреляцион боғлиқликни баҳолаш.

IL-1 β ва IL-10 ўртасида корреляцион боғлиқлик сезиларли ($P=0,65$), (7-расм).



7-расм. IL-1 β ва IL-10 ўртасида корреляцион боғлиқликни баҳолаш.

Шундай қилиб, беморларда цитокин ҳолатини баҳолаш натижасида барча беморларда яллиғланиш цитокинлари миқдори яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорига қараганда юқорилиги аниқланди ва бу ҳолат яллиғланиш жараёнининг фаол кечишидан далолат беради.

Тўртинчи бўлим «Ностабил стенокардияли ёш беморларда цитокинлар ва липид ҳолатига боғлиқ ҳолда IL-1 β гени 3953 C/T (rs1143634) локуси полиморфизми»да ёш эркекларда НС ни IL-1 β генининг- 3953 T/C (rs1143634) позициясида цитокинлар дисбаланси ва дислипидемия аҳамияти баҳоланган. Шу муносабат билан биз 130 нафар НС си бўлган беморлар ва 45 нафар ўзбек миллатига мансуб донорларда IL-1 β гени C/T аллели учраш частотасини 3953 C/T позицияда ўргандик.

Беморлар орасида соғлом инсонларга нисбатан T аллель 24% ҳолатларда кўпроқ учради, соғлом инсонларда эса аксинча, аллель A 24% га кўпроқ учради ($\chi^2=14,13$; $p<0,001$), (3-жадвал).

3-жадвал

Ностабил стенокардияли ёш эркеклар ва соғлом индивидларда IL-1 β генининг 3953 C/T (rs1143634) ҳолатида аллеллар учраш частотасини тақсимлаш

Полиморфи зм	Аллел лар	Частота (%)		χ^2	P	OR (95% CI)	RR (95% CI)
		НС билан ёш беморлар (n=70)	Назорат гуруҳи (n=45)				
IL-1 β 3953 C/T rs1143634	C	80 (57,1%)	73 (81,1%)	14,13	0,0001	3,2206 (1,7238-6,017)	1,4903 (1,2293-1,8066)
	T	60 (42,9%)	17 (18,9%)				

IL-1 β 3953 T/C (rs1143634) гени C ва T аллелларни юқори ва мақсадли даражадаги ПЗЛП бўлган беморларга тақсимлаб ўрганилганда, юқори миқдорда ПЗЛП тутган беморларда T аллели 43,2% ни ташкил этиб ($\chi^2=13,74$; $p=0,00021$), мақсадли ПЗЛП тутадиган беморларда у 40,9% ҳолатларда аниқланди ($\chi^2=4,81$; $p=0,028$), (4-жадвал).

Ностабил стенокардияли ёш эркалар ва соғлом индивидларда IL-1 β генининг 3953 C/T (rs1143634) ҳолатида ПЗЛП миқдори нисбатан аллеллар учраш частотасини тақсимлаш

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Паст чегара, 95% СИ	Юқори чегара, 95% СИ
	Юқори миқдордаги ПЗЛП мавжуд беморлар ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Назорат гуруҳи (n=45)					
С	67 (56,8%)	73 (81,1%)	13,74	0,0002	0,3059	0,1611	0,581
Т	51 (43,2%)	17 (18,9%)					
Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Паст чегара, 95% СИ	Юқори чегара, 95% СИ
	Нормал миқдордаги ПЗЛП мавжуд беморлар ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Назорат гуруҳи (n=45)					
С	13 (59,1%)	73 (81,1%)	4,81	0,028	0,3364	0,1237	0,9148
Т	9 (40,9%)	17 (18,9%)					

Тадқиқотлар натижасида IL-1 β 3953 T/C (rs1143634) гени турли аллелларига нисбатан цитокинлар миқдори ўртасидаги боғлиқлик аниқланди. Гетерозиготали С/Т ва гомозиготали ТТ генотипга эга бўлган беморларда гомозиготали С/С генотипга эга бўлган беморларга нисбатан яллиғланиш цитокини IL-1 β миқдори 6,6 ва 13 пг/мл га нисбатан юқорилиги аниқланди ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$). Гетерозиготали С/Т ва гомозиготали ТТ генотипга эга бўлган беморларда гомозиготали С/С генотипга эга бўлган беморларга нисбатан яллиғланишга қарши цитокини IL-10 миқдори 1,5 ва 1,9 пг/мл га нисбатан пастлиги аниқланди ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$), (5-жадвал).

Ностабил стенокардияли ёш эркалар ва соғлом индивидларда IL-1 β генининг 3953 C/T (rs1143634) локуси нисбатан айрим цитокинлар концентрацияси

Цитокинлар концентрацияси кўрсаткичлари	IL-1 β T/C 3953 генотип			P-value
	C/C	C/T	T/T	
	1	2	3	
IL-1 β пг/мл	63,4 \pm 5,86	70 \pm 6,2	76,4 \pm 7,2	1 vs 2: <0,0001*; 1 vs 3: <0,0001*
IL-10 пг/мл	13,7 \pm 1,6	12,2 \pm 1,39	11,8 \pm 1,29	1 vs 2: <0,0005*; 1 vs 3: <0,0001*

Бешинчи бўлим «Ностабил стенокардияли ёш беморларда цитокинлар ва липид ҳолатига боғлиқ ҳолда IL-10 гени 1082 G/A (rs1800896) локуси полиморфизми» да ёш эркаларда НС ни IL-10 генининг-1082 G/A (rs1800896) позициясида G/A генотиплари ва аллеллари учраш частотаси ўзбек популяциясида ёмон оқибатларни эрта аниқлаш мақсадида ўтказилган.

IL-10 гени 1082 G/A (rs1800896) локуси полиморфизмида G/A аллели

учраш частотаси ўрганилганда, шу нарса маълум бўлдики, беморлар орасида соғлом инсонларга нисбатан T аллель 25,5% ҳолатларда кўпроқ учради, соғлом инсонларда эса аксинча, аллель A 25,5% га кўпроқ учради ($\chi^2=14,25$; $p=0,0001$) (6-жадвал).

6-жадвал

Ностабил стенокардияли ёш эркеклар ва соғлом индивидларда IL-10 генининг 1082 G/A (rs1800896) ҳолатида аллеллар учраш частотасини тақсимлаш

Полиморфизм	Аллеллар	Частота (%)		χ^2	P	OR (95% CI)	RR (95% CI)
		НС ли ёш беморлар (n=70)	Назорат гуруҳи (n=45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	87 (62,1%)	33 (36,6%)	14,25	0,0001	0,3527(0,2039-0,6102)	0,5307 (0,77-0,747)
	A	53 (37,8%)	57 (63,3%)				

IL-1 β 3953 T/C (rs1143634) гени C ва T аллелларни юқори ва мақсадли даражадаги ПЗЛП бўлган беморларга тақсимлаб ўрганилганда, юқори миқдорда ПЗЛП тутган беморларда T аллели 61% ни ташкил этиб ($\chi^2=12,11$; $p=0,0005$), мақсадли ПЗЛП тутадиган беморларда у 68,2% ҳолатларда аниқланди ($\chi^2=7,17$; $p=0,007$), (7-жадвал).

7-жадвал

Ностабил стенокардияли ёш эркеклар ва соғлом индивидларда IL-10 генининг 1082 C/T (rs1800896) ҳолатида ПЗЛП миқдорига нисбатан аллеллар учраш частотасини тақсимлаш

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Паст чегара, 95% СИ	Юқори чегара, 95% СИ
	Юқори миқдордаги ПЗЛП мавжуд беморлар ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Назорат гуруҳи (n=45)					
G	72 (61%)	33 (36,7%)	12,11	0,0005	0,5679	0,4077	0,7912
A	46 (39%)	57 (63,3%)					
Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Паст чегара, 95% СИ	Юқори чегара, 95% СИ
	Нормал миқдордаги ПЗЛП мавжуд беморлар ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контроль (n=15)					
G	11 (50%)	31 (34,4%)	7,17	0,007	0,7719	0,6262	0,9515
A	11 (50%)	59 (65,6%)					

Тадқиқотлар натижасида IL-10 G/A 1082 (rs1800896) гени турли аллелларига нисбатан цитокинлар миқдори ўртасидаги боғлиқлик аниқланди. Гетерозиготали G/A ва гомозиготали G/G генотипга эга бўлган беморларда гомозиготали A/A генотипга эга бўлган беморларга нисбатан яллиғланиш цитокини IL-1 β миқдори 4,55 ва 13,25 пг/мл га нисбатан юқорилиги аниқланди ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$). Гетерозиготали G/A ва гомозиготали G/G генотипга эга бўлган беморларда гомозиготали A/A генотипга эга бўлган беморларга

нисбатан яллиғланишга қарши цитокини IL-10 миқдори 0,62 ва 2,6 пг/мл га нисбатан пастлиги аниқланди ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$), (8-жадвал).

8-жадвал

Ностабил стенокардияли ёш эркаклар ва соғлом индивидларда IL-10 генининг -1082 G>A (rs1800896) локусига нисбатан айрим цитокинлар концентрацияси

Цитокинлар концентрацияси кўрсаткичлари	Генотип IL-1 T/C 3953			P-value
	G/G	G/A	A/A	
	1	2	3	
IL -1 β пг/мл	75,04 \pm 7,25	66,34 \pm 6,35	61,79 \pm 3,86	1 vs 2: <0,001*; 1 vs 3: <0,001*
IL -10 пг/мл	11,38 \pm 1,15	13,36 \pm 1,56	13,98 \pm 0,79	1 vs 2: <0,001*; 1 vs 3: <0,001*

Тўртинчи бўлим «Ностабил стенокардияси бўлган беморларда левокарнитин+L-аргинин гидрохлориднинг IL-1 β 3953 C/T (rs1143634) ва IL-10 1082 G/A (rs1800896) генларига боғлиқ ҳолда фармакотерапиясини аниқлаш» иккита бўлимдан иборат.

“Ностабил стенокардияси бор ёш беморларда IL-1 β 3953 C/T (rs1143634) генга боғлиқ ҳолда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдориغا боғлиқ ҳолда даволаш эффективлигини баҳолаш” бобида биз левокарнитин+L-аргинин гидрохлоридни кун давомида 100 мл/сут давомида кейинчалик левокарнитинни 500 мг/сут таблеткаси ва тивортин сиропини 5 мл дан 3 марта/сут га 1 ой давомида буюрилганда НС си бўлган беморларда IL-1 β 3953 C/T генининг турли аллель вариантларида фармакологик эффектини ўргандик.

IL-1 β 3953 генининг гомозиготали T/T генотипга эга бўлган беморларда гомозиготали C/C генотипга эга бўлган беморларга ПЗЛП статистик жиҳатдан паст кўрсаткичларига эга эдилар. Даволашдан кейин C/C, C/T ва T/T генотипдаги беморларда ПЗЛП миқдори нормагача пасаймади, аммо C/C генотипли беморларда ПЗЛП миқдори 0,94 \pm 0,72 ммоль/л гача, C/T ва T/T генотипдаги беморларда эса 0,77 \pm 0,73 ва 0,89 \pm 0,71 ммоль/л гача пасайди (9-жадвал).

9-жадвал

IL-1 β гени 3953 C/T (rs1143634) позициясида ПЗЛП миқдорининг левокарнитин+L-аргинина гидрохлорид билан даволашдан олдинги ва кейинги фарқи

Ген	Генотип	Даволашдан олдинги ПЗЛП нинг миқдори (ммоль/л)	Даволашдан кейинги ПЗЛП нинг миқдори (ммоль/л)	ПЗЛП миқдоридаги фарқ (ммоль/л)
IL-1 β 3953 C/T	1-C/C, n=27	4,44 \pm 0,72	3,5 \pm 0,71	0,94 \pm 0,72
	2-C/T, n=26	4,54 \pm 0,66	3,66 \pm 0,76	0,89 \pm 0,71
	3-T/T, n=17	4,83 \pm 0,8	4,06 \pm 0,5	0,77 \pm 0,73
	P-value	1vs2: >0,05 1vs3: <0,001*	1 vs 2: >0,05 1 vs 3: <0,001*	1 vs 2: <0,05* 1 vs 3: <0,001*

Яллиғланишга қарши цитокин IL-10 гомозиготали C/C ва гетерозиготали C/T генотипларида 7,66 \pm 0,7 и 6,87 \pm 0,5 пг/мл, гача кўтарилди, гомозиготали

T/T генотипда унинг миқдори $6,23 \pm 0,7$ пг/мл га кўтарилди ва бу ўз навбатида гомозиготали T/T генотип гомозиготали C/C ҳамда гетерозиготали C/T генотипларга нисбатан даволашда паст натижага эришишидан далолат беради.

“Ностабил стенокардияси бор ёш беморларда IL-10 1082 G/A (rs1800896) генга боғлиқ ҳолда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдorigа боғлиқ ҳолда даволаш эффективлигини баҳолаш” бобида биз HC си бор ёш беморларда левокарнитин+L-аргинин гидрохлорид билан даволашдан олдин ва кейин липопротеидлар ва цитокинлар кўрсаткичларини ўзгаришини ўргандик. IL-10 1082 G/A генининг гомозиготали G/G генотипга эга бўлган беморларида гомозиготали A/A генотипга эга бўлган беморларига нисбатан ПЗЛП нинг миқдори статистик жиҳатдан паст кўрсаткичларига эга эдилар. Даволашдан кейин G/G, G/A ва A/A генотипдаги беморлада ПЗЛП миқдори нормагача камаймади, аммо A/A генотипли беморларда ПЗЛП миқдори $1,02 \pm 0,34$ ммоль/л га, G/A ва G/G генотипдаги беморларда эса $0,68 \pm 0,74$ и $0,88 \pm 0,79$ ммоль/л гача пасайди (10-жадвал).

10-жадвал

IL-10 гени 1082 C/T (rs1800896) позициясида ПЗЛП миқдорининг левокарнитин+L-аргинин гидрохлорид билан даволашдан олдинги ва кейинги фарқи

Ген	Генотип	Даволашдан олдинги ПЗЛП нинг миқдори (ммоль/л)	Даволашдан кейинги ПЗЛП нинг миқдори (ммоль/л)	ПЗЛП миқдoridaги фарқ (ммоль/л)
IL-10 гени 1082 C/T (rs1800896)	G/G, n=27	$4,42 \pm 0,69$	$3,74 \pm 0,8$	$0,68 \pm 0,74$
	G/A, n=40	$4,53 \pm 1,79$	$3,65 \pm 0,8$	$0,88 \pm 0,79$
	A/A, n=3	$4,47 \pm 0,34$	$3,45 \pm 0,34$	$1,02 \pm 0,34$
	p-value	1 vs 2: $<0,05^*$ 1 vs 3: $<0,01^*$	1 vs 2: $<0,05^*$ 1 vs 3: $<0,05^*$	1 vs 2: $<0,01^*$ 1 vs 3: $<0,01^*$

Яллиғланиш цитокини IL-1 β ни текширганимизда шу нарса маълум бўлдики, гомозиготали G/G ва гетерозиготали G/A генотипларида A/A генотипга нисбатан IL-1 β нинг миқдори даволашдан олдин статистик жиҳатдан баланд кўрсаткичларни ташкил этди. Левокарнитин+L-аргинин гидрохлорид билан даволангандан сўнг барча генотипларда IL-1 β нинг миқдори камайди, лекин мақсадли натижаларга эришилмади. Яллиғланишга қарши цитокин IL-10 нинг миқдори гомозиготали A/A ва гетерозиготали G/A генотипларида даволашдан сўнг $6,99 \pm 0,7$ ва $6,59 \pm 0,5$ пг/мл гача кўтарилди, гомозиготали G/G генотипда у $6,41 \pm 0,7$ пг/мл гача пасайди ва бу гомозиготали G/G генотипларнинг даволанишга қийинчилик билан натижаларга эришишидан далолат беради.

Шундай қилиб, левокарнитин+L-аргинин гидрохлориднинг фармакотерапевтик эффекти IL-10 G/A 1082 (rs1800896) позициясида HC си бор беморларда гомозиготали A/A генотипдан гетерозиготали G/A ва гомозиготали G/G генотиплар унча катта фарқ қилмади. Левокарнитин+L-аргинин гидрохлоридни рационал давога қўшимча сифатида фойдаланиш ўз навбатида антиоксидант, антигипоксанти, нейропротектив таъсир кўрсатади ва аъзолар перфузиясини яхшилайти шу билан бирга юрак қон-томир тизими касалликлар асоратлар ривожланиш хавфини пасайтиради.

ХУЛОСА

1. Ностабил стенокардияси бор ёш беморлар худди катта ёшдаги беморлар каби хавф омилларига (чекиш, стресс, ортиқча тана вазни, наслий мойиллик, АГ, нотўғри овқатланиш, алкоголь истеъмол қилиш) эга бўлиб, бу ёш беморларни келажакда ЮИК нинг эрта ва оғир кечишига сабаб бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

2. Липидлар спектри таҳлил қилинганда ностабил стенокардияси бор ёш беморларда ПЗЛП ва ТГ ларнинг миқдори ёши катта беморларга нисбатан 0,38 ммоль/л ва 0,43 ммоль/л га юқорилиги аниқланди. Атероген липопротеидларнинг юқори миқдорда бўлиши эрта ўткир миокард инфаркти ва ўткир коронар синдром ривожланишига сабаб бўлиши мумкин ва бу бартараф этилиши муҳим бўлган омиллардан бири ҳисобланади.

3. Стенокардиянинг беқарор кечиши яллиғланиш (IL-1 β) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинларни текширганда ҳам ўз аксини топди ва цитокинлар дисбаланси беморнинг умумий аҳволининг оғирлик даражаси билан боғлиқ эди. Цитокинлар кўрсаткичларини ёшга нисбатан ўрганилганда улар орасида статистик фарқ топилмади ($p>0,05$).

4. IL-1 β 3953 С/Т гени таҳлиллар натижаси шуни кўрсатдики ностабил стенокардияси бор бўлган беморларда аллель Т назорат гуруҳдаги шахсларга нисбатан кўпроқ учрайди. IL-10 1082 G/A гени таҳлил қилинганда G аллель ёши катта беморларда ҳам ($\chi^2=12,02$; $p=0,0005$), ёш беморларда ҳам ($\chi^2=14,25$; $p=0,0001$) назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан кўпроқ учради. Ёшга нисбатан IL-1 β 3953 С/Т ва IL-10 1082 G/A гени аллеллар учраш частотаси таҳлил қилинганда ёши катта беморларда Т ва G аллеллар кўпроқ ёши катта беморларда учраганлиги аниқланди.

5. IL-1 β 3953 С/Т генини С ва Т аллель тутадиган беморларда ПЗЛП нинг юқори ва нормал миқдори билан таққослаганимизда юқори миқдордаги ПЗЛП бўлган беморларда Т аллель 56,7% ҳолатда аниқланган бўлса ($\chi^2=29$; $p<0,0001$), нормал миқдорда ПЗЛП бўлган беморларда Т аллель 31,2% ҳолатда аниқланди ($\chi^2=-0,11$; $p=0,21$). IL-10 G/A 1082 генини G ва А тутадиган беморларда ПЗЛП нинг юқори ва нормал миқдори билан таққослаганимизда юқори миқдордаги ПЗЛП бўлган беморларда G аллель 61% ҳолатда аниқланган бўлса ($\chi^2=12,11$; $p=0,0005$), нормал миқдорда ПЗЛП бўлган беморларда G аллель 68,2% ҳолатда аниқланди ($\chi^2=7,17$; $p=0,007$).

6. Левокарнитин+L-аргинин гидрохлориднинг юқори фармакологик эффекти ностабил стенокардияси бор бўлган беморларнинг IL-1 β 3953 С/Т генининг гомозиготали С/С ва гетерозиготали С/Т генотипларида гомозиготали Т/Т генотипга нисбатан яхши таъсир этганлиги маълум бўлди ва бу липидлар ва цитокинлар дисбаланси коррекцияланиши лозимлиги ҳамда булар юрак қон-томир тизими касалликларининг эрта ва оғир кечиши белгилари булиши мумкинлигини билдиради

7. Левокарнитин+L-аргинин гидрохлорид билан даволаш натижасида IL-10 1082 G/A гени билан G/A ва G/G генотипларини ташувчи беморлар билан А/А генотипини ташувчи беморлар ўртасида ПЗЛП пасайиши бўйича

кутиладиган натижага эришиб бўлмади. Цитокинлар кўрсаткичи ўрганилганда гомозиготали А/А генотипга эга беморларда IL-1 β миқдори сезиларли даражага гомозиготали G/G ва гетерозиготали G/A ларга нисбатан пасайганлиги маълум бўлди ва бу Левокарнитин+L-агринин гидрохлоридни рационал давога қушимча сифатида фойдаланиш ўз навбатида антиоксидант, антигипоксанти, нейропротектив таъсир кўрсатади.

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

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

ХАСАНЖАНОВА ФАРИДА ОДЫЛОВНА

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НЕСТАБИЛЬНЫХ
ВАРИАНТОВ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ**

14.00.06 – Кардиология

**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 B2020.4.PhD/Tib1511.

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

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

Научный консультант: **Ташкенбаева Элеонора Негматовна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Мухамедова Муяссар Гафурджановна**
доктор медицинских наук

Кенжаев Мажид Латипович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский Педиатрический медицинский Институт**

Защита состоится «_____» _____ 2021 года в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Осие 4. Тел./факс (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2021 года).

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и значимость темы диссертации.

В настоящее время кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются актуальной проблемой мировой и национальной медицины, которые в большинстве странах мира до сих пор занимают ведущую позицию среди причин смертности и ранней инвалидизации населения¹. К 2030 году причиной смерти около 23,6 млн. человек может наступить от КВЗ, но индивидуальный прогноз может измениться в хорошую или в плохую сторону в зависимости от влияний факторов риска (ФР) и проводимых лечебно-профилактических мероприятий². По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Узбекистан, также как и другие страны относятся к странам с высоким риском развития КВЗ и статистические исследования показывают, что в 2018 году в Узбекистане 59,6% причин летальных исходов были связаны с болезнями системы кровообращения, из них летальность в 32,5% случаев наступила от ишемической болезни сердца (ИБС)³.

В условиях наблюдающегося омоложения возраста возникновения нестабильной стенокардии (НС) у мужчин весомый вклад вносят основные поведенческие ФР (курение, неправильное питание, гиподинамия, интенсивные и вредные условия труда, стрессы), что приводят к развитию ожирения, дислипидемии (ДЛП), сахарного диабета (СД) и ранней артериальной гипертензии (АГ). Среди причин развития ИБС одно из важных мест занимает липидный дисбаланс и по мнению ряда исследований у мужчин в молодом возрасте, среди параметров липидного обмена наиболее значимыми предикторами ИБС являются гипертриглицеридемия, высокие уровни липопротеида низкой плотности (ЛПНП) и низкие уровни липопротеида высокой плотности (ЛПВП).

При атеросклеротическом процессе главным маркером воспалительных процессов в сосудистой стенке как фактор развития и дестабилизации атеросклеротического процесса и связанные с этим более раннее и частое развитие КВЗ и их осложнений являются цитокины, нарушения баланса между ними проявляется увеличением уровня провоспалительных интерлейкинов (интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) и падением уровня противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-8 и IL-10). В частности, гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, ФНО- α , способствуют раннему прогрессированию НС и приводит к развитию острых кардиоваскулярных осложнений.

¹ Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016.

² Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018;58(10). Стр. 53-59.

³ Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2018.

Одним из важных не модифицируемых ФР раннего развития ИС считается наследственная предрасположенность. Связь не модифицируемых генетических ФР с предрасположенностью к развитию ИС обнаруживаются в определенных группах больных, которые подвергаются к воздействиям дополнительных неблагоприятных внешних ФР. В связи с этим в молодом возрасте у лиц мужского пола при ранней диагностике заболевания и активное профилактическое воздействие на ФР, которых можно модифицировать может препятствует реализации воздействия неблагоприятных генетических ФР. Изучение взаимосвязи модифицируемых и не модифицируемых, в частности, молекулярно-генетических маркеров, влияющих на дестабилизацию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии у мужчин молодого возраста, могут дать возможность предотвращение развития ИБС у носителей генетически предрасположенных к прогрессированию ИС. Исследования с учётом таких факторов как дислипидемия, цитокиновый дисбаланс и различные генетические детерминанты (IL-1 β C/T 3953 и IL-10 G/A) развития ИС у мужчин в молодом возрасте является одним из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области.

В Узбекистане усердно принимаются меры по приведению медицинской системы к требованиям мировых стандартов здравоохранения, тотальной регулярной диспансеризации для выявления у населения ФР развития КВЗ, в частности, ИС. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы определены приоритетные задачи: «улучшение качества оказания медицинской помощи, социально-медицинских услуг, обеспечение снижения заболеваемости населения и увеличение продолжительности жизни».

Данная диссертационная работа в определенной степени может служить к выполнению некоторых задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» за №УП-6110 от 12 ноября 2020 года, Постановление Президента Республики Узбекистан «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности» за №ПП-4063 от 18 декабря 2018 года и «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» за ПП-4991 от ноября 2020 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное диссертационное

исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI «Медицина и фармакология»/

Степень изученности проблемы. Наиболее актуальной медицинской и социально значимой проблемой современного общества является коронарная болезнь сердца (КБС). Во всем мире при широкомасштабных проспективных и когортных исследованиях изучались проблемы, связанные с КВЗ у лиц молодого возраста.

С помощью мета-анализа The CARDIoGRAMplusC4D Consortium, объединивших результаты исследований геномных ассоциаций в 46 генных локусах было выявлено 104 однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) ассоциированные с ИБС [Deloukas P. et al. 2013]. В мета-анализе «The 1000 Genomes Project», проведенном на основании исследований 6,7 млн. часто встречаемых и 2,7 млн. редко встречаемых SNP, было выявлено 202 SNP в 109 генных локусах, связанные с развитием ИБС [Nikray M. et al. 2017].

Гены цитокины имеют высокий уровень полиморфизма, и в одном только гене количество полиморфизмов могут достичь нескольких десятков, которые, наиболее часто локализуются в различных промоторных участках этих генов, что показывает на многогранность индивидов по уровню продукции цитокинов при формировании клеточных реакций. По данным результатов исследования С. Heeschen и соавт., были выявлены низкие уровни IL-10 у больных с КВЗ по сравнению с здоровыми лицами. В клинических исследованиях Schippers E.F. и соавт. имеются данные о взаимосвязи между некоторыми вариантами гена IL-10 и увеличенным синтезом данного цитокина. По результатам Zhang X. и соавт. обнаружена корреляционная связь с выработкой IL-10 в позиции G/A 1082, тогда как аллель А ассоциирована с низкой продукцией, а аллель G с высокой продукцией IL-10.

В последние годы в нашей стране ведутся научные работы, посвященные генетическим вопросам при кардиологических патологиях. В Узбекистане за последние десять лет имеются работы ведущих специалистов республики, таких как Р.Д. Курбанов 2020г., А.Л. Аляви 2020г. и А.Б. Шек 2017г. Данные научные работы посвящены изучению роли генов кандидатов на развитие и прогноз ИБС. Однако при проведении литературного поиска работ, посвященных взаимосвязи этиопатогенетических ФР, таких как нарушение липидного обмена, цитокинового дисбаланса в зависимости от полиморфизма генов цитокинов при дестабилизации ИБС у мужчин в молодом возрасте нами не было выявлено. В связи с этим оптимизация способов ранней диагностики и подбор индивидуального лечения, а также прогнозирование неблагоприятного течения ИС у мужчин в молодом возрасте, с учетом взаимосвязи нарушений липидного профиля, цитокинового дисбаланса в зависимости от полиморфизма генов IL-1 β C/T 3953 (rs1143634) и IL-10 G/A 1082 (rs1800896) представляет научный и клинический интерес.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с научно-исследовательскими работами Самаркандского филиала Республиканского

научного центра экстренной медицинской помощи СФ РНЦЭМП) в рамках прикладного гранта № ПЗ-20170927280 «Разработка молекулярно-генетических методов прогнозирования нестабильных вариантов стенокардии и персонализированный подход к их терапии» (2018-2020гг).

Цель исследования: определить роль генетического полиморфизма в развитии нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте, разработать критерии ранней диагностики с учетом цитокинового статуса и оптимизировать индивидуализированный подход к лечению.

Задачи исследования:

оценить влияние традиционных факторов риска на клиническое течение нестабильной стенокардии у мужчин в возрастном аспекте.

определить в исследуемых группах состояние липидного спектра и иммунного статуса с учетом их диагностической значимости для прогнозирования риска развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин молодого возраста.

изучить в исследуемых группах встречаемость носительства аллельных вариантов генов IL-1 β C/T 3953 и IL-10 G/A 1082 в основной и контрольной группах больных и оценить их роль в развитие нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте.

оценить эффективность лечения нестабильных вариантов стенокардии у лиц мужского пола в молодом возрасте с учетом полиморфизма 3953 C/T (rs1143634) гена IL-1 β и 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10.

Объектом исследования явилось 230 пациентов с НС, которые получали лечение в СФ РНЦЭМП.

Предметом исследования являются кровь и сыворотка крови пациентов с НС для количественного определения основных биохимических показателей (липидный спектр), иммуноферментного анализа уровня IL-1 β , IL-10 и детекции исследуемых полиморфизмов генов IL-1 β C/T 3953, IL-10 G/A 1082.

Методы исследования. В данной диссертационной работе были использованы общеклинические, инструментальные, иммунологические, генетические и статистические исследования.

Научная новизна

установлена незначительная корреляционная связь между повышенным уровнем провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β) и сниженным уровнем противовоспалительных интерлейкинов (IL-10), а также между повышенными показателями общего ОХ, ХС ЛПНП и ТГ с прогрессированием НС среди мужчин в молодом возрасте;

выявлено, что период обострения стенокардии предшествует изменениям со стороны липидного профиля, про- и противовоспалительных цитокинов, степень выраженности, выраженность которого зависит от степени нарушения данных показателей, т.е. у больных с НВС в молодом возрасте имеется умеренная корреляционная взаимосвязь между про- и противовоспалительными цитокинами, и общим холестерином ($R^2=0,35$ и $R^2=0,35$). Корреляционная связь между провоспалительным цитокином IL-1 β и противовоспалительным цитокином IL-10 была заметная ($R=0,65$).

впервые выявлено, наиболее значимая связь генетических маркёров гомозиготного генотипа Т/Т и гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма гена IL-1 β 3953 С/Т, а также гомозиготного генотипа G/G и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма гена IL-10 1082 G/A у больных с НС в молодом возрасте в качестве раннего предиктора неблагоприятного прогноза течения заболевания;

впервые установлена этиопатогенетическая значимость в подборе персонализированного лечения НВС полиморфизмного варианта генов IL-1 β С/Т 3953 и IL-10 G/A 1082 у больных в молодом возрасте.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявленная взаимосвязь между показателями атерогенных липопротеидов и цитокинов IL-1 β , IL-10 позволит раннему выявлению и своевременному подбору коррекции НС у лиц мужского пола в молодом возрасте;

впервые, предложен индивидуализированный подход к лечению больных с НС в молодом возрасте, в зависимости от результатов генетического тестирования;

назначение левокарнитина+L-агринина гидрохлорида в качестве дополнения к основной терапии, пациентам с НС в молодом возрасте способствовало снижению показателей атерогенных липопротеидов у пациентов с гомозиготным генотипом С/С и гетерозиготным генотипом С/Т полиморфизма гена IL-1 β 3953 С/Т, а также гомозиготным генотипом А/А и гетерозиготным генотипом G/A полиморфизма гена IL-10 1082 G/A;

выявлено, значимое снижение уровня провоспалительного интерлейкина IL-1 β и повышение противовоспалительного интерлейкина IL-10 при назначении левокарнитина+L-агринина гидрохлорида у носителей гомозиготного генотипа С/С и гетерозиготного генотипа С/Т полиморфизма гена IL-1 β 3953 С/Т, а также гомозиготного генотипа А/А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма гена IL-10 1082 G/A.

Достоверность результатов исследований подтверждается применением в исследовании теоретических подходов и методов, с современными клинико-биохимическими, иммунологическими, генетическими и статистическими исследованиями, достаточным количеством больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что иммуноферментные анализы и генотипирование пациентов в молодом возрасте в узбекской популяции выявили повышение ЛПНП, ТГ, провоспалительных интерлейкинов IL-1 β в крови, и их связь с носителями аллеля Т 3953 С/Т гена IL-1 β и аллеля G 1082 G/A гена IL-10, что привело к прогрессированию ИБС, которые могли способствовать увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том,

что было предложено использование электронно-вычислительной машины «Программа разработки ранних диагностических критериев развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте» для раннего выявления ИС. В сложных ситуациях предложено изучение полиморфизма генов IL-1 β C/T 3953 и IL-10 G/A 1082 у мужчин в молодом возрасте в узбекской популяции, благодаря которому можно выявить группу риска и рекомендовать индивидуализированный подход в лечении пациентов данной группы.

Внедрение результатов исследования.

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

разработаны методические рекомендации «Разработка методов комплексной коррекции ишемической болезни сердца у мужчин в молодом возрасте» (Справка Министерства здравоохранения №8 н-м/646 от 16 июля 2021г.); «Оптимизация лечения нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте в зависимости от цитокинового дисбаланса» (Справка Министерство здравоохранения №8 н-м/645 от 16 июля 2021г.).

Эти рекомендации могут предотвратить развитие нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте путем ранней оценки влияний факторов риска, связи данных ФР с дислипидемией и дисбалансом цитокинов в отсутствие ценных генетических методов. Научные результаты разработанных методов по улучшению лечения были применены в практике здравоохранения, в том числе в Акдарьинском, Ургутском и Пайарыкском медицинских объединениях Самаркандской области (Справка Министерство здравоохранения №8 п-з/255 от 26 июля 2021г.).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 41 научных работ, в том числе две методические рекомендации и 8 журнальных статей, 5 из которых опубликованы в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 160 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, даны характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и новых технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты

исследования, раскрыты научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды эпидемиологии и этиопатогенеза ИБС у лиц молодого возраста»** представляется обзор литературы, состоящий из пяти подглав, в которых приводятся сведения об современных представлениях развития ИС, перечисляются различные этиопатогенетические факторы ИС, а также современные аспекты лечения.

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

В исследование были включены 230 больных с нестабильными вариантами стенокардии. Данным больным проводились клинические, функциональные, биохимические, иммунные и генетические исследования. Средний возраст респондентов $38,8 \pm 5,29$ лет у лиц молодого возраста и $65,9 \pm 4,22$ лет у лиц пожилого возраста.

Длительность наблюдения составило 4 недели. Оценивались все клинико-функциональные, лабораторные, генетические и иммунологические данные в сравнительном аспекте между больными с ИС в молодом и пожилом возрасте.

Для оценки двигательной активности больным с нестабильной стенокардией в молодом и пожилом возрасте использовалась опросник двигательной активности ОДА23+.

Для изучения роли иммунного статуса на прогрессировании нестабильной стенокардии у больных в молодом и пожилом возрасте были изучены провоспалительный цитокин IL-1 β , а также противовоспалительный цитокин IL-10 в сыворотке крови, проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

Генетическое исследование проводилось в лаборатории института иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан. Определение полиморфизма у 130 пациентов С (-3953) Т гена IL-1 β и G (-1082) А гена IL-10 производили с помощью диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех». Для исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов применялись наборы «Мутация интерлейкина 1 β » (ген –IL 1 β , полиморфизм -3953 С/Т); для обнаружения полиморфизма генов противовоспалительных цитокинов использовались наборы «Мутация-3 интерлейкина 10» (ген –IL-10, полиморфизм – G-1082А).

Непосредственные результаты исследования анализировались посредством оценки клинического успеха. При построении моделей степени тяжести и исхода заболевания, методом наименьших квадратов на параметры модели, накладывалось условие их эффективности не ниже уровня $p < 0,05$ по

t-критерию. Хранение данных и первичная обработка, проводились в базе данных Microsoft Excel 2019 с использованием программы R studio 3.5.2.

Данные выражались в следующем виде: среднее значение (M) \pm стандартное отклонение (m). Для определения статистической значимости разницы между непрерывными величинами в зависимости от типа распределения, использовались критерии t Стьюдента (нормативное распределение) и Колмогорова-Смирнова, (ненормативное распределение) U-критерий критерия Манна-Уитни. Для статистической достоверности различий было принято $p < 0,05$.

Третья глава «Результаты собственных исследований», состоит из 5 подглав. В подглаве «**Оценка факторов риска по частоте встречаемости у больных с НС в молодом возрасте**» подробно описаны результаты исследования основных предикторов развития НС. На начальном этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости клинических вариантов нестабильной стенокардии и коморбидных состояний. В ходе, которого установлено, что среди больных с НС в молодом возрасте часто встречаются такие факторы риска (ФР) как и у больных пожилого возраста. Среди больных молодого возраста наиболее часто встречались такие ФР как курение, отягощенная наследственность, стресс, употребление алкоголя и энергетических напитков, неправильное питание. Среди больных с НС в пожилом возрасте наиболее часто встречались ФР такие как: артериальная гипертензия (АГ), гиподинамия, сахарный диабет (СД) и избыточная масса тела/ожирение.

В ходе исследования выяснилось, что пациенты с НС в молодом возрасте имели значительно высокие показатели двигательной активности по сравнению с больными пожилого возраста и оно составляло 37,3% и 19,2% соответственно. Отягощенная наследственность в обеих группах отмечалось со стороны матери и встречалось 23,0% и 25% случаев соответственно.

Во второй подглаве «**Сравнение общепринятых инструментальных и лабораторных показателей**» при изучение интенсивности ангинозных болей у больных с НС наиболее часто болевой синдром отмечались у лиц с прогрессирующей стенокардией напряжения и болевой синдром оценивалось от 4 до 6 баллов в обеих группах (40,5% и 55,8% соответственно).

При изучении частоты встречаемости болевых приступов в течение суток, было выявлено, что наиболее часто приступы стенокардии от 6 до 8 раз в сутки наблюдалось у 85 (67,5%) больных 1-й группы, у 82 (78,8%) больных во 2-й группе, ($p=0,001$). (Рис. 1).

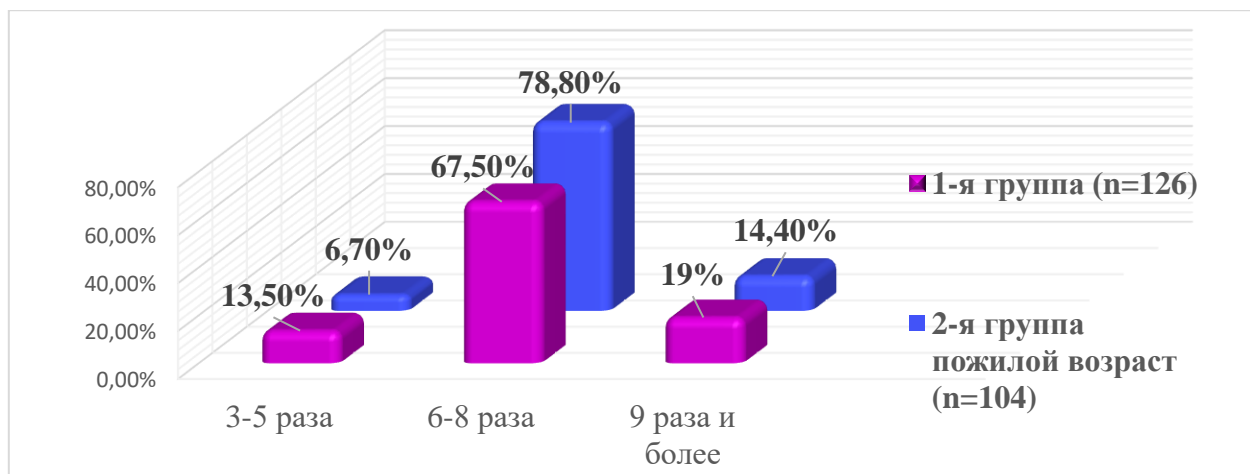


Рис. 1. Распределение больных в молодом и пожилом возрасте по частоте встречаемости ангинозных приступов в течение суток.

По локализации ишемических изменений на ЭКГ было выявлено следующие данные: среди больных с НС наиболее часто отмечалась ишемия задней стенки левого желудочка у 28 (22%) больных 1-й группы, во 2-й группе было выявлено у 19 (18,3%) больных ($p=0,45$). Ишемия двух и более стенок наблюдалась в 1-й группе у 52 (41,3%) больных, во 2-й группе у 42 (40,4%) больных, ($p=0,79$) (Рис. 2).

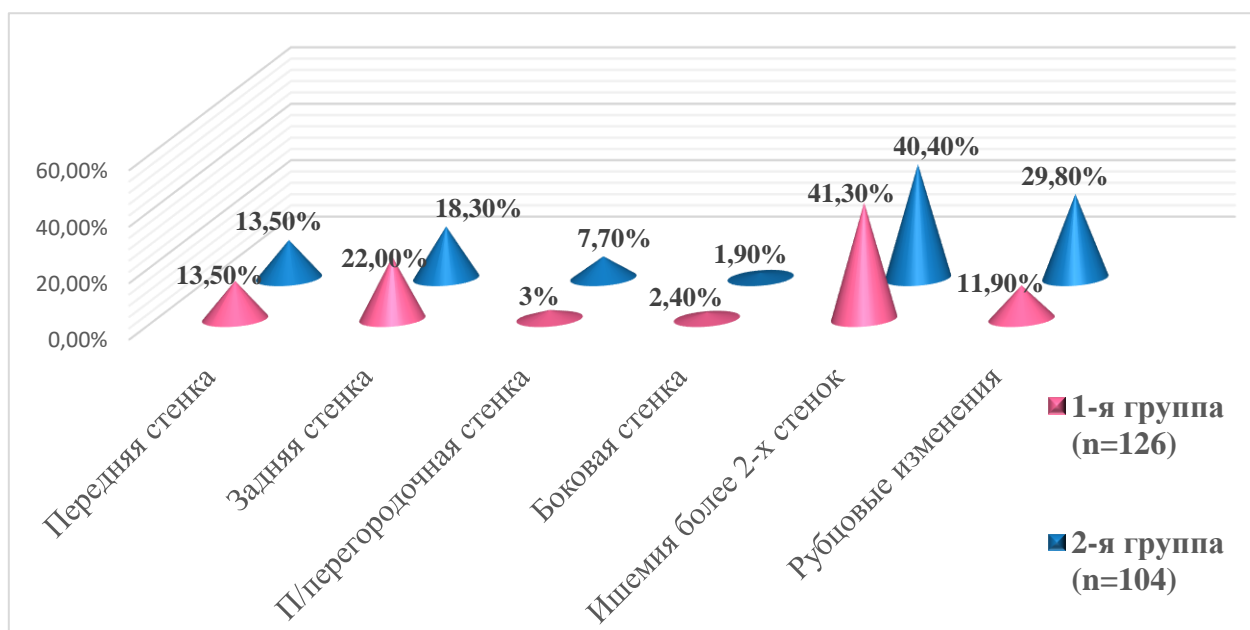


Рис. 2. Распределение больных в молодом и пожилом возрасте в зависимости от ишемического поражения миокарда левого желудочка

По результатам ЭхоКГ были выявлено, что фракция выброса (ФВ) в 1-й группе составило в среднем $54,6\% \pm 7,2$, во 2-й группе он был понижен и составлял $51\% \pm 9,3$, ($p < 0,01^*$), в контрольной группе ФВ в среднем составлял $56\% \pm 8,5$ ($p=0,48$). Более двух зон гипокинеза было отмечено в 1-й группе у 55 (44,4%) больных, во 2-й группе у 44 (42,3%) больных, ($p=0,83$). Акинез был выявлен в 1-й группе у 32 (25,4%) пациентов и во 2-й группе у 42 (40,4%) пациентов, ($p=0,01^*$). (Таблица 1).

Показатели ЭхоКГ	1-я группа (n=126)	2-я группа (n=104)	Контрольная группа (n=110)	Mann-Whitney-Wilcoxon тест р-знач.
ФВ (%)	55,0±7,0	51±9,3	56±8,5	1вс2: p<0,01* 1вс3: p=0,48
КДО (мл)	138,7±37,6	150,5±48,03	115±19,3	1вс2: p=0,09 1вс3: p<0,05*
КСО (мл)	77,47±24,4	85,1±35,6	53±12,2	1вс2: p=0,11 1вс3: p<0,001*
ЗСЛЖ (см)	1,22±0,33	1,23±0,34	0,8±0,17	1вс2: p=0,59 1вс3: p<0,001*
МЖП (см)	1,18±0,27	1,22±0,18	0,8±0,13	1вс2: p=0,03* 1вс3: p<0,001*
1 зона гипокинеза	51(40,5%)	44(42,3%)	0 (%)	1вс2: p=0,78 1вс3: NA
2 и более зон гипокинеза	56(44,4%)	44(42,3%)	0 (0%)	1вс2: p=0,83 1вс3: p= NA
Зона акинеза	32 (25,4%)	42 (40,4%)	0 (0%)	1вс2: p=0,01* 1вс3: p= NA
*-статистически значимый результат				

В третьей подглаве «**Взаимосвязь показателей уровня липопротеидов в крови и степень цитокинового дисбаланса в зависимости от клинического проявления нестабильных вариантов стенокардии у мужчин молодого возраста**» результаты проведенного исследования показали, что у больных в 1-й группе показатели ЛПНП и ТГ были значительно выше и составили 4,5±0,83 и 3,11±0,92 ммоль/л, у больных 2-й группы данный показатель эти показатели составляли 4,32±0,62 и 2,87±0,81 ммоль/л, (p<0,001*), в контрольной группе они были равны 2,96±0,83 и 2,21±0,74 ммоль/л (p<0,001*). (Рис. 4).

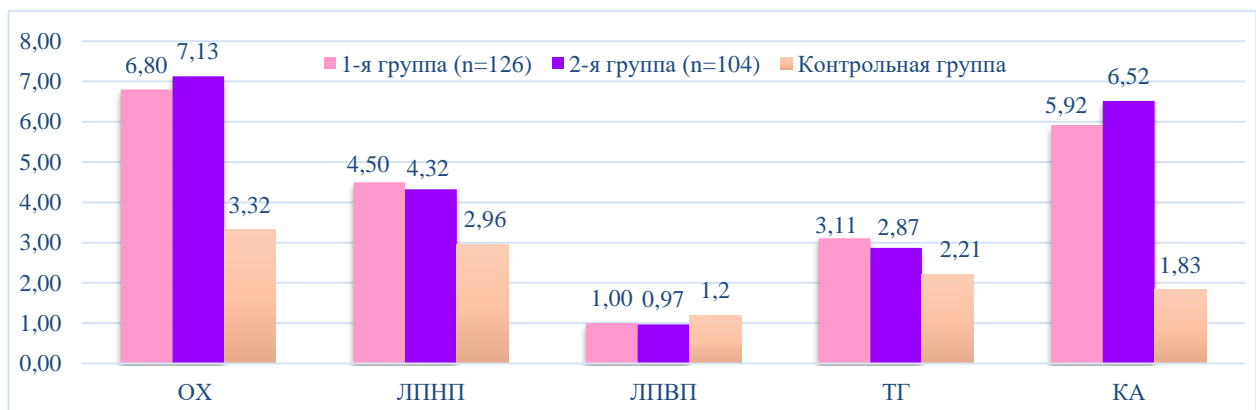


Рис. 3. Показатели липидного спектра у больных с НС и у лиц контрольной группы

Результаты определения провоспалительных цитокинов ИЛ-1β пг/мл у больных с НС в пожилом возрасте свидетельствует о ее статистически значимом повышении по сравнению с группой больных с НС молодого возраста и составляет 78,6±9,5 пг/мл и 68,9±8,5 пг/мл соответственно (p<0,01*). Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен в обеих группах и составлял 12,9±1,6 пг/мл в 1-й группе и 11,4±1,4 пг/мл во 2-й группе, (p<0,0001*), (Рис. 4).



Рис. 4. Показатели про- и противовоспалительных цитокинов у больных с НС

При изучении связи ХС ЛПНП с показателями цитокинов (IL-1β и IL-10) было выявлено, что пациенты имевшие высокий показатель ХС ЛПНП (выше 4,0 ммоль/л) имели статистически значимо высокий уровень IL-1β и статистически сниженный уровень IL-10 и составило в 1-й группе 70,13±8,35 пг/мл и 12,6±1,56 пг/мл, во 2-й группе 82,7±9,15 пг/мл; 11,3±1,1 пг/мл во 2-й группе соответственно (таб. 2).

Таблица 2

Показатели интерлейкинов IL-1β и IL-10 у больных с НС в зависимости от уровня ЛПНП

Показатели	1-я группа		p-value	2-я группа		p-value
	ЛПНП больше 4,0 ммоль/л (n=95)	ЛПНП ниже 4,0 ммоль/л (n=31)		ЛПНП больше 4,0 ммоль/л (n=79)	ЛПНП ниже 4,0 ммоль/л (n=25)	
IL-1β	70,13±8,35	65,19±8,15	<0,002*	82,7±13,3	73,3±9,8	<0,006*
IL-10	12,6±1,56	13,6±1,58	<0,001*	11,3±1,34	11,8±1,1	<0,042*

При изучение корреляционной взаимосвязи IL-1β с показателями общего холестерина у больных с НС в 1-й группе отмечается умеренная корреляционная связь ($R^2=0,35$). (Рис. 5)

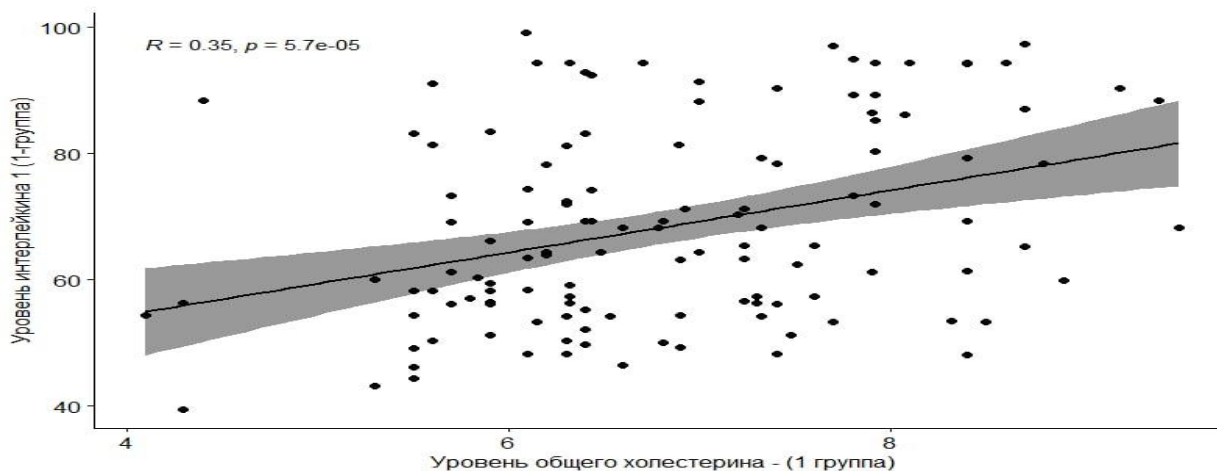


Рис. 5. Оценка корреляционной связи между суммой показателей IL-1β и общего холестерина у больных с НС в 1-й группе

При изучении взаимосвязи между показателями ИЛ-10 и общего холестерина у больных с НС в 1-й группе также была умеренная сила корреляционной связи ($R^2=0,37$), (Рис. 6).

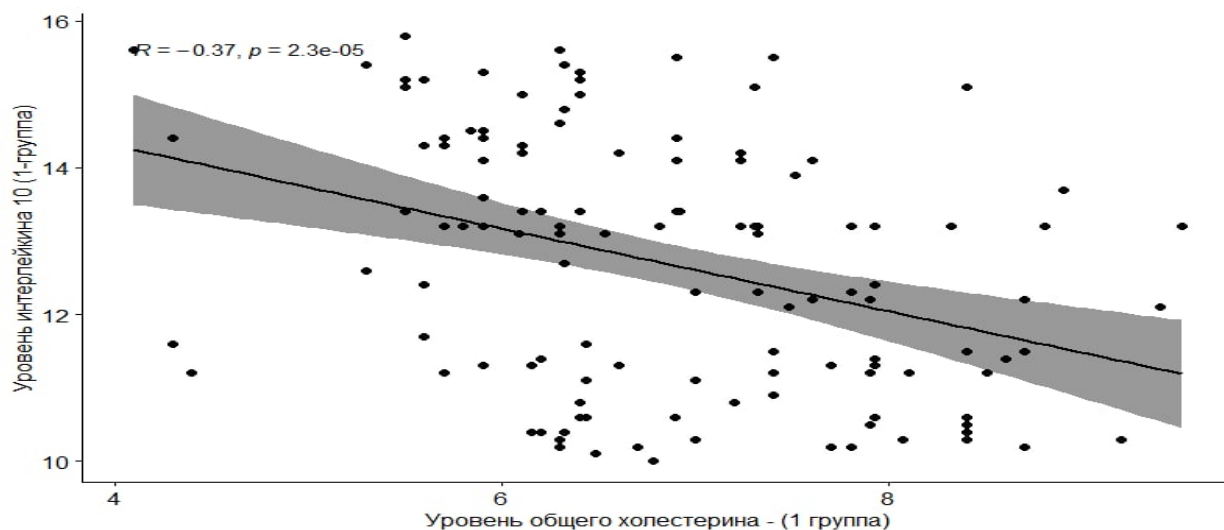


Рис. 6. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ИЛ -10 и общего холестерина у больных с НС в 1-й группе

Корреляционная связь между ИЛ -1 β и ИЛ -10 заметная ($P=0,65$), (Рис. 7).

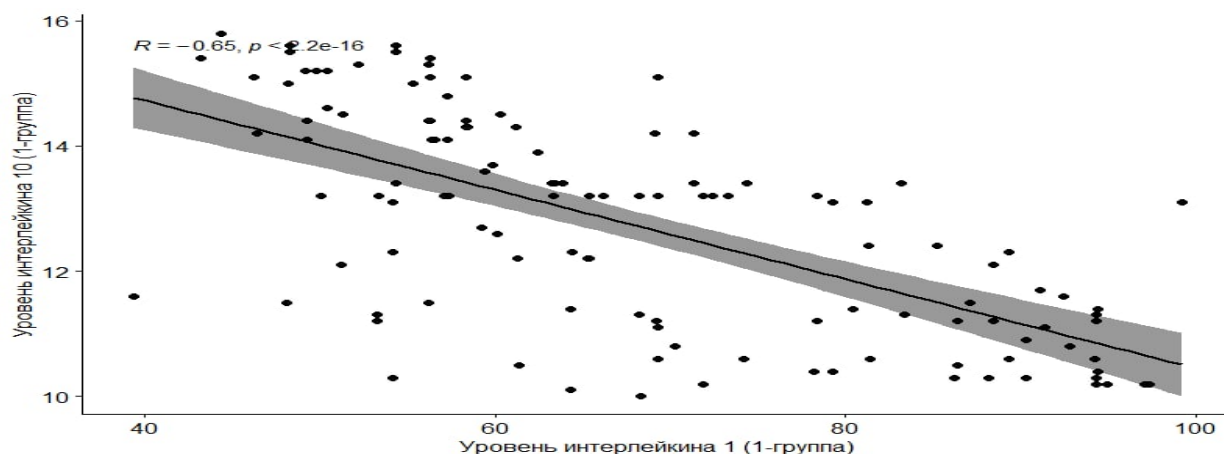


Рис. 7. Оценка корреляционной связи между суммой показателей ИЛ-10 и ИЛ -1 β у больных с НС в 1-й группе

Таким образом, при анализе цитокинового статуса было отмечено, что показатели провоспалительного цитокина были достоверно выше в исследуемых группах, чем показатели противовоспалительных цитокинов, что говорит об активном течении воспалительного процесса в АСБ.

В четвёртой подглаве «**Полиморфизм локуса – 3953 С/Т (rs1143634) гена ИЛ-1 β у мужчин с нестабильными вариантами стенокардии в молодом возрасте в зависимости от цитокинового и липидного статуса**» для определения значимости цитокинового баланса и дислипидемии проведена оценка генетического полиморфизма гена ИЛ-1 β в позиции - 3953 Т/С (rs1143634) у больных НС в молодом возрасте. В связи с этим мы изучили частоту встречаемости аллелей С/Т в позиции -3953 Т/С полиморфизма гена

IL-1 β у 130 больных с НС и 45 здоровых доноров узбекской этнической принадлежности, с отсутствием клинических проявлений заболевания.

Среди больных с НС в молодом возрасте аллель Т на 24% чаще встречается, чем среди здоровых индивидов. Аллель С в отличие от аллеля Т чаще встречается у лиц в контрольной группе и составляет также 24%, ($\chi^2=14,13$; $p<0,001$) (таб.3)

Таблица 3

Распределение частот аллелей -3953 С/Т (rs1143634) гена IL-1 β у больных с НС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Полиморфизм	Аллели	Частота (%)		χ^2	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
		Больные с НС в молодом возрасте (n=70)	Контрольная группа (n=45)				
IL-1 β 3953 С/Т rs1143634	С	80 (57,1%)	73 (81,1%)	14,13	0,0001	3,2206 (1,7238-6,017)	1,4903 (1,2293-1,8066)
	Т	60 (42,9%)	17 (18,9%)				

При изучении среднего значения ХС ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-1 β -3953 С/Т (rs1143634) среди больных с НС в молодом возрасте и контрольной группы. При распределении аллелей С и Т у больных с повышенным и целевым уровнем ХС ЛПНП оказалось, что у 43,2% больных, имевших высокие значения от целевого уровня ХС ЛПНП встречались Т аллель ($\chi^2=13,74$; $p=0,00021$), тогда как у больных с целевым уровнем ХС ЛПНП этот показатель равнялся 40,9%, ($\chi^2=4,81$; $p=0,028$), (таб. 4).

Таблица 4

Распределение частот аллелей гена IL-1 β -3953 С/Т (rs1143634) у больных с НС в молодом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр, 95% CI	Верхн. гр, 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Контрольная группа (n=45)					
С	67 (56,8%)	73 (81,1%)	13,74	0,00021	0,3059 3,2687	0,1611 1,7213	0,581 6,207
Т	51 (43,2%)	17 (18,9%)					
Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн. гр, 95% CI	Верхн. гр, 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контрольная группа (n=45)					
С	13 (59,1%)	73 (81,1%)	4,81	0,028	0,3364 2,9729	0,1237 1,093	0,9148 8,0849
Т	9 (40,9%)	17 (18,9%)					

В ходе исследования кроме всех перечисленных диагностических методов, была выявлена связь некоторых цитокинов с 3953 Т/С (rs1143634) полиморфизмом гена IL-1 β в зависимости от различных вариантов аллелей. Больные имевшие гетерозиготные С/Т и гомозиготные Т/Т генотипы гена IL-1 β 3953 С/Т (rs1143634) имели на 6,6 и 13 пг/мл высокие показатели концентрации IL-1 β по сравнению с гомозиготным С/С генотипом ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$). У больных с гетерозиготным С/Т и гомозиготным Т/Т генотипом гена IL-1 β 3953 С/Т (rs1143634) показатели противовоспалительного цитокина IL-10 были на 1,5 и 1,9 пг/мл ниже показателей гомозиготного С/С генотипа гена IL-1 β 3953 С/Т (rs1143634), ($p_1 < 0,001^*$, $p_2 < 0,001^*$) (таб. 5).

Таблица 5

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса -3953С>Т (rs1143634) гена IL-1 β у больных НС в молодом возрасте

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 β Т/С 3953			P-value
	С/С	С/Т	Т/Т	
	1	2	3	
IL-1 β пг/мл	63,4 \pm 5,86	70 \pm 6,2	76,4 \pm 7,2	1 vs 2: <0,0001*; 1 vs 3: <0,0001*
IL-10 пг/мл	13,7 \pm 1,6	12,2 \pm 1,39	11,8 \pm 1,29	1 vs 2: <0,0005*; 1 vs 3: <0,0001*

В пятой подглаве «Полиморфизм локуса – 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у мужчин с нестабильными вариантами стенокардии в молодом возрасте в зависимости от цитокинового статуса» было проведено исследование по распределению частот аллелей и генотипов G/A полиморфного локуса -1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных ИБС в молодом возрасте, для раннего выявления неблагоприятного прогноза развития заболевания в узбекской популяции.

Изучение частот аллелей G/A полиморфизма гена IL-10 было выявило, что в группе больных НС в молодом возрасте аллель G на 25,5% встречается чаще, чем среди здоровых лиц. Аллель A в отличие от аллеля G на 25,5% чаще встречается в контрольной группе по сравнению с больными ($\chi^2=14,25$; $p=0,0001$). (таб. 6)

Таблица 6

Распределение частот аллелей 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10 у больных с НС в молодом возрасте и здоровых индивидов

Поли-морфизм	Аллели	Частота (%)		χ^2	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)
		Больные с НС в молодом возрасте (n =70)	Контрольная группа (n =45)				
IL-10 1082 G/A rs1800896	G	87 (62,1%)	33 (36,6%)	14,25	0,0001	0,3527(0,2039-0,6102)	0,5307 (0,77-0,747)
	A	53 (37,8%)	57 (63,3%)				

При изучение среднего значение ХС ЛПНП в зависимости от разных вариантов аллелей гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) среди больных с НС в молодом возрасте и контрольной группы. При распределение аллелей G и A у больных с повышенным и целевым уровнем ХС ЛПНП оказалось, что у 61% больных, имевших высокие значение от целевого уровня ХС ЛПНП имелись G аллель ($\chi^2=12,11$; $p=0,0005$), тогда у больных с целевым уровнем ХС ЛПНП этот показатель равнялся 68,2%, ($\chi^2=7,17$; $p=0,007$), (таб. 7).

Таблица 7

Распределение частот аллелей гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) у больных НС в молодом возрасте и здоровых индивидов в зависимости от уровня ХС ЛПНП в крови

Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с повышенным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=59)	Контроль (n=45)					
G	72 (61%)	33 (36,7%)	12,11	0,0005	0,5679	0,4077	0,7912
A	46 (39%)	57 (63,3%)			0,3699	0,21	0,6516
Генотип	Частота (%)		χ^2	P	OR	Нижн, гр, 95% CI	Верхн, гр, 95% CI
	Пациенты с нормальным уровнем ЛПНП ($\geq 4,0$ ммоль/л) (n=11)	Контроль (n=45)					
G	15 (68,2%)	31 (34,4%)	7,17	0,007	0,7719	0,6262	0,9515
A	7 (31,8%)	59 (65,6%)			0,2702	0,1	0,7303

Кроме всех перечисленных диагностических методов, были выявлены связи некоторых цитокинов с полиморфным локусом -1082 G/A (rs1800896) (rs1800896) гена IL-10. Больные имевшие гетерозиготные G/A и гомозиготные G/G генотипы гена IL-10 -1082 G/A (rs1800896) имели на 4,55 и 13,25 пг/мл выше показатели концентрации IL-1 β по сравнению с гомозиготным A/A генотипом, у больных с гетерозиготным G/A и гомозиготным G/G генотипом гена IL-1 β 3953 C/T (rs1800896) показатели противовоспалительного цитокина IL-10 были на 0,62 и 2,6 пг/мл ниже показателей гомозиготного A/A генотипа (таб. 8).

Таблица 8

Уровень концентрации некоторых цитокинов в зависимости от полиморфизма локуса-1082 G>A (rs1800896) гена IL-10 у больных НС

Показатели концентрации цитокинов	Генотип IL-1 T/C 3953			P-value
	G/G	G/A	A/A	
	1	2	3	
IL-1 β пг/мл	75,04 \pm 7,25	66,34 \pm 6,35	61,79 \pm 3,86	1 vs 2: <0,001*; 1 vs 3: <0,001*
IL-10 пг/мл	11,38 \pm 1,15	13,36 \pm 1,56	13,98 \pm 0,79	1 vs 2: <0,001*; 1 vs 3: <0,001*

Четвёртая глава «Определение эффективности фармакотерапии левокарнитина и L-аргинина гидрохлорида у больных с нестабильными

стенокардиями в зависимости от 3953 C/T (rs1143634) полиморфизма гена IL-1 β и 1082 G/A (rs1800896) гена IL-10» состоит из двух подглав.

В подглаве «**Эффективность терапии больных с нестабильными стенокардиями в молодом возрасте с учётом уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови в зависимости от аллельного варианта 3953 C/T (rs1143634) гена IL-1 β** » мы изучили эффективность терапии левокарнитина+L-аргинина гидрохлорида в дозе 100 мл/сут в течение 5 суток с переходом на таблетки левокарнитина в дозе 500 мг/сут и препарата тивортина по 5 мл 3 раза в сутки в течение 1 месяца у больных НС ассоциированной с различными аллельными вариантами генов IL-1 β и IL-10.

Пациенты с гомозиготными генотипами T/T гена IL-1 β до лечения имели статистически высокие показатели ХС ЛПНП, чем гомозиготный вариант C/C и гетерозиготный C/T генотип. После проведенного лечения пациенты имевшие генотипы C/C, C/T и T/T не достигли целевого уровня, но у пациентов с гетерозиготным генотипом C/C уровень ХС ЛПНП снизилось на 0,94 \pm 0,72 ммоль/л, у пациентов с гомозиготным вариантом T/T и C/T гена IL-1 β уровень ЛПНП снизились на 0,77 \pm 0,73 и 0,89 \pm 0,71 ммоль/л (таб. 9).

Таблица 9

Разница уровня ЛПНП до назначения левокарнитина и L-аргинина гидрохлорида и после его назначения в зависимости от 3953 T/C (rs1143634) полиморфизма гена IL-1 β у больных с НС

Ген	Генотип	Уровень ЛПНП до лечения (ммоль/л)	Уровень ЛПНП после лечения (ммоль/л)	Разница уровня ЛПНП (ммоль/л)
IL-1 β T/C 3953	1 C/C, n=27	4,44 \pm 0,72	3,5 \pm 0,71	0,94 \pm 0,72
	2-C/T, n=26	4,54 \pm 0,66	3,66 \pm 0,76	0,89 \pm 0,71
	3-T/T, n=17	4,83 \pm 0,8	4,06 \pm 0,5	0,77 \pm 0,73
	p-value	1vs2: >0,05 1vs3: <0,001*	1 vs 2: >0,05 1 vs 3: <0,001*	1 vs 2: <0,05* 1 vs 3: <0,001*

Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у больных с гомозиготными генотипами C/C и гетерозиготным генотипом C/T повысились на 57,66 \pm 0,7 и 6,87 \pm 0,5 пг/мл, а у больных с гомозиготным вариантом T/T он повысился на 6,23 \pm 0,7 пг/мл, что говорит о том что гомозиготный генотип T/T плохо поддается к лечению чем гомозиготный генотип C/C и гетерозиготный генотип C/T полиморфизма гена IL-1 β 3953 T/C (rs1143634).

В подглаве «**Оценить эффективность терапии больных с нестабильными стенокардиями в молодом возрасте с учётом уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови в зависимости от аллельного варианта гена IL-10 в позиции 1082 G/A (rs1800896)**» для изучения роли 1082 G/A (rs1800896) полиморфизма гена IL-10 на исход лечения препаратом левокарнитина+L-аргинина гидрохлорида мы решили изучить липопротеидные и цитокиновые показатели до и после лечения больных НС в молодом возрасте. Пациенты с гомозиготными генотипами G/G гена IL-10 1082 G/A до лечения имели статистически высокие показатели ХС ЛПНП, чем гомозиготный вариант A/A и гетерозиготный G/A генотип. После проведенного лечения пациенты имевшие генотипы G/G, G/A и A/A не достигли целевого уровня, но у пациентов с гомозиготным генотипом A/A

уровень ХС ЛПНП снизилось на $1,02 \pm 0,34$ ммоль/л, у пациентов с гомозиготным вариантом G/G и гетерозиготным G/A гена IL-1 β уровень ЛПНП снизились на $0,68 \pm 0,74$ и $0,88 \pm 0,79$ ммоль/л, соответственно (таб. 10).

Таблица 10

Разница уровня ЛПНП до назначения Левокарнитина+L-агринина гидрохлоридом и после его назначения в зависимости от 1082 G/A (rs1800896) полиморфизма гена IL-10

Ген	Генотип	Уровень ЛПНП до лечения (ммоль/л)	Уровень ЛПНП после лечения (ммоль/л)	Разница уровня ЛПНП (ммоль/л)
IL -10 G/A 1082 (rs1800896)	G/G, n=27	$4,42 \pm 0,69$	$3,74 \pm 0,8$	$0,68 \pm 0,74$
	G/A, n=40	$4,53 \pm 1,79$	$3,65 \pm 0,8$	$0,88 \pm 0,79$
	A/A, n=3	$4,47 \pm 0,34$	$3,45 \pm 0,34$	$1,02 \pm 0,34$
	p-value	1vs2: $<0,05^*$ 1vs3: $<0,01^*$	1vs2: $<0,05^*$ 1vs3: $<0,05^*$	1vs2: $<0,01^*$ 1vs3: $<0,01^*$

При исследовании показателей противовоспалительного цитокина IL -10 было выявлено что, пациенты с гетерозиготным генотипом G/A и гомозиготным генотипом G/G до лечения в отличие от пациентов, имевших гомозиготный вариант A/A гена IL-10 (G1082A) rs1800896 имели статистически высокие показатели провоспалительного цитокина IL-1 β , после проведенной комплексной терапии с включением левокарнитина+L-агринина гидрохлорида данные показатели снизились, но не достигли целевых значений. Показатели противовоспалительного цитокина IL-10 у больных с гомозиготными генотипами A/A и гетерозиготного генотипа G/A повысились на $6,99 \pm 0,7$ и $6,59 \pm 0,5$ пг/мл, а у больных с гомозиготным генотипом G/G он повысился на $6,41 \pm 0,7$ пг/мл, что говорит о том что гомозиготный генотип G/G плохо поддается коррекции, чем гомозиготные генотип A/A и гетерозиготный генотип G/A полиморфизма гена IL-10 1082 G/A (rs1800896)

Таким образом, эффективность фармакотерапии левокарнитина+L-агринина гидрохлорида в целом не отличалось у больных НС носителей гетерозиготного аллельного варианта G/A и гомозиготного варианта G/G гена IL-10 1082 G/A (rs1800896), чем у носителей нормального гомозиготного аллельного варианта A/A. Это свидетельствует о рациональном подборе левокарнитина+L-агринина гидрохлорида, который оказывает антиоксидантное, антигипоксантажное, нейропротекторное действие и значительно улучшает органную перфузию и снижает риск развития фатальных кардиоваскулярных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Больные с НС в молодом возрасте в большинстве случаев имеют те же ФР (курение, стресс, избыточная масса тела, отягощённая наследственность, АГ неправильное питание, употребление алкоголя и энергетических напитков, и т.д.), что и пациенты с НС в пожилом возрасте, что позволяет расценивать их как потенциальных претендентов к более раннему и тяжелому течению ИБС в дальнейшем.

2. Полученные анализы липидного профиля среди больных с НС показали, что ЛПНП, ТГ были значительно выше у мужчин в молодом

возрасте в отличие от больных пожилого возраста (на 0,38 ммоль/л и 0,43 ммоль/л, соответственно). Высокие показатели атерогенных липопротеидов способствовали раннему развитию ОКС и ОИМ, что является важным фактором для проведения коррекции данных нарушений.

3. Выявленная дестабилизация стенокардии находит свое подтверждение в иммунологическом исследовании как воспалительных (IL-1 β), так и противовоспалительных интерлейкинов (IL-10) и развитие цитокинового дисбаланса также непосредственно зависело от тяжести состояния больного. При анализирование показателей цитокинового статуса среди больных НВС в молодом и пожилом возрасте, статистически значимых показателей не было выявлено ($p > 0,05$).

4. Анализ гена IL-1 β 3953 C/T показал высокую частоту встречаемости аллеля Т среди больных НС по отношению к контрольной группе. В возрастном аспекте было выявлено, что аллель Т гена IL-1 β 3953 C/T на 1,3% чаще встречается у больных пожилого возраста по сравнению с больными молодого возраста. Анализ гена IL-10 показало учащенную частоту встречаемости аллеля Г среди больных как пожилого ($\chi^2=12,02$; $p=0,0005$) так и молодого возраста ($\chi^2=14,25$; $p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой. При анализе частот встречаемости аллеля G между пожилыми и молодыми больными было выявлено статистически значимая встречаемость среди молодых ($\chi^2=0,11$; $p=0,74^*$).

5. При распределение аллелей С и Т гена IL-1 β 3953 C/T у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП оказалось, что у 56,7% больных, имевших высокие значения от целевого уровня ЛПНП имелась Т аллель ($\chi^2=29$; $p < 0,0001$), тогда как у больных с целевым уровнем ЛПНП этот показатель равнялся тоже 31,2%, ($\chi^2=0,11$; $p=0,21$). При распределение аллелей G и A гена IL-10 G/A 1082 у больных с повышенным и целевым уровнем ЛПНП оказалось, что у 61% больных, имевших высокие значения от целевого уровня ЛПНП имелись G аллель ($\chi^2=12,11$; $p=0,0005$), тогда у больных с целевым уровнем ЛПНП этот показатель равнялся 68,2%, ($\chi^2=7,17$; $p=0,007$).

6. Выявлено высокая фармакотерапевтическая эффективность левокарнитина + L-аргинин гидрохлорида у больных НС ассоциированных носителями гетерозиготного аллельного варианта C/T и гомозиготного варианта C/C гена IL-1 β 3953 C/T, чем у носителей гомозиготного варианта T/T, что свидетельствует о рациональной коррекции липидного и цитокинового дисбаланса, которая считается важным предиктором тяжелой формы сердечно-сосудистой патологии.

7. После коррекции левокарнитином и L-аргинин гидрохлоридом больных НС молодого возраста с носительством генотипа G/A и G/G гена IL-10 1082 G/A не достигли целевого уровня ХС ЛПНП, в отличие от гомозиготного варианта A/A. При исследовании цитокиновых показателей установлено, что пациенты с гомозиготным генотипом A/A имели больше положительной динамики IL-1 ($35,59 \pm 1,4$ пг/мл) по сравнению с гетерозиготными вариантами G/A и G/G, что свидетельствует о рациональном подборе левокарнитина и L-аргинин гидрохлорида, который оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, нейропротективное действие.

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

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

KHASANJANOVA FARIDA ODILOVNA

**CLINICAL-GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF
UNSTABLE ANGINA PECTORIS IN MEN AT A YOUNG AGE**

14.00.06 - Cardiology

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

TASHKENT - 2021

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2020.4.PhD/Tib1511.

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

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

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

Official opponents: **Mukhamedova Muyassar Gafurdjanovna**
Doctor of Medical Sciences

Kenjayev Majid Latipovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institut**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «_____» _____2021, at «_____» at a meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (Address: 4, Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Tel./Fax (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

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

The abstract of dissertation was distributed on «_____» _____2021.
(Registry record № _____ dated «_____» _____2021).

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the dissertation)

The aim of the study to determine the role of genetic polymorphism in the development of unstable angina pectoris in males at a young age, to develop criteria for early diagnosis, taking into account the cytokine status and to optimize an individualized approach to treatment.

The object of the study was 230 patients with unstable angina pectoris who received treatment at the Samarkand Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid.

Scientific novelty of the research

an insignificant correlation was established between an increased level of pro-inflammatory interleukins (IL-1 β) and a decreased level of anti-inflammatory interleukins (IL-10), as well as between increased total TC, LDL cholesterol and TG with the progression of unstable angina pectoris among men at a young age;

it was revealed that the period of exacerbation of angina pectoris precedes a change on the part of: lipid profile, pro, anti-inflammatory cytokines, the severity of which depends on the degree of violation of these indicators;

for the first time, the most significant relationship between genetic markers of the homozygous T/T genotype and the heterozygous C/T genotype of the IL-1 β 3953 C/T gene polymorphism, as well as the homozygous G/G genotype and the heterozygous G/A genotype of the IL-10 1082 G/A gene polymorphism was revealed in patients with unstable angina pectoris at a young age as an early predictor of an unfavorable prognosis of the course of the disease;

for the first time the etiopathogenetic role of gene polymorphism IL-1 β 3953 C/T and IL-10 1082 G/A in individualized therapy of unstable angina pectoris in young men was established.

Implementation of the research results. Based on the results obtained to determine the genetic and clinical and biochemical characteristics in the Uzbek population:

methodological recommendations were developed "Development of methods for complex correction of coronary heart disease in men at a young age" (certificate of the Ministry of Health No. 8 n-m / 646 dated July 16, 2021); "Optimization of the treatment of unstable angina pectoris in men at a young age, depending on the cytokine imbalance" (certificate of the Ministry of Health No. 8 n-m / 645 dated July 16, 2021).

These recommendations can prevent the development of unstable angina in young men by early assessment of the effects of risk factors, the relationship of these risk factors with dyslipidemia and cytokine imbalance in the absence of valuable genetic methods. The scientific results of the developed methods to improve treatment were applied in healthcare practice, including in the Akdarya, Urgut and Payaryk medical associations, in the medical association and in the association (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated July 26, 2021, No. 8 p-z / 255).

The introduction of scientific results has determined a selective approach to the treatment of patients with unstable variants of angina pectoris, which makes it

possible to increase the effectiveness of treatment of patients with this pathology, improve the treatment and prognosis of diseases, and reduce the incidence of serious diseases. cardiovascular disease and readmission.

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

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

The structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion and a list of used literature. The volume of the thesis is 160 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н. Роль факторов риска при развитие нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом и пожилом возрасте с дислипидемией. Журнал биомедицины и практики Том 6. №4. 2021. Стр. 107-113. (14.00.00, № 24)

2. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Мирзаев Р.З. Развитие хронической сердечной недостаточности в зависимости от локализации острого инфаркта миокарда у мужчин в молодом возрасте. Журнал биомедицины и практики Специальный выпуск-2. 2020. Стр. 284-287. (14.00.00, № 24)

3. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Хайдарова Д.Д. Традиционные факторы риска, ассоциированные с развитием нестабильных вариантов стенокардии у лиц в молодом возрасте. Журнал биомедицины и практики Специальный выпуск-2. 2020. Стр. 276-283. (14.00.00, № 24)

4. Khasanjanova F.O., Tashkenbaeva E.N., Sunnatova G.I., Khaydarova D.D., Mirzayev R.Z. Evaluation of the effectiveness of thrombolytic therapy in men acute coronary myocardial infarction in young age. Central Asian journal of medical and natural sciences. Vol. 02. Issue: 01/Jan-Feb 2021. P. 144-149. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 5.526.

5. Khasanjanova F. O., Tashkenbaeva E. N., Radjabov N. N., Khalilov G. H., Urazov O. Comparative anticoagulant therapy of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in young men. The American Journal of Interdisciplinary Innovations and Research Vol. 3, Issue 02, 2021. P. 68-71. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 5.676.

6. Khasanjanova F. O., Normatov D. D., Berdikulova Sh. A., Khamroev O. F., Akhmadov M. A. Features influence of risk factors on treatment outcome in young patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. Novateur Publikation, Proceedings of Online International Conference on Innovative Solutions and Advanced Research Publications, Pune, Maharashtra, India Journal NX- A Multidisciplinary Peer Reviewed Journal October 11th. 2020. P.222-226. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 7.232.

7. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Болтакулова С.Д. Факторы риска, влияющие на течение нестабильной стенокардии у мужчин в молодом и пожилом возрасте с дислипидемией. Журнал кардиореспираторных исследований. №2. 2021. Стр. 87-91. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 6.026

8. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О. Генетические факторы риска развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте. (Обзор). Журнал кардиореспираторных исследований. №1. 2020. Стр. 35-39. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 6.026

II бўлим (II часть; II part)

9. Khasanjanova F.O., Khaydarova D.D., Muradova R.R., Nuraliyeva R.M., Nasirova D.A. Clinical, hemodinamik and genetik aspects of the development of unstable variants angina in young men. European journal of molecular & clinical medecine. Volume 07, Issue 09, 2020. P.2122-2139.

10. Хасанжанова Ф.О. Роль противовоспалительного гена IL10 1082G/A при развитие ИБС у мужчин в молодом возрасте. Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Том-1. Душанбе. 17 ноября. 2021 г. Стр. 219-220.

11. Хасанжанова Ф.О. Роль гена IL-1 β 3953 C/T при развитии нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте. Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины. Материалы научно-практической конференции (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Том-1. Душанбе. 17 ноября. Стр. 220-221.

12. Khasanjanova F.O., Tashkenbaeva E.N., Fatulloeva D.S., Muinova K.K. Factors unfavorable influence on cardiovascular complikation in men young age with ox with ST segment rising on the backround of thrombolytic therapy. International Virtual Conference on Innovative Thoughts, Research Ideas and Inventions in Sciences Hosted from Newyork, USA, January 20th. 2021. P. 602-604.

13. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Суннатова Г.И., Хаитов И.И. Оценка эффективности тромболитической терапии у мужчин с острым инфарктом миокарда в молодом возрасте. Proceedings of Global Technovation 4th International Multidisciplinary Scientific Conference Hosted from Paris, France February 27th. 2021. P.48-52.

14. Khasanjanova F.O., Tashkenbaeva E.N., Mirzaev R.Z. Peculiarities of left ventricular systolic fungus parametrs depending on the method of treatment in the acute period of miokardial infarction in young patients. Science, Research, Development #33. Paris 29-30. 09. 2020 y/ P. 76-78.

15. Khasanjanova F.O., Khaydarova D.D., Togayeva B.M. To study the frequency of the risk factors of smoking in patients with acute coronary syndrome in young age Science, Research, Development #33. Paris 29-30. 09. 2020 y/ P. 78-80

16. Khasanjanova F.O., Tashkenbaeva E.N., Muinova K.K., Samadova N.A. Traditional risk factors associated with the development of unstable angina pectoris in young adults. Jurisprudence Medical Sciences Technical Science Chemical sciences. № 19 (71) 2020. Czesc 1. P. 11-16.

17. Khasanjanova F.O., Tashkenbaeva E.N., Khaydarova D.D., Muxiddinov A.I. Especially the effects of risk factors on the treatment outcome of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation in men at a young age. Jurisprudence Medical Sciences Technical Science Chemical sciences. № 19 (71) 2020. Czesc 1. P. 8-10.

18. Хасанжанова Ф.О., Мардонов У.А., Юсупов Т.Ш. Факторы, неблагоприятно влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом в молодом и пожилом возрасте. Проблемы современной науки и образования №11 (144). Часть 1. 2019 г. Стр. 98-102. Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 1.72.

19. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Суннатова Г.И., Хайдарова Д.Д., Мирзаев Р.З. Особенности показателей систолической функции левого желудочка в зависимости от способа лечения в остром периоде инфаркта миокарда у больных молодого возраста. XIV international correspondence scientific specialized conference «international scientific review of the problems of natural sciences and medicine» (Boston. USA. November 1-5, 2019) p.126-137.

20. Khasanjanova F.O., Sunnatova G.I., Madjidova G.T. Adverse risk factors the treatment of the treatment of patients with acute coronary syndrome with elementation of ST segment. Science, Research, Development #33. Paris 29-30.09.2020 y/ P. 62-64.

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

22. Хасанжанова Ф.О. Частота встречаемости фактора риска курения у больных с острым коронарным синдромом в молодом возрасте. Материалы международной научно-практической конференции (67-ойгодовой), посвященной 80-летию ТГМУ им Абуали ибни Сино и «Годом развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 29 ноября 2019 г. Стр. 218-219.

23. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н. Факторы риска, неблагоприятно влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Материалы международной научно-практической конференции (67-ойгодовой), посвященной 80-летию ТГМУ им Абуали ибни Сино и «Годом развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 29 ноября 2019 г. Стр. 216-218.

24. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Юсупов Т.Ш. Показатели систолической функции левого желудочка под влиянием тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в молодом возрасте. «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации». Выпуск 52. г. Переяслав 31 октябрь 2019 г. Стр. 399-401.

25. Хасанжанова Ф.О., Рофеев М.Ш. Часто встречаемые факторов риска при инфаркте миокарда у мужчин молодого возраста при разных исходах заболевания. «Актуальные научные исследования в современном мире» *iscience.in.ua* выпуск 10(54) Часть 7 Октябрь 2019 г. Переяслав-Хмельницкий. Стр.87-90.

26. Хасанжанова Ф.О., Ашрапов Х., Тогаева Б.М., Мухиддинов А.И., Шарапова Ю. Неблагоприятные факторы риска, влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом в молодом и пожилом возрасте. XIV international correspondence scientific specialized conference «international scientific review of the problems of natural sciences and medicine» (Boston. USA. November 1-5, 2019) p. 240-250.

27. Хасанжанова Ф.О., Юсупов Т.Ш. Влияние тромболитической терапии на систолическую функцию левого желудочка при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в молодом возрасте. «Актуальные научные исследования в современном мире» *iscience.in.ua* выпуск 10(54) Часть 7 Октябрь 2019 г. Переяслав-Хмельницкий. Стр.91-95.

28. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Абдуллаев К.З. Особенности течения нестабильной стенокардии у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Наука и современное

общество: взаимодействие и развитие. Материалы V Международной научно-практической конференции. г. Уфа. 15-16 декабря 2018 г. Стр. 34-36.

29. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Хайдарова Д.Д., Тогаева Б.М., Насырова З.А. Связь тяжести хронической сердечной недостаточности от локализации острого инфаркта миокарда. «Наука и современное общество: взаимодействие и развитие. Материалы V Международной научно-практической конференции. г. Уфа. 15-16 декабря 2018 г. Стр. 36-38.

30. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Алиева Н.К. Различия в частоте развития основных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда. Евразийский союз ученых (ЕСУ) № 9 (54) / 2018. 3 часть. Стр. 32-34.

31. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Абдуллаев К.З. Факторы риска кардиоваскулярных осложнений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. «Наука и общество в эпоху перемен». Материалы IV Международной научно-практической конференции. г. Уфа. 15-16 октября 2018 г. Стр. 15-19.

32. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Абдиева Г.А., Суннатова Г.И., Мирзаев Р.З. Предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. «Наука и общество в эпоху перемен». Материалы IV Международной научно-практической конференции. г. Уфа. 15-16 октября 2018 г. Стр.12-15.

33. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Абдуллаев К.З. Особенности течения нестабильной стенокардии у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. «Наука и современное общество: взаимодействие и развитие. Материалы V Международной научно-практической конференции. г. Уфа. 15-16 декабря 2018 г. Стр. 34-36.

34. Маджидова Г.Т., Ташкенбаева Э.Н., Суннатова Г.И., Хасанжанова Ф.О., Хайдарова Д.Д. Изменение ритма сердца при остром инфаркте миокарда по данным эхокардиографии среди мужчин в молодом возрасте. Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Международная научно-практическая конференция 26 марта 2021 г. г. Самарканд. Стр.31.

35. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н. Различия в частоте основных осложнений у больных острым инфарктом миокарда у мужчин в молодом возрасте. 16-я Республиканская научно-практическая конференция "Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: Роль и место миниинвазивных технологий в экстренной медицине". Шошилинич тиббиёт ахборотномаси 2021, том 14, №2. Стр. 215.

36. Субхонов У.Ж., Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н. Неблагоприятные факторы риска влияющие на исход лечения больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. IV Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». IV Всероссийский форум медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» 10-12 апреля 2019 г. г. Екатеринбург. Стр.473-478.

37. Хасанжанова Ф.О. Клинический статус больных в молодом возрасте с нестабильными вариантами стенокардиями и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброс. Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Международная научно-практическая конференция 26 марта 2021 г. г. Самарканд. Стр.65.

38. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н., Клиническое течение и степень тяжести хронической сердечной недостаточности в зависимости от локализации острого инфаркта миокарда у мужчин в молодом возрасте. Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины. Международная научно-практическая конференция 26 марта 2021 г. г. Самарканд. Стр.66-67.

39. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О. Разработка методов комплексной коррекции ишемической болезни сердца у мужчин в молодом возрасте//Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 16.07.21 №8 н-м/646.

40. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О. Оптимизация лечения нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте в зависимости от цитокинового дисбаланса//Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан, Самаркандский Государственный медицинский институт. Дата утверждения 16.07.21 №8 н-м/645.

41. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева Э.Н. Агентство по интеллектуальной собственности при Министерстве Юстиции Республики Узбекистан № DGU 09944 «Программа разработки ранних диагностических критериев развития нестабильных вариантов стенокардии у мужчин в молодом возрасте» (Pptnvs.exe).

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

**Отпечатано в типографии Самаркандского государственного
медицинского института 140100. г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.
Подписано в печать 04.12.2021 г. усл. печ. л. 3,02. Формат 60x84, ^{1/16}.
Тираж: 60 экз. Заказ № 256-2021
Тел/фах: 0(366)233-54-15 e-mail: samgmi@mail.ru, www.sammi.uz**

