

**ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАМСИДДИНОВА АЛЬФИЯ САЙФИДДИНОВНА

**ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДА КАТЕХОЛАМИНЛАР
МЕТАБОЛИЗМИНИНГ БУЗИЛИШИ ВА БИРЛАМЧИ МЕДИАТОРЛАР
ЯЛЛИҒЛАНИШИНИНГ ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Шамсиддинова Альфия Сайфиддиновна

Ўткир коронар синдромли беморларда катехоламинлар
метаболизмнинг бузилиши ва бирламчи медиаторлар
яллиғланишининг ўзаро боғлиқлиги 3

Шамсиддинова Альфия Сайфиддиновна

Взаимосвязь нарушения метаболизма катехоламинов и первичных
медиаторов воспаления у больных острым коронарным синдромом 23

Shamsiddinova Alfiya Sayfiddinovna

Relationship between the metabolic disorders of catecholamines and
primary inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome. 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 45

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШАМСИДИНОВА АЛЬФИЯ САЙФИДДИНОВНА

**ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРДА КАТЕХОЛАМИНЛАР
МЕТАБОЛИЗМИНИНГ БУЗИЛИШИ ВА БИРЛАМЧИ МЕДИАТОРЛАР
ЯЛЛИҒЛАНИШИНИНГ ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №.2017.1.PhD/Tib36 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Хужамбердиев Мамазоир Ахмедович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алимов Дониер Анварович
тиббиёт фанлари доктори

Расулова Зулфия Дадаевна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./факс: (99871) 234-16-67.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 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) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) бутун дунё мамлакатларида ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан бўлиб, улар орасида ўткир коронар синдром (ЎКС) етакчи ўринни эгаллаш билан характерланади. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «юракнинг ишемик касалликлари (ЮИК) ўлим сабаблари орасида ҳар йили 17,7 млн. инсоннинг ҳаётдан кўз юмишига сабаб сифатида глобал миқёсда етакчи ўринни сақлаб турибди ва бу умумий ўлим ҳолатининг 31,1% ини ташкил этади»¹. ЮҚТК ва шу борада ЎКС кўпинча меҳнатга лаёқатли аҳоли ўртасида кенг тарқалганлиги ушбу муаммога дунё миқёсида алоҳида эътибор талаб этади.

Ҳозирги кунда дунё бўйлаб ЎКСли беморларни эрта ташхислаш, уларда юрак-қон томир асоратлари (ЮҚТА) пайдо бўлишининг олдини олиш мақсадида бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, ўткир ва сурункали юрак етишмовчилиги, тўсатдан ўлим ривожланиш хавфини эрта баҳолаш ва уларнинг профилактикасининг олиб бориш услубларини мақбуллаштириш, ногиронлик ва ҳаёт сифатини пасайишининг олдини олиш муҳим аҳамият касб этади. Бу борада ЎКСнинг шаклланиши ва ривожланишида катехоламинлар (КА) метаболизмининг бузилиши, яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари, миокарднинг эрта шикастланиш предикторлари протеин плазма – А (РАРР-А) ва мия натрий-уретик пептид NT-pro BNP ноҳуш башорати предикторлари ўртасида ўзаро алоқаларнинг ўзига хос хусусиятларини баҳолаш, ЎКСнинг ривожланиши ва клиник кечишининг башоратлашда сезувчанлигини аниқлаш ва ошириш йўллари ишлаб чиқиш, ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, жумладан, соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинида тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини тубдан яхшилаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини амалиётга жорий этиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ва сифатини оширишга қаратилган дастлабки бўғини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, аҳолининг соғлом турмуш тарзини шакллантириш, аҳоли касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»² бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда ЎКСли беморларни даволаш тактикасини

¹ World Health Statistics. World Health Organization. 2018.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

оптималлаштириш, касалликнинг олдини олиш ва реабилитация қилиш профилактикаси бўйича комплекс чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ҳамда уларни соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинига татбиқ этиш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш тизими фаолиятини янада такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Тадқиқотнинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳонда ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар ва чоп этилган адабиётлар шарҳидан маълумки, яллиғланиш – атеросклероз ривожланишининг муҳим белгиси эканлиги, касалликнинг зўрайиши ва томирлар дисфункцияси ҳамда навбатдаги тромботик окклюзия ва юрак-қон томир асоратлари, жумладан, ЎКС ривожланиши билан пиллакчарнинг ёрилишига олиб келишини аниқлаши белгиланган (Алекперов Э.З. ва ҳаммуалл., 2010; Centurion O.A., 2016). Яллиғланиш олди цитокинлари гипермаҳсулотларининг ЎКС зўрайишига таъсири, аввало, а-ўсма некрози омили (α -ЎНО), интерлейкинлар (IL–1, 6) томонидан одам организми периферик тўқималари ва кардиомиоцитларга нейрогуморал тизим (хусусан, симпато-адренал-тизим (САТ) ва ренин-ангиотензин-алдестерон-тизим (РААТ)) фаоллигини модуляциялаш, азот оксиди маҳсулотлари (NO) ва метаболизмнинг бошқа омилларига тўғридан-тўғри шикастлантирувчи таъсир кўрсатиши орқали амалга ошириши аниқланган (Шилов А.М., 2011; Garsua-Salas J.M. et. al., 2014). Шунингдек, яллиғланиш цитокинлари ва интерферонлар (ИФН) кардиомиоцитларда индуцирланган INOS-синтазларни стимуляциялаш йўли билан NO синтезини потенциаллаштириши асосланган. Цитокинуцирланган NO шакли миокардиоцитларга тўғридан-тўғри токсик таъсир кўрсатиш кучига эга, интерстициал ўсиш ва фиброз жараёнларини фаоллаштириши, α -ЎНО, IL–1, IL–6, ИФН–у нинг салбий инотроп таъсирини потенциаллаштириши, юракнинг геометрик ремоделланишига ёрдам бериши аниқланган (Шрейдер Е.В. ва ҳаммуалл., 2008). Шу билан бирга илмий адабиётлардаги маълумотлар шундан далолат берадики, ЎКСда цитокинуцирланган бузилишлар асосида ётувчи молекуляр патогенетик механизмлар ҳали тўлиқ ўрганилмаган.

Хужайравий ва гуморал иммун жавоб ривожланишига КАнинг таъсири ҳақидаги маълумотларга таяниб стрессга жавоб реакциясининг ривожланиши натижасида иммун-яллиғланиш реакциялари жараёнлари бостирилишини тахмин қилиш мумкин. Замонавий тадқиқотлар таҳлиliga кўра бугунги кунга қадар касалликнинг клиник-диагностик хусусиятлари, КА метаболизми бузилишлари ва бирламчи яллиғланиш медиаторлари ўртасидаги ўзаро алоқа, ЎКСни доридармонлар билан даволаш самарадорлигини оширишнинг даволаш-реабилитацион жиҳатлари етарлича ўрганилмаган (Руда М.Я., 2011; Kim S.W. et al., 2018).

Бироқ ушбу адабиётлар таҳлиliga кўра мамлакатимизда ЎКСнинг прогностик предикторларини аниқлаш, уларнинг сезувчанлиги ва спецификлигини баҳолаш долзарб муаммо сифатида сақланиб қолмоқда, ЎКСли беморларнинг шахсий хавф стратификацияси, ЎКСли беморларни даволаш алгоритми ва оптималлаштириш дастури яратилган. Бинобарин, ушбу муаммоларни ҳал этишга йўналтирилган иш ўзида долзарб муаммони акс эттиради ва ушбу тадқиқотнинг амалга оширилиши учун асос бўлиб хизмат қилади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01910010331-сонли «Юрак-қон томир тизими касалликларида катехоламинлар, липидлар метаболизми ва аминоксидаз функциясининг бузилиши» мавзуси доирасидаги тадқиқот лойиҳаси бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ўткир коронар синдромли беморларда симпато-адренал тизим функционал ҳолати, ҳамда яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари фаоллиги хусусиятларини аниқлаш асосида ўткир коронар синдром кечишини башоратлаш ва эрта ташхислашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЎКСли беморларда катехоламинлар таркиби – адреналин, норадреналин, дофамин ва КАнинг ўтмишдоши – сийдикнинг бир суткалик экскрециясидаги ДОФА хусусиятларининг бузилишини баҳолаш;

ЎКСли беморлар қон зардобида КА метаболизмининг асосий ферменти – моноаминоксидазлар (МАО) ўзгаришининг хусусиятини аниқлаш ва қиёсий таҳлил этиш;

ЎКСли беморлар қон зардобида яллиғланиш медиаторлари IL–6, α -ЎНО интерлейкинлари, яллиғланишга қарши IL–10 интерлейкини, шунингдек, яллиғланишнинг носпецифик маркери – (юс)-С-реактив оқсили (С-РО)ни аниқлаш ва қиёсий тадқиқ этиш;

ЎКСли беморлар қон зардобида миокард эрта шикастланишининг предиктори – протеин плазмалар А-(РАРР-А) ва мия натрий-уретик пептид NT–pro BNP нохуш башорати предиктори таркибини аниқлаш;

ЎКСли беморларда КА метаболизми бузилишлари, яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари, миокарднинг эрта шикастланиш предикторлари протеин-плазмаси А (РАРР-А), ва мия натрий-уретик пептид NT–pro BNP

нохуш башорати предиктори ўртасидаги ўзаро алоқаларнинг хусусиятларини баҳолаш;

ЎКСни эрта ташхислаш ва кечишини башоратлашни оптималлаштириш бўйича тавсияларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика шошилинич тез ёрдам илмий маркази Андижон филиали кардиология бўлимида ва Андижон давлат тиббиёт институтининг клиникаси кардиология булимларида ўткир коронар синдроми ташхиси билан ётиб даволанган 30 ёшдан 79 ёшгача бўлган 149 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб беморларнинг қон зардоби, суткалик сийдиги, ЭКГ, ЭхоКг маълумотлари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, биокимёвий, иммунофермент, инструментал, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЎКСнинг шаклланиши ва зўрайишида нейрогуморал, адренергик, иммун-яллиғланиш тизимлари орасидаги ўзаро потенцирловчи алоқанинг мавжудлиги ва унинг фаоллигининг роли асосланди;

ЎКСда симпато-адренал тизимнинг фаоллигини ошиши липидларнинг оксидланишининг кучайишига сабаб бўлиб, MAO ферментининг каталитик хусусиятларининг модификациясига олиб келиши аниқланган;

ЎКСда протеин плазма – А (PAPP-A)нинг даражасининг ошиши уни миокарднинг эрта шикастланишининг предиктори сифатида кардиоспецифик маркерлар билан бир қаторда ЎКС диагностикасида қўлланилиши мумкинлиги исботланган;

ЎКСли беморларда касалликнинг кечишини башорат қилиш учун мия натрий-уретик пептиди NT-pro BNPнинг миқдорини аниқлаш эрта дифференцирланган тактика олиб бориш учун зарурлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЎКСли беморларда атеросклеротик пиллакчанинг дестабилизациясини чақирувчи иммун яллиғланиш маркерлари сифатида IL-6, α-ЎНО интерлейкинлари, яллиғланишга қарши IL-10 интерлейкини, миокарднинг эрта шикастланиш маркери сифатида протеин А плазма, нохуш башорат маркери сифатида мия натрий-уретик пептид NT-pro BNPнинг аниқланиши касалликнинг эрта диагностикасини оптималлаштиришга асос солган;

клиник-лаборатор-инструментал скринингни ҳисобга олган ҳолда ЎКСли беморлар хавф стратификацияси, кардиоваскуляр хавф кўрсаткичларини аниқлаш, ЎКСнинг асосий намоён бўлишини мониторинги ва касалликнинг кечишини назорат қилишнинг мақбуллаштириш услублари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, биокимёвий, иммунофермент, инструментал ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов

берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, ЎКСда нейрогуморал, адренергик, иммун яллиғланиш дисбалансларининг роли ҳақидаги илмий билимларни тўлдириши, ЎКСли беморларда нохуш натижалар хавфини стратификациялаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЎКСнинг олдини олиш ва эрта ташхислашда патогенетик ёндашувларни оптималлаштириш бўйича тавсияларнинг ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланиб, ЎКСни эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш ҳамда касалликнинг юрак-қон томир асоратлари частотасини камайтиришига хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир коронар синдромли беморларда катехоламинлар метаболизмининг бузилиши ва бирламчи медиаторлар яллиғланишининг ўзаро боғлиқлигини эрта аниқлашга янгича ёндашувларни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўткир коронар синдромни эрта ташхислашга янгича ёндашув» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 июндаги 8н-з/111-сон маълумотномаси). Мазкур методик тавсиянома ЎКСли беморларда КА метаболизми бузилишлари, яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари ҳамда касалликнинг нохуш башорати маркерлари ўртасидаги ўзаро алоқани ўрганиш, ЎКСнинг эрта ривожланиш босқичида фаол даволаш-профилактик чораларни оптималлаштириш имконини берган;

ЎКСни нейрогуморал ва иммунологик тизимларнинг фаоллигини ўрганиш асосида ЎКСни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш борасида олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси кардиология бўлими фаолиятига, Андижон вилояти Республика шошилинич тез тиббий ёрдам илмий марказининг кардиология бўлимига, Андижон вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг кардиология бўлими амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 июндаги 8н-з/111-сон маълумотномаси). Олинган натижалар ЎКСни эрта ташхислаш кўрсаткичларини ошириш, беморларнинг реанимацияда бўлиш муддатларини қисқартириш, летал натижалар частотасини камайтириш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатида киритилган журналларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати, ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 126 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг **«Ўткир коронар синдром ҳақидаги замонавий тасаввурлар. Касаллик ривожланишида нейрогуморал механизмлар ва яллиғланиш медиаторларининг роли»** деб номланган биринчи бобида ўКСли беморларни ташхислаш ва даволаш муаммоси бўйича илмий ахборотлар бойитилган ҳамда тизимлаштирилган, мавжуд маълумотларнинг батафсил таҳлили амалга оширилган, критик баҳоланган, келгусида ечими топилиши керак бўлган долзарб муаммолар ёритилган. Амалга оширилган адабиётлар таҳлили натижасида ушбу муаммога даҳлдор ечими топилмаган вазифалар аниқланган.

Диссертациянинг **«Клиник материал ва тадқиқот услубларининг умумий тавсифномаси»** деб номланган иккинчи бобида фойдаланилган тадқиқот усуллари ва клиник материаллар тавсифланган. Тадқиқот давомида олинган илмий натижалар асосида 2011–2013 йиллар давомида Андижон давлат тиббиёт институти клиникалари ва Республика шошилинич тез тиббий ёрдам илмий маркази Андижон филиали базаларида ST сегменти кўтарилиши билан ўКС ташхиси қўйилган 30 ёшдан 79 ёшгача бўлган 149 нафар беморнинг даволаш натижалари келтирилган. ўКС ташхиси ESC (2013) тавсиялари асосида белгиланган.

Клиник-лаборатор-инструментал текширишларни ҳисобга олган ҳолда ўКСли барча беморлар 3 сутка давомида 3 гуруҳга ажратилди:

I гуруҳ – Q-тишли ўМИга трансформация бўлган ST сегменти кўтарилиши мавжуд ўКСли беморлар (n=67) - ўКС ↑ST/Q тишли ўМИ;

II гуруҳ – Q-тишсиз ўМИга трансформация бўлган ST сегменти кўтарилиши мавжуд ўКСли беморлар (n=25) – ўКС↑ST/Q тишсиз ўМИ;

III гуруҳ – номуқим стенокардияга (НС) трансформация бўлган ST сегменти кўтарилиши мавжуд ўКСли беморлар (n=57) - ўКС↑ST/НС;

Назорат гуруҳини 29 ёшдан 60 ёшгача бўлган 20 нафар амалий соғлом, юрак-қон томир патологиялари бўлмаган волонтер-шахслар ташкил этди.

ўКСли беморларни базис даволаш стандарт бўйича антиагрегантлар, антикоагулянтлар, β-адреноблокаторлар, АПФ ингибиторлари, статинлар,

нитратлар, АТ-II рецептор блокаторларини ўз ичига олган. 80-(53.6%) беморларда тромболитик терапия (ТЛТ), амалга оширилди.

Барча беморларда стандарт умумклиник текширувлар ўтказилди: электрокардиография, эхокардиография. Электрокардиограмманинг кунлик мониторинги, шунингдек, қон босими ва ЮКС (юрак қискариш сонини) Nihon монитори, ёрдамида кузатилди (Япония). Шунингдек, қоннинг липид спектри (УХС, ХС ЛПҚЗ, ХС ЛПЖҚЗ, ХС ЛПЮЗ, ТГ); суткалик сийдик таркибидаги катехоламинлар (адреналин, норадреналин, дофамин ва ДОФА); қон зардобидеги КА – МАО дезаминирланиш ферменти фаоллиги; қон зардобидеги оксидант мақом (ЛПО – МДА маҳсулотлари); қон зардобидеги антиоксидант мақом (каталазалар фаоллиги); иммун мақом (II–6, II–10); носпецифик яллиғланиш (юқори сезувчан С-реактив оксил (юс-СРО)); миокарднинг эрта шикастланиш маркери (А плазманинг металлопротеиназаси (РАРР–А)); касалликнинг нохуш башорати маркери (мия натрий-уретик пептид (NT-pro BNP)) аниқланди.

Олинган натижаларга Statistica – 6 амалий дастурини қўллаш орқали статистик ишлов берилди. Алоқа кучларини аниқлашда кўрсаткичлар орасида корреляцион, бир омилли ва кўп омилли дисперсион ҳамда регрессион таҳлиллардан фойдаланилди. Ўртача стандарт арифметик хатолик ҳисобланди, гуруҳлараро фарқларнинг ишончлилиги жуфт ва тоқ фарқлар учун Студент мезонидан фойдаланиб аниқланди. Ўртача арифметик кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар $p < 0,05$ да ишончли деб ҳисобланди. Белгилар ўртасидаги алоқа кучини аниқлашда Ранг даражали корреляция методи қўлланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги Манн–Уитни мезони ёрдамида баҳоланди. Алоқалар кучи корреляция коэффиценти катталиги бўйича баҳоланди ($r=0 - \pm 0,29$ да кучсиз, $r = \pm 0,3 - \pm 0,69$ да урта, $r = \pm 0,7 - \pm 1,0$ да кучли).

Диссертациянинг «**Ўткир коронар синдромли беморларда нейрогуморал омиллар бузилишининг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда ЎКСли беморларда А, НА, ДА ва уларнинг ДОФА ўтмишдоши метаболизмининг бузилиш хусусиятларини ўрганиш натижалари баён этилган.

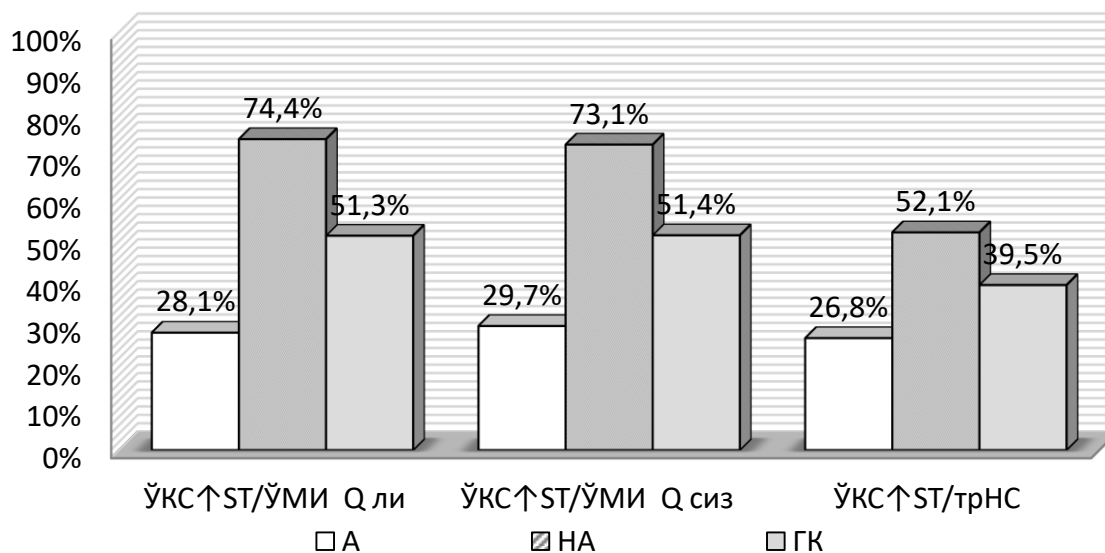
Нейрогуморал кўрсаткичлар даражаси таҳлил қилинганда ЎКСли беморларда уларнинг ишончли ошиши кузатилди. Шунингдек, ЎКСли беморлар қон зардобидеги Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ А даража ўртача $52,0 \pm 0,8$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидагилар кўрсаткичидан 3,6 марта юқори ($p < 0,001$); НА таркиби $160,3 \pm 2,1$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат аҳамиятидан 1,3 марта ошади ($p < 0,05$). Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморлар қонида А даража назорат гуруҳидаги 3,2 мартага нисбатан ишончли юқори бўлиб чиқди ($46,0 \pm 1,7$ пг/мл) ($p < 0,001$). НА даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта ишончли катта бўлди ($149,5 \pm 2,0$ пг/мл) ($p < 0,05$). Аналогик тенденциялар ЎКС \uparrow ST/трНС ли беморларда аҳамиятли бўлди, бироқ нисбатан камроқ: А даража $24,3 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,01$), НА эса $134,5 \pm 2,0$ пг/мл ни ($p > 0,05$) ташкил этди.

Нейрогуморал кўрсаткичларнинг ўзгариб туришини ҳисобга олган ҳолда текширилган беморларда, умуман, медиананинг кичик аҳамиятлари чегарасида

(юқори даража) А, НА ва гиперкатехоламинемиялар (ГК) таркиби бўйича тақсимланиши баҳоланди (1-расм). Қайд этилдики, ЎКСли I, II ва III гуруҳлар беморларининг барчасида мос ҳолда НАнинг юқори даражаси кузатилди – 74,4%, 73,1% ва 52,1%. А таркибининг ошиши медиананинг камроқ аҳамиятли чегараларида (ўртача юқори даража), НА даражасининг ўзгариши эса медиананинг катта аҳамиятли чегараларида қайд этилди (юқори даража). ГК Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ билан ҳамда Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ билан ҳар иккинчи беморда асоцирланган (51,3 ва 51,4% бўйича). ЎКС \uparrow ST/НСли беморларда назорат гуруҳидагилар билан таққосланганда 1,1 марта катталашини билан бирга кузатилди ($p > 0,05$).

ЎКСли беморларда нейрогуморал омиллар (НГО) таққосланганда ЎКСли беморларнинг I, II ва III гуруҳида (Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ, Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ ва ЎКС \uparrow ST/НС) мос ҳолда НАнинг юқори даражаси қайд этилди – 74,4%, 73,1% ва 52,1% (1-расм).

А таркибининг ошиши медиананинг кам аҳамиятли чегарасида (ўртача юқори даража) белгиланди, НА даражасининг ўзгаришлари эса медиананинг катта аҳамиятли чегарасида қайд этилди (юқори даража).



1-расм. Ўткир коронар синдромли беморларда нейрогуморал омиллар кўрсаткичлари частотасини таққослаш.

Ёшга боғлиқ ҳолда КА даражасини таққослаш натижалари шуни кўрсатдики, барча гуруҳлардаги ЎКСли беморларда КА концентрацияси ёш ўтиши билан Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ ва ундан катта ёшли беморлар гуруҳида максимал кўрсаткичлар билан ўсиб боради. ГКнинг нисбатан қуйи ривожланиш хавфи ёш ўтиши билан НСли беморларда, асосан, катта ёшли гуруҳларда кузатилади.

Бинобарин, ЎКСли беморларда, шубҳасиз, гиперкатехоламинемиянинг ёшга боғлиқ ҳолдаги «дарғазаб»лиги аҳамиятга эга бўлади ҳамда ёш ЎКСнинг

ҳар қандай намоён бўлишида ГК синдромининг ривожланиш хавф омили саналади.

ГК частотаси ва/ёки КА секрецияси бузилишининг яққоллиги аҳамиятли миқёсда жинсга боғлиқ бўлади. Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ бемор аёлларда A ($p < 0,001$) ва НА ($p < 0,05$) даражасининг катталариши максимал даражали кўрсаткичларга эга эркакларга нисбатан аҳамиятли кўп кузатилди.

Ушбу тадқиқот давомида ЎКСли беморларда сийдик билан А ва НАнинг суткалик экскрецияси хусусиятлари ўрганилди.

ЎКСли беморларда суткалик экскреция А ва НА сийдик билан қиёсий баҳоланганда ишончли ошганлигини кўрсатди. Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморларда $A_{\text{эркин}}$, $A_{\text{кон.}}$ ва $A_{\text{якун.}}$ мос ҳолда қуйидагиларни ташкил этди: $14,9 \pm 0,2$ мкг/сут., $18,7 \pm 0,1$ мкг/сут., $33,6 \pm 0,6$ мкг/мл ($p < 0,001$), бу назоратдан 3,7 марта, 4,8 марта ва 4,3 марта юқори. Суткалик сийдикда НА экскрецияси қуйидагича бўлди: $НА_{\text{эркин}} - 33,4 \pm 0,4$ мкг/сут., $НА_{\text{якун.}} - 35,3 \pm 0,4$ мкг/сут., $НА_{\text{умум.}} - 68,8 \pm 0,7$ мкг/сут., бу назоратдагидан мос ҳолда 4,3 марта; 4,5 марта ва 4,4 марта юқори.

Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ ЎКС беморлар (II гуруҳ)дан олинган таҳлил натижалари аналогик, бироқ КА ошиш тенденциясининг яққоллиги камроқ бўлган экскрецияни кўрсатди. Шунингдек, А нинг суткалик экскрецияси ҳам ошган: $A_{\text{эркин}} - 9,0 \pm 0,04$ мкг/сут., $A_{\text{кон.}} - 15,2 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{умум.}} - 24,2 \pm 0,1$ мкг/сут., бу назорат кўрсаткичларига нисбатан 2,3 марта; 3,9 марта; 3,1 марта ($p < 0,001$) юқори. НА кўрсаткичлари ҳам $23,4 \pm 0,1$ мкг/сут.; $25,6 \pm 0,1$ мкг/сут.; $49,0 \pm 0,1$ мкг/сут. ни ташкил этиб ошган, бу назорат кўрсаткичларига нисбатан 3,0 марта; 3,2 марта ва 3,1 марта юқори. ЎКС \uparrow ST/НС бўлган беморларда КАнинг суткалик экскрецияси барча фракцияларда нисбатан жуда кам кўрсаткичлар билан характерланди – $A_{\text{эркин}} - 8,8 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{кон.}} - 8,9 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{умум.}} - 17,7 \pm 0,05$ мкг/сут., бу назорат кўрсаткичларига нисбатан мос ҳолда 2,3 марта, 1,6 марта, 2,4 марта юқори ($p < 0,001$). НАга нисбатан қуйидаги даражалар қайд этилди: $НА_{\text{эркин}} - 20,9 \pm 0,1$ мкг/сут., $НА_{\text{кон.}} - 20,0 \pm 0,01$ мкг/сут., $НА_{\text{умум.}} - 40,9 \pm 0,1$ мкг/сут., бу назорат кўрсаткичларидан мос ҳолда 2,7; 2,5; 2,6 марта юқори.

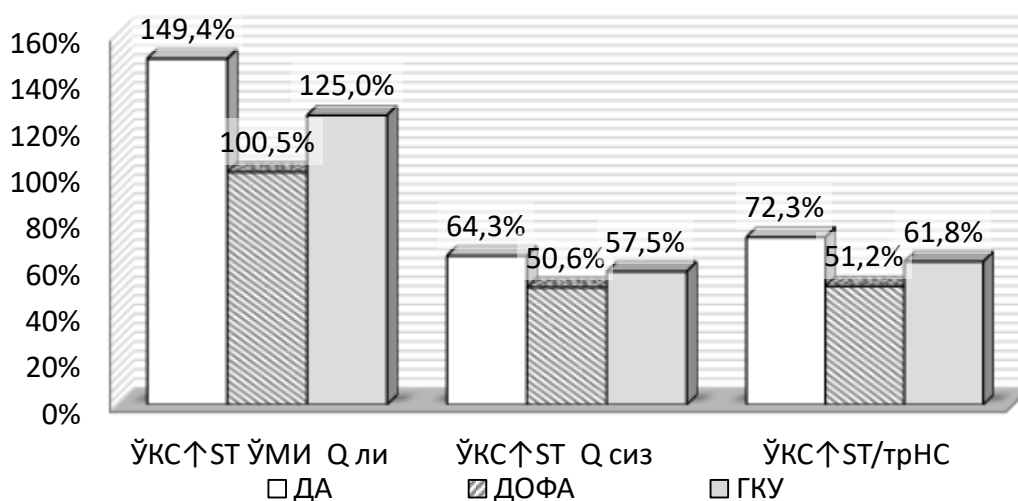
Бинобарин, ҳар учала гуруҳдаги ЎКСли беморларга катехоламинлар алмашувининг яққол бузилишлари хос бўлди. Шу билан бирга Q ли \uparrow ST/ЎМИ ЎКС ва Q сиз \uparrow ST/ЎМИ ЎКС беморлар қонида А ва НАнинг уларнинг суткалик экскрецияси ассоциирланувчи жуда юқори даражаси қайд этилди.

ЎКСли беморларда КАнинг метаболик ўтмишдошлари суткалик экскрециясини баҳолаш натижаларига кўра барча гуруҳлардаги беморларда ДА ва ДОФА даражаси назорат кўрсаткичларидан ошди ($p < 0,001$) ва Q ли \uparrow ST/ЎМИ ЎКС гуруҳида ушбу кўрсаткич максимал кўтарилди ($p < 0,001$). Q сиз \uparrow ST/ЎМИ ЎКС ($p < 0,001$) ва \uparrow ST/трНС ЎКС ($p < 0,05$) беморларда КА ўтмишдошининг суткалик экскрецияси нисбатан камроқ даражада ошиши қайд этилди.

Бинобарин, ДА ва ДОФА кўрсаткичлари қиёсий баҳоланганда ушбу кўрсаткичларнинг патогенлиги Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ ва Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ бўлган беморларда потенциал юқори даражани кўрсатди.

ЎКСли беморларда ёшга боғлиқ ҳолда ДА ва ДОФА кўрсаткичларининг таҳлили натижаларига кўра ёш ортиб бориши билан Q билан \uparrow ST/ЎМИ ЎКС, Q сиз \uparrow ST/ЎМИ ва ЎКС \uparrow ST/трНСли беморларда КАнинг метаболик ўтмишдошлари таркиби ортиб боришга мойил бўлди, бироқ ишончли аҳамиятларгача етиб бормади. Умуман олганда, ЎКСли беморларда ДОФА ва гипердофанемия диагностик аҳамиятли патогенликка эга бўлади (бу ерда Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ жуда юқори даражада, Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ эса – бирмунча камроқ аҳамиятли даражада ва ЎКС \uparrow ST/НС – жуда кам даражада намоён бўлади) ҳамда бундай тенденция катта ёшли беморлар гуруҳига хослиги билан характерланади.

Тадқиқот давомида, гуруҳларда (Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ, Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ, ЎКС \uparrow ST/НС), суткалик сийдикда КАнинг ўтмишдошлари ДА, ДОФА ва ГКУ курсаткичларини қиёслаганда, ДА, ДОФА ва ГКУ курсаткичлари Q ли ЎКС \uparrow ST/ЎМИ гуруҳ беморларда, II ва III гуруҳдаги беморларга нисбатан ишончли юқорилиги курсатилди ($p < 0,001$), юқоридаги кўрсаткичларининг нисбатан камроқ даражада ошиши қайт этилди (2-расм).



2-расм. ЎКСли беморлар суткалик сийдикда КА ўтмишдошларининг (ДА, ДОФА, ГКУ) ортиб бориш катталиклари.

ЎКСли беморлар суткалик сийдигида жинсга боғлиқ ҳолда ДА ва ДОФА кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш шуни кўрсатдики, аёлларда уларнинг ошиши эркакларга нисбатан сезиларли равишда кўп қайд этилди. Бундай тенденция ЎКСли беморларда ДОФА билан таққосланганда ДА даражаларда ҳамда Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИли беморлар гуруҳида бирмунча яққол шаклда тасдиқланади ($p < 0,001$). Айтиш жоизки, ЎКСли ҳар учала гуруҳ беморларида ҳам ДА ва ДОФАнинг суткалик экскрецияси даражаси назорат гуруҳи билан таққосланганда аҳамиятли юқорилиги аниқланди ($p < 0,001$). Бу САТ фаоллашуви шароитида ДОФАни ДАга айлантирувчи ДОФА-декарбоксилазлар ферменти фаоллигининг пасайиши билан боғлиқ.

КА-моноаминоксидазлар дезаминирланишининг муҳим ферменти ҳамда липидларнинг перекис оксидланиш жараёнларини ўрганиш шуни кўрсатдики, ЎКС билан текширилган барча беморларда МАОнинг маълум бир куйи даражаси ва МДАнинг аҳамиятли юқори кўрсаткичлари мавжуд. Бунда Q билан ЎКС↑ST/ЎМИ беморларда МАО даражаси ўртача $0,02 \pm 0,0004$ бир/экст. ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичларидан 20 марта кам ($p < 0,001$). Шунингдек, МАО фаоллигининг куйи кўрсаткичлари Q сиз ЎКС↑ST/ЎМИ беморларда ($0,03 \pm 0,0002$ бир/экст.) ($p < 0,001$) ва ЎКС↑ST/НСда ҳам ($0,04 \pm 0,0004$ бир/экст.) ($p < 0,001$) қайд этилди.

ЎКСли беморларда МДА кўрсаткичлари қиёсий ўрганилганда қон зардобида ЛПО (МДА) маҳсулотларининг юқори кўрсаткичлари кўзга ташланди. Бу ҳодисалар жуда катта эҳтимол билан организмда ЛПО жараёнларининг кучайиши ва ЮҚТК/ЮИК хавфи бўлган беморларда эркин радикаллар миқдорининг ошиши кабиларни аниқловчи омиллар билан боғлиқ.

Бундан ташқари Q билан ЎКС↑ST/ЎМИ беморларда МДАнинг ўртача аҳамияти $9,5 \pm 0,1$ нмоль/л ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичидан 3,1 марта ортиқ ($p < 0,001$); Q сиз ЎКС ↑ST/ЎМИ беморлар гуруҳида МДА $6,3 \pm 0,3$ нмоль/л ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичидан 2,0 марта кўп ($p < 0,01$); ЎКС ↑ST/НС беморларда МДА даражаси кўтарилган ва $6,0 \pm 0,02$ нмоль/л ни ташкил этган, бу назорат кўрсаткичидан 1,9 марта юқори ($p < 0,001$). Умуман олганда, МДА даражаси Q сиз ЎКС ↑ST/ЎМИ (1,5 марта; $p < 0,001$) ва ЎКС ↑ST/трНС (1,6 марта; $p < 0,001$)ли беморлар кўрсаткичлари билан таққосланганда Q билан ЎКС ↑ST/ЎМИ беморларда баланд.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар организмда нейрогуморал кўрсаткичлар (А, НА, ДА, ДОФА), ЛПО (МДА) маҳсулотлари таркибида МАО фаоллиги билан тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқликда деб тахмин қилиш имконини беради. МДА ва МАО кўрсаткичлари ўртасида тесқари боғлиқлик мавжуд, яъни ЛПО жараёнларининг кучайиши оқибатида (МДА даражасига нисбатан) МАО ферментининг каталитик фаоллиги пасайиши кузатилади. ЛПО ва МДА маҳсулотларининг таркиби таққосланганда ЛПОнинг параллел равишда ошиб бориши билан МАО даражаси камайиб бориши аниқланди. Бу ЎКСли беморларда патологик силжишларнинг чуқурлашиш жараёнлари юз бераётганлигини тахмин қилишга асос бўла олади. Ушбу ҳолатда тахмин қилиш мумкинки, ЛПО маҳсулотларининг ортиқча тўпланиши МАО фаоллигининг камайишини рағбатлантирувчи омил саналади.

Q билан ЎКС↑ST/ЎМИ беморлар қонида ёшни ҳисобга олган ҳолда олиб борилган МАО ўзгаришлари динамикаси таҳлили шуни кўрсатдики, ёш МАО даражасига таъсир кўрсатмайди ва ушбу нейрогуморал кўрсаткич барча ёш гуруҳларида ўртача аҳамиятда $0,02 \pm 0,001$ бир/экст дан ортиқ эмас. Худди шундай қонуният I, II ва III гуруҳ беморлари қон зардобидаги МДА кўрсаткичлари ўрганилганда ҳам кўзга ташланди.

Диссертациянинг «Ўткир коронар синдромли беморларда яллиғланишнинг носпецифик маркерлари ва хавфнинг янги омилларини тадқиқ этиш» деб номланган тўртинчи бобида ЎКСли беморларда

яллиғланишнинг айрим носпецифик кўрсаткичлари (IL-6, IL-10 цитокинлар, α - \dot{Y} HO, юс-CPO), миокарднинг эрта шикастланиш маркерлари – протеин-плазма А (РАРР-А) ҳамда нохуш натижа маркерлари – мия натрий-уретик пептид (NT-proBNP) кўрсаткичлари ўрганилган.

Носпецифик яллиғланишни баҳолаш натижаларига кўра IL-6 ва IL-10 нинг кўтарилган таркиби \dot{Y} КСли барча беморлар гуруҳида аниқланди, унинг максимал даражаси Q билан \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ беморларда назоратга нисбатан 22,0 ва 1,2 марта юқори бўлди (IL-6 $184,3 \pm 8,1$ пг/мл; $p < 0,001$); (IL-10 – $10,0 \pm 0,4$ пг/мл; $p < 0,05$).

\dot{Y} КСли беморларда носпецифик яллиғланиш кўрсаткичлари таққосланганда ёш ва гиперцитокинемия ўртасида боғлиқлик мавжудлиги тасдиқланди – IL-6 нинг 3,4 марта ва IL-10 нинг 1,8 марта ошиши кузатилди ($p < 0,001$). Цитокинлар даражасидаги ($p < 0,001$) гендер фарқлар ўрганилганда уларнинг барча гуруҳлардаги аёлларда ишончли ошиши (3,4; 1,9; 1,8 марта, $p < 0,001$), Q билан \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ беморларда максимал ошиши (IL-6 – $172,0 \pm 9,0$ пг/мл, $p > 0,001$; IL-10 – $9,4 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,05$) қайд этилди.

\dot{Y} КСли беморларда ўтказилган клиник-лаборатор тестлар орасида ўткир фазада реактантлар сифатида α -усма некроз омили (α - \dot{Y} HO) ва юқори сезувчан С-реактив оқсил (юс-CPO) нинг диагностик имкониятларини аниқлаш жуда катта ўрин эгаллайди.

α - \dot{Y} HO ва юс-CPO даражасини қиёсий баҳолаш шуни кўрсатдики, Q билан \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ беморларда – α - \dot{Y} HO максимал 15,4 марта ($p < 0,001$), юс-CPO максимал 6,1 марта ошди. Бундай тенденция Q сиз \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ беморлар гуруҳида ФНО- α 4,1 марта ($p < 0,001$), юс-CPO – 4,4 марта ($p < 0,001$) ошиши сақланиб қолди, бирмунча камроқ аҳамиятли ошишлар \dot{Y} КС \uparrow ST/трНС беморларда кузатилди: \dot{Y} КС \uparrow ST/НС α - \dot{Y} HO – 2,7 марта ($p < 0,001$), юс-CPO – 4,0 марта ($p < 0,001$).

\dot{Y} КСли беморларда α - \dot{Y} HO ва юс-CPO кўрсаткичлари ўзгаришларининг ёшга боғлиқ хусусиятлари катта ёшли беморлар гуруҳларида ($p < 0,01$), шунингдек, \dot{Y} КСдан азият чекаётган бемор аёллар орасида уларнинг гендер фарқлари максимал ошиши қайд этилди ($p < 0,05$).

Биобарин, носпецифик яллиғланишнинг асосий кўрсаткичлари билан рационал специфик хусусиятларга эга ва популяцион материалда кўшимча тадқиқотлар талаб этувчи Q билан \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ, Q сиз \dot{Y} КС \uparrow ST/ \dot{Y} МИ, \dot{Y} КС \uparrow ST/НС комбинациялари ассоциацияси тасдиқланган.

Қатор тадқиқотлар натижаларига кўра гипер-РАРРА ҳолати (>10 ммЕ/л) яллиғланишнинг сезувчан маркери ва АСП шикастланиш ҳисобланади, бу \dot{Y} КСнинг сабаби бўлиши мумкин, шунинг учун ушбу кўрсаткич даражаларини аниқлашдан ўткир коронар ходисаларни ташхислашда фойдаланиш мумкин. Бироқ бугунги кунга қадар ушбу омил ва унинг катехоламинлар бузилиши билан ўзаро алоқаси, \dot{Y} КС ва/ёки кардиоваскуляр континум ривожланишида яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари роли охиригача ўрганилмаган. Юқорида кўрсатиб ўтилганлар \dot{Y} КС ривожланишида кўшимча предиктор

омилларни аниқлашни амалга оширишда ушбу тадқиқотнинг муҳим аҳамият касб этишини кўрсатади.

ЎКСли беморларда РАРР-А таркибини баҳолаш натижаларига кўра Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморлар гуруҳида назорат кўрсаткичларига нисбатан 49,0 марта юқорилигини кўрсатди ($p < 0,001$). Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморлар гуруҳида ҳам РАРР-А назоратга нисбатан 25,0 марта аҳамиятли юқори ($p < 0,001$), ЎКС \uparrow ST/НС беморлар гуруҳида эса – 9,5 марта ($p < 0,001$) юқори бўлди.

РАРР-Анинг ёшга боғлиқ ўзгаришлари хусусияти шуни кўрсатдики, РАРР-А концентрацияси унинг жадал ошиши томонга яққол ўзгаришлари фониди ЎКС ривожланишининг етарлича кучли омили ҳисобланади. Шу билан бирга бундай тенденция, гарчи бир хил даражада бўлмаса-да, ЎКСли барча гуруҳ беморларида кузатилади. Бундан ташқари РАРР-А даражаси Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморлар қонида ёш ўтиши билан ўртача $2,7 \pm 1,6$ мкг/мл (30–39 ёш)дан $8,8 \pm 0,9$ мкг/мл (>70 ёш)гача, яъни 4 марта ортиб боради ($p < 0,001$). Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморларнинг >70 ёш гуруҳида $1,3 \pm 0,7$ мкг/мл дан (30–39 ёш) $3,1 \pm 0,4$ мкг/мл гача, яъни 2,4 марта ($p < 0,001$) ошиб борди. Назорат кўрсаткичларидан эса РАРР-А даражаси ёш ўтиши билан камроқ даражадаги яққолликда аниқланди: 30–39 ёшда – $0,02 \pm 0,002$ мкг/мл ва >70 ёшда – $2,4 \pm 0,1$ мкг/мл, яъни ёш ўтиши билан РАРР-А даражаси 12,0 марта ортди ($p < 0,001$).

Жинсга боғлиқ ҳолда, умуман олганда, РАРР-А кўрсаткичлари ЎКСли эркак ва аёллар гуруҳи қонида яққол ошиши билан характерланди. Шу билан бирга Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ, Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ, ЎКС \uparrow ST/трНС беморлар гуруҳидаги аёлларда РАРР-Анинг ишончли жуда юқори даражаси қайд этилди ($p < 0,001$).

Ўткир коронар синдромнинг юқори частотаси ушбу касаллик шаклланишида турли омилларнинг патогенетик ва прогностик роли етарлича ўрганилмаганлигидан далолат беради. ЎКС патогенезидаги муҳим омиллар орасида ўткир коронар ҳодисаларнинг аниқ белгилари пайдо бўлишидан олдинроқ даражаларининг ошиши билан пайдо бўлувчи мия натрий-уретик пептид (NT-proBNP) муҳим аҳамият касб этади.

Олиб борилган ушбу тадқиқот натижаларига таяниб айтиш мумкинки, ЎКС бошланишидаёқ NT-proBNP роли маълум даражада ўзининг статистик ишончли тасдиғини топади. Бундан ташқари Q билан ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморларда NT-proBNPнинг ўртача кўрсаткичи $87,0 \pm 3,1$ пг/мл ни ташкил этди, бу назорат кўрсаткичларидан 5,6 марта юқори ($p < 0,001$). Q сиз ЎКС \uparrow ST/ЎМИ беморларда ҳам NT-proBNPнинг ўртача таркиби ($55,0 \pm 2,8$ пг/мл) назорат кўрсаткичларига нисбатан 3,5 марта юқори бўлди ($p < 0,001$). Шунингдек, ЎКС \uparrow ST/трНС беморлар гуруҳида ҳам NT-proBNPнинг ўртача аҳамиятли таркиби $30,6 \pm 1,6$ пг/мл ни ташкил этиб, аниқ ошиб бориши кузатилди ва назорат кўрсаткичларига нисбатан 2,0 марта юқори бўлди ($p < 0,01$).

Беморларда NT-proBNP кўрсаткичларида жинсга боғлиқ ҳолда айрим қонуниятлар белгиланди. ЎКСли бемор эркакларда ҳам, аёлларда ҳам NT-proBNPнинг диагностик аҳамиятли тахмини тасдиқланди. ЎКСли барча гуруҳ

беморлари орасида NT-proBNP даражасининг энг кучли ошиши эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ кузатилди ($p<0,01$).

ЎКСли беморларнинг барча кичик гуруҳчаларида NT-proBNP таркиби ёшга боғлиқ ҳолда 1,4 мартадан 4,4 мартагача ошиб борди ($p<0,001$).

Шундай қилиб, айтиш мумкинки, ЎКС шаклланиши ва NT-proBNP даражалари орасида кучли корреляцион алоқа мавжуд ($p=0,76$). NT-proBNP ЎКСнинг барча клиник шакллари ривожланишида муҳим патогенетик бўғин ҳисобланади.

Касалликнинг биринчи суткасида чап қоринча фракцияси отилиши камайишига боғлиқ ҳолда NT-proBNP кўрсаткичларининг статистик ишончли катталиги аниқланган (1-жадвал).

1-жадвал

Касалликнинг биринчи суткасида юрак етишмовчилиги чап қоринчанинг турли фракция отилиши (ФО) бўлган ЎКСли беморларда салбий натижалли предикторлар кўрсаткичлари ($M\pm m$)

	ЮЕсФО >50 (n=27)	ЮЕоФО 40-49 (n=19)	ЮЕпФО <40 (n=12)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
NT-proBNP	76,7±0,9	98,1±0,9	103,9±0,6	<0,001	<0,001	<0,001

Шундай қилиб, ЎКСли беморларда ЮЕ ташхислашда ЧҚ турли фракция отилиши (ФО), NT-proBNP кўрсаткичлари диагностик ва прогностик аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «Катехоламинлар ва нейрогуморал тизим бошқа кўрсаткичларининг ўзаро алоқаси хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ўткир коронар синдромни эрта ташхислаш ва янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобида КА ўзаро корреляцион алоқасининг бошқа нейрогуморал омиллар (НГО), липид алмашинувининг бузилиш хусусиятлари ва уларнинг соғлом ҳамда ЎКСли беморларда НГО билан ўзаро алоқаси натижалари тақдим этилган. Белгиландики, А ва НА даражалари МДА ($r=0,97$; $p<0,01$; $r=0,94$, $p<0,01$) ва MAO ($r=-0,68$; $p<0,01$; $r=-0,72$; $p<0,01$) даражасидан тўғридан-тўғри корреляцион алоқадорликда бўлади. Соғлом шахсларда ҳам, ЎКСли беморларда ҳам А ва НАнинг цитокинлар IL-6 ($r=0,90$, $p<0,01$; $r=0,88$; $p<0,01$), IL-10 ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,96$; $p<0,01$), α -ЎНО ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,94$; $p<0,01$) билан юқори ижобий корреляцион алоқаси аниқланди. Соғлом шахслар ва ЎКСли беморларда А ва НА даражаси α -ЎНО ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,94$; $p<0,01$) ва юс-СРО ($r=0,94$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$) кўрсаткичлари билан юқори куч таъсири остида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқликда бўлди. ЎКСли беморларда PAPP-A ($r=0,98$, $p<0,01$; $r=0,93$; $p<0,01$) ва NT-proBNP ($r=0,93$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$)нинг текширилган даражасига боғлиқ ҳолда алоқанинг тетраорик коэффициенти даражасида А ва НА таққосланганда текшириладиган соғлом ва бемор шахслар гуруҳлари орасида ишончли фарқ мавжудлиги аниқланди. Бундан ташқари чизикли-рангли таҳлил натижаларига кўра PAPP-A ($r=0,98$, $p<0,01$; $r=0,93$; $p<0,01$) ва NT-proBNP

($r=0,93$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$) билан А ҳамда НА ўртасида тўғри юқори ижобий алоқа мавжудлиги белгиланди.

Олиб борилган ушбу тадқиқотдан олинган натижаларга кўра шу нарса аниқландики, ЎКСли барча гуруҳ беморлари учун липид фракциялари юқори даражаси характерли (Q билан ЎКС ↑ST/ЎМИ беморлар гуруҳида энг юқори даража, $p<0,01$; Q сиз ЎКС ↑ST/ЎМИ беморлар гуруҳида юқори даража, $p<0,01$; ЎКС↑ST/трНС беморлар гуруҳида аҳамиятсиз юқори даража, $p<0,05$). А ва НА даражаси умумий холестерин (УХС) ($r=+0,70$ ва $r=+0,75$, $p<0,01$), триглецирид ТГ ($r=+0,98$ ва $r=+0,96$, $p<0,01$), холестерин липопротеидлар қуйи зичлиги (ХС ЛПҚЗ), Q билан ЎКС ↑ST/ЎМИ ($r=+0,96$ ва $r=+0,92$, $p<0,01$), холестерин липопротеидлар жуда қуйи зичлиги (ХС ЛПЖҚЗ), ($r=+0,82$ ва $r=+0,82$, $p<0,01$) ва ИА ($r=+0,98$ ва $r=+0,96$, $p<0,01$)дан ижобий корреляцион боғлиқликда бўлди. КА ва холестерин липопротеидлар юқори зичлиги (ХС ЛПЮЗ), ($r=-0,95$ $r=-0,96$, $p<0,01$) кўрсаткичлари орасида тескари боғлиқ алоқа аниқланди.

Умуман, тасдиқлаш мумкинки, НГОнинг келтирилган барча омиллари даражаси, носпецифик яллиғланиш ва юрак-қон томир хавф маркерлари, шунингдек, липид омиллар Q билан ЎКС↑ST/ЎМИ беморларда КА даражасига тўғридан-тўғри юқори корреляцион боғлиқликда бўлади (2-жадвал). Ушбу тадқиқот давомида КА даражаси Q сиз ЎКС ↑ST/ЎМИ ва ЎКС↑ST/трНСли беморларда бошқа кўрсаткичлар билан ўртача ва кучсиз кучда тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқликда бўлди.

Ушбу маълумотлар Q билан ↑ST/ЎМИ ЎКС, Q сиз ↑ST/ЎМИ ЎКС ва ↑ST/трНС ЎКС бўлган беморларда касаллик хавфини стратификациялаш мақсадида кенг фойдаланиш учун тавсия этилиши мумкин.

2-жадвал

ЎКСли беморларда нейрогуморал кўрсаткичлар билан КАнинг ўзаро корреляцион алоқасини яқуний баҳолаш

Кўрсаткичлар	Q билан ↑ST/ ЎКС (n=67)				Q сиз ↑ST/ОИМ ЎКС (n=25)				↑ST/трНС ЎКС (n=57)				Назорат (n=20)			
	А		НА		А		НА		А		НА		А		НА	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p	R	p	r	p
МАО, ед/экст.	-0,68	<0,01	-0,72	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,52	НД	-0,58	0,01
МДА, нмоль/л	0,97	<0,01	0,94	<0,01	0,88	<0,01	0,91	<0,05	0,88	<0,01	0,91	<0,05	0,59	<0,01	0,71	0,01
а-ЎНО, пг/мл	0,96	<0,01	0,94	<0,01	0,88	<0,01	0,89	<0,01	0,93	<0,01	0,95	<0,01	0,85	<0,01	0,86	0,01
Юс-СРО, мг/мл	0,94	<0,01	0,90	<0,01	0,46	<0,01	0,40	<0,05	0,70	<0,01	0,66	<0,05	0,81	<0,01	0,77	0,01
IL-6, пг/мл	0,90	<0,01	0,88	<0,01	0,93	<0,01	0,93	<0,01	0,97	<0,01	0,97	<0,01	0,87	НД	0,82	<0,01
IL-10, пг/мл	0,96	<0,01	0,96	<0,01	0,90	<0,01	0,90	<0,01	0,93	<0,01	0,94	<0,05	0,84	<0,01	0,84	<0,01
РАРР-А, мкг/мл	0,98	<0,01	0,93	<0,01	0,85	<0,01	0,85	<0,01	0,82	<0,01	0,78	<0,01	0,65	<0,01	0,78	<0,01
NT-proBNP,	0,93	<0,01	0,90	<0,01	0,84	<0,01	0,90	<0,05	0,89	<0,01	0,72	<0,05	0,72	<0,01	0,82	<0,01

пг/мл																
УХС, ммоль/л	0,98	<0,01	0,96	<0,01	0,72	<0,01	0,70	<0,01	0,66	<0,01	0,63	<0,01	0,70	<0,01	0,75	<0,01
ХС ЛПНОЗ, ммоль/л	-0,95	-	-0,96	<0,01	-0,73	<0,01	-0,68	<0,05	-0,71	<0,01	-0,64	<0,01	-0,66	<0,01	-0,63	<0,01
ТГ, ммоль/л	0,98	<0,01	0,95	<0,01	0,39	<0,05	0,56	<0,01	0,48	<0,01	0,39	<0,05	0,03	НД	0,04	НД
ХС ЛПҚЗ, ммоль/л	0,96	<0,01	0,92	<0,01	0,92	<0,01	0,94	<0,01	0,80	<0,01	0,78	<0,01	0,52	<0,05	0,45	<0,01
ХС ЛПДЖКЗм моль/л	0,82	<0,01	0,82	<0,01	0,86	<0,01	0,83	<0,01	0,57	<0,01	0,51	<0,01	0,60	<0,01	0,63	<0,01
ИА, ед	0,98	<0,01	0,96	<0,01	0,70	<0,01	0,75	<0,01	0,82	<0,01	0,85	<0,01	0,61	<0,01	0,62	<0,01

ХУЛОСА

1. ЎКС ривожланишининг патогенетик омилларини комплекс ўрганиш орқали нейрогуморал бузилишлар спектри хусусиятлари – катехоламинлар метаболизми, уларнинг дезаминирланиш ферменти, яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари, липид ва юрак-қон томир бузилишлари хавфи маркерлари аниқланди.

2. ЎКСда қонда КА биосинтези, айниқса, сийдик билан уларнинг суткалик экскрецияси ортганда (гиперкатехоламинурия синдроми) А ва НА (гиперкатехоламинемия синдроми)нинг аҳамиятли кучайишига боғлиқ ҳолда САТ фаоллашуви содир бўлиши исботланди.

3. КА дезаминирланиши – моноаминооксидазлар асосий ферменти фаоллигининг пасайиши организмда ЛПО жараёнларининг кучайиши билан боғлиқ ҳолда кечиши аниқланди. Бу МАО фаоллиги каталитик хоссаларининг сифатли қайтарилувчан ўзгаришларини чақиради.

4. Металлопротеиназ ва натрий-уретик пептиднинг кўтарилган даражаси билан ассоциирланувчи яллиғланишнинг бирламчи медиаторлари ва миокарднинг эрта шикастланиш маркерлари бўлган ЎКСли беморларда КАнинг ижобий корреляцион алоқаси мавжудлиги белгиланди.

5. ЎКСли беморларда нейрогуморал омиллар бузилишидаги ўзаро алоқаларда ёшга боғлиқ ва гендер «дарғазаблик» бўлиши шубҳасизлиги кўрсатилди. ЎКСнинг ҳар қандай пайдо бўлишларида ёшга боғлиқ нейрогуморал бузилишлар, айниқса, Q билан ↑ST/ЎМИ бўлган ЎКСли беморларда «каскад» хавфи ривожланишининг омили ҳисобланади. Бундай қонуниятларнинг бирмунча яққол даражадаги кўриниши эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ қайд этилди.

6. ЎКСли беморларда қуйидаги ўзаро боғлиқ ҳолатларга «гиперкатехоламинемия синдроми» хавфининг етакчи омиллари сифатида қараш мумкинлиги исботланди: А, НА, ДА, ДОФА даражаларининг аҳамиятли ошиши, МАО дезаминирланиш ферменти даражасининг пасайиши, МДА даражасининг ошиши, липидлар пероксидацияси жараёнининг кучайиши,

цитокинлар (IL–6, IL–10), α -ЎНО, юс-СРО даражасининг ошиши, металлопротеиназалар ва натрий-уретик пептид, шунингдек, атероген дислипидемиянинг ортиши.

7. ЮЕ ташхислашда, ЧҚ турли фракция отилиши ва ЎКС асоратлари ривожланишида натрий-уретик пептид кўрсаткичлари диагностик ва прогностик аҳамиятга эгаллиги исботланди.

8. Ишлаб чиқилган тенденциялар асосида ЎКСни эрта аниқлаш, ўрганиш, ривожланишининг янги омилларини аниқлаш – ушбу патологиянинг олдини олиш дастури ҳамда даволаш-ташхислаш ёндашувларини ташкиллаштириш, асосийси, ЎКСни даволашдан кардиоваскуляр хавфни фаол бошқаришга ўтишнинг самарали йўли ҳисобланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШАМСИДДИНОВА АЛЬФИЯ САЙФИДДИНОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАТЕХОЛАМИНОВ
И ПЕРВИЧНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 2017.2.PhD/Tib200.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Хужамбердиев Мамазоир Ахмедович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Алимов Дониер Анварович,**
доктор медицинских наук

Расулова Зулфия Дадаевна,
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2018.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. (Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (+99871) 234–16–67, e-mail:info@cardiocenter.ru/)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (+99871) 234–16–67).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки ___ от _____ 2019 года).

Р.Д. Курбанов,
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор, академик

Г.У. Муллабаева,
учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д. м. н.

А.Б.Шек,
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, д. м. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смертности и инвалидности во всем мире, среди них ведущее место занимает острый коронарный синдром (ОКС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно среди причин смерти ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет ведущее место как фактор смертности 17,7 млн. человек, что составляет 31,1% в структуре общей смертности»¹. Привлекает к себе особое внимание, что в мировом масштабе ССЗ, в частности ОКС, широко распространяется среди трудоспособного населения.

В настоящее время во всем мире проводится ряд исследований по раннему выявлению больных ОКС, предупреждению развития у них сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В этом плане важное значение имеет ранняя оценка развития острой и хронической сердечной недостаточности, внезапной смерти и усовершенствование методов профилактики, а также предупреждение снижения качества жизни. В связи с этим при формировании и развитии ОКС, оценить особенности взаимосвязи нарушения метаболизма КА, первичных медиаторов воспаления, раннего предиктора повреждения миокарда протеина-А плазмы (PAPP-A) и предиктора неблагоприятного прогноза натрий-уретического пептида NT-pro BNP у больных ОКС, разработка методов определения и повышения чувствительности прогноза развития и клинического течения ОКС, одна из актуальных проблем перед специалистами этой области.

В настоящее время одной из приоритетных задач отечественного здравоохранения является осуществление масштабных мероприятий по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению высокотехнологичной специализированной медицинской помощи. Решение данной проблемы тесно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, направленными на «снижение уровня заболеваемости и смертности среди населения»². Реализация данных задач, в том числе улучшение медицинской помощи больным ОКС путём оптимизации тактики диагностики и разработки комплекса мероприятий по профилактике заболеваний и реабилитации, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, утверждённых Постановлением Президента Республики Узбекистан за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в

¹ World Health Statistics. World Health Organization. 2018.

² Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» за № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года.

соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы произошла переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза и коронарной болезни сердца. Установлено, что воспаление – важнейший признак развития атеросклероза, которое может определять его прогрессирование и приводить к сосудистой дисфункции и разрыву бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ОКС (Алекперов Э.З. и соавт., 2010; Centurion O.A., 2016). Установлено, что влияние гиперпродукции провоспалительных цитокинов на прогрессирование ОКС реализуется путем прямого повреждающего действия, оказываемого прежде всего фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинами (ИЛ)-1, -6 на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, модулирования активности нейрогуморальных систем (в частности, САС и РААС), продукции оксида азота (NO) и других факторов метаболизма (Шилов А.М., 2011; Garsua-Salas J.M. et al., 2014). Показано, что цитокины воспаления, так же как и интерфероны (ИФН), стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путём стимуляции индуцированной синтазы-*iNOS*. Цитокининдуцированная форма NO способна оказывать прямое токсическое действие на миокардиоциты, активизирует процессы интерстициального роста и фиброза, потенцирует отрицательное инотропное действие ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , способствует развитию геометрического ремоделирования сердца (Шрейдер Е.В. и соавт., 2008). Вместе с тем анализ данных литературы свидетельствует о том, что молекулярные патогенетические механизмы, лежащие в основе цитокиндуцированных нарушений при ОКС, не вполне ясны.

Сведения о влиянии КА на развитие клеточного или гуморального иммунного ответа немногочисленны. По ним можно предположить, что в результате развития ответной реакции на стресс подавляются процессы иммуновоспалительных реакций. До настоящего времени, как показывает анализ современных исследований (Руда М.Я., 2011; Kim S.W., et al., 2018); клинико-диагностические особенности, взаимосвязь нарушений метаболизма КА и первичных медиаторов воспаления и лечебно-реабилитационные аспекты повышения эффективности медикаментозного лечения ОКС изучены недостаточно.

Однако анализ данных литературы показывает, что в нашей республике сохраняется актуальной проблема определения прогностических предикторов ОКС, оценки их чувствительности и специфичности, созданы собственные схемы риск-стратификации больных ОКС, алгоритмы и программа оптимизации и лечения больных ОКС. Следовательно, работа, ориентированная на решение этих вопросов, представляется актуальной проблемой и является одной из важных предпосылок к проведению нашего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме «Нарушения метаболизма

катехоламинов, липидов и функции аминоксидаз при заболеваниях сердечно-сосудистой системы» (2014–2017) №01910010331.

Целью исследования явилась оптимизация ранней диагностики и прогноза течения острого коронарного синдрома на основании определения функционального состояния симпато-адреналовой системы, особенностей активности первичных медиаторов воспаления у больных с острым коронарным синдромом.

Задачи исследования:

оценка содержания катехоламинов – адреналина, норадреналина, дофамина и нарушения свойств суточной экскреции в моче ДОФА – предшественника КА у больных с ОКС;

определение и сравнительная оценка особенностей изменения основного фермента метаболизма КА – моноаминоксидазы (МАО) в сыворотке крови больных с ОКС;

определение и сравнительная оценка содержания медиаторов воспаления IL-6, ФНО- α , противовоспалительного интерлейкина IL-10, неспецифического маркера воспаления (вч) – С-реактивного белка в сыворотке крови больных с ОКС;

определение и оценка раннего предиктора повреждения миокарда – протеина-А плазмы (РАРР-А) и мозгового натрий-уретического пептида NT-pro BNP в качестве предиктора неблагоприятного прогноза;

оценка особенностей взаимосвязей нарушений метаболизма КА, первичных медиаторов воспаления, раннего предиктора повреждения миокарда протеина-А плазмы (РАРР-А) и предиктора неблагоприятного прогноза натрий-уретического пептида NT-pro BNP у больных ОКС;

разработка рекомендаций по оптимизации ранней диагностики и прогноза течения ОКС .

Объектом исследования явились 149 пациентов с ОКС в возрасте 30–79 лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «острый коронарный синдром» в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи Андиганского филиала в отделении кардиологии и в клинике Андиганского государственного медицинского института в отделениях кардиологии.

Предмет исследования: образцы сыворотки крови, суточной мочи, данные ЭКГ больных.

Методы исследования. В исследовании были использованы клинические, биохимические, иммуноферментные, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы наличие потенцирующей взаимосвязи между нейрогуморальной, адренергической, иммуно-воспалительной системами и роль их активности в формировании и усугублении ОКС;

установлено, что активация симпато-адреналовой системы при ОКС приводит к усилению окисления липидов, тем самым к модификации каталитических свойств фермента МАО;

доказана возможность использования протеина-А плазмы (РАРР-А) в

качестве раннего предиктора повреждения миокарда наряду с кардиоспецифическими маркерами в диагностике ОКС.

обоснована необходимость проведения ранней дифференцированной тактики в определении количества мозгового натрий-уретический пептида NT-pro BNP, у больных ОКС для прогнозирования течения заболевания.

Практические результаты исследования. Определение в качестве маркера иммунного воспаления, вызывающего дестабилизацию атеросклеротической бляшки IL-6, ФНО- α , в качестве раннего маркера повреждения миокарда протеина-А плазмы (PAPP-A), в качестве маркера неблагоприятного прогноза мозгового натрий-уретического пептида NT-pro BNP у больных ОКС дало обоснование для оптимизации ранней диагностики заболевания;

учитывая клиничко-лабораторно-инструментальный скрининг, разработаны методы оптимизации риск-стратификации больных ОКС, определения показателей кардиоваскулярного риска, мониторинга картины ОКС и контроля течения заболевания.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная новизна исследования заключается в дополнении теоретических знаний о роли нейрогуморального, адренергического, иммуно-воспалительного дисбаланса при ОКС, стратификации риска неблагоприятных исходов у больных ОКС.

Практическая новизна заключается в том, что разработаны рекомендации по оптимизации патогенетических подходов к предупреждению и ранней диагностике ОКС, которые служат повышению эффективности ранней диагностики ОКС, а также снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке новых подходов к раннему выявлению нейрогуморальных, иммуновоспалительных нарушений при ОКС:

внедрена методическая рекомендация «Новый подход к ранней диагностике острых коронарных синдромов» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/111-сон от 24 июня 2019 года). Внедрение результатов в практическую деятельность позволили исследовать взаимосвязи нарушения метаболизма КА, первичных медиаторов воспаления и маркеров неблагоприятного прогноза заболевания у больных ОКС, оптимизировать активные лечебно-профилактические мероприятия на ранней стадии развития ОКС; полученные научные результаты по улучшению качества диагностики и лечения больных ОКС внедрены в практическую деятельность отделений кардиологии клиник Андижанского медицинского института, отделения экстренной кардиологии Андижанского филиала РНЦЭМП, отделения кардиологии Андижанского областного многопрофильного медицинского центра» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/111-сон от 24 июня 2019 года). Полученные

результаты исследования позволили повысить показатели ранней диагностики ОКС, сократить сроки пребывания больных в реанимации, уменьшить частоту летальных исходов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 29 научных работы, из них 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 1 – в зарубежном научном журнале.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы, приложения. Объём диссертации составляет 126 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, дана характеристика объектов и предмета исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, раскрыты научная новизна и практическая значимость результатов исследования, приведены сведения по внедрению результатов исследования в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современные представления об остром коронарном синдроме. Роль нейрогуморальных механизмов и медиаторов воспаления в развитии заболевания» проведены тщательный анализ, критическая оценка, обобщение и систематизация научной информации по проблеме диагностики и лечения больных с ОКС, изучены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описан клинический материал и использованные методы исследования. В основу работы положено исследование, выполненное на базе клиник Андижанского государственного института и Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи в 2011–2013 гг. В исследование включено 149 больных с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте 30–79 лет. Диагноз ОКС устанавливали на основании рекомендации ESC (2013).

С учётом клинико-лабораторно-инструментального обследования все больные ОКС на 3-и сутки были разделены на 3 группы:

I группа – больные ОКС с подъемом сегмента ST с трансформацией в ОИМ с зубцом Q– ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q (n=67);

II группа – больные ОКС с подъемом сегмента ST с трансформацией в ОИМ без зубца Q– ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q (n=25);

III группа – больные ОКС с подъёмом сегмента ST с трансформацией в НС – ОКС↑ST/трНС (n=57).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц-волонтеров в возрасте 29–60 лет, не имеющих сердечно-сосудистой патологии.

Базисное лечение больных ОКС по стандарту включало антиагреганты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, нитраты, блокаторы АТ-II рецепторов. Тромболитическая терапия была проведена (ТЛТ) у 80-(53.6%) больных.

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование: электрокардиография, эхокардиография. Суточное мониторирование электрокардиограммы, а также артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялось с помощью монитора Nihon (Япония). Также определяли липидный спектр крови (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ); катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин и ДОФА) в суточной моче; активность фермента дезаминирования КА – МАО в сыворотке крови; оксидантный статус (продукты ПОЛ – МДА) в сыворотке крови; антиоксидантный статус (активность каталазы) в сыворотке крови; иммунный статус (ИЛ-6, ИЛ-10); неспецифическое воспаление (вч-С-реактивный белок (вч-СРБ)); маркер раннего повреждения миокарда (металлопротеиназа плазмы А (РАРР-А)); маркер неблагоприятного прогноза заболевания (мозговой натрий-уретический пептид (NT-pro BNP)).

Полученные результаты подвергались статистической обработке с применением прикладных программ Statistica-6. Для определения силы связи между показателями использовали корреляционный, однофакторный и многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы. Рассчитывались средняя арифметическая, стандартная ошибка, достоверность межгруппового различия определялась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий. Различия показателей между средними арифметическими считали достоверными при $p < 0,05$. Для определения силы связи между признаками применялся метод ранговой корреляции. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции (слабая при $r = 0 - \pm 0,29$, средняя при $r = \pm 0,3 - \pm 0,69$, сильная при $r = \pm 0,7 - \pm 1,0$).

В третьей главе диссертации «Особенности нарушений нейрогуморальных факторов у больных острым коронарным синдромом» представлены особенности нарушений метаболизма А, НА, ДА и их предшественника ДОФА у больных ОКС.

При анализе уровней нейрогуморальных показателей у больных ОКС наблюдалось их достоверное увеличение. Так, у больных ОКС ↑ST/ОИМ с Q уровень А в сыворотке крови составил в среднем $52,0 \pm 0,8$ пг/мл, что в 3,6 раза выше показателей контроля ($p < 0,001$), содержание НА составило $160,3 \pm 2,1$ пг/мл, что превышает контрольное значение в 1,3 раза ($p < 0,05$). У больных ОКС↑ST/ОИМ без Q уровень А в крови оказался достоверно выше ($46,0 \pm 1,7$ пг/мл), чем в группе контроля, в 3,2 раза ($p < 0,001$). Уровень НА был достоверно увеличен ($149,5 \pm 2,0$ пг/мл) по сравнению с контролем в 1,2 раза ($p < 0,05$). Аналогичные тенденции имели место и у больных ОКС↑ST/трНС, но

сравнительно в меньшей степени: уровень А составил $24,3 \pm 0,9$ пг/мл ($p < 0,01$), а НА – $134,5 \pm 2,0$ пг/мл ($p > 0,05$).

Учитывая колебания нейрогуморальных показателей, оценено распределение обследованных больных по содержанию А, НА и гиперкатехоламинемии (ГК) в целом в пределах меньших значений медианы (высокий уровень) (рис. 3.1). Отмечено, что у всех больных ОКС наблюдался высокий уровень НА – 74,4%, 73,1% и 52,1% соответственно у больных I, II и III групп. Увеличение содержания А установлено в пределах меньших значений медианы (умеренно высокий уровень), а изменение уровня НА отмечено в пределах больших значений медианы (высокий уровень). ГК ассоциирована с ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q и с ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q у каждого второго больного (по 51,3 и 51,4%). У больных ОКС \uparrow ST/трНС ГК сопровождалось увеличением в 1,1 раза ($p > 0,05$) по сравнению с контролем.

При сопоставлении показателей нейрогуморальных факторов (НГФ) у больных ОКС (рис. 1) отмечено, что у больных ОКС наблюдался высокий уровень НА – 74,4%, 73,1% и 52,1% соответственно у больных I, II и III групп (ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q, ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q и ОКС \uparrow ST/трНС).

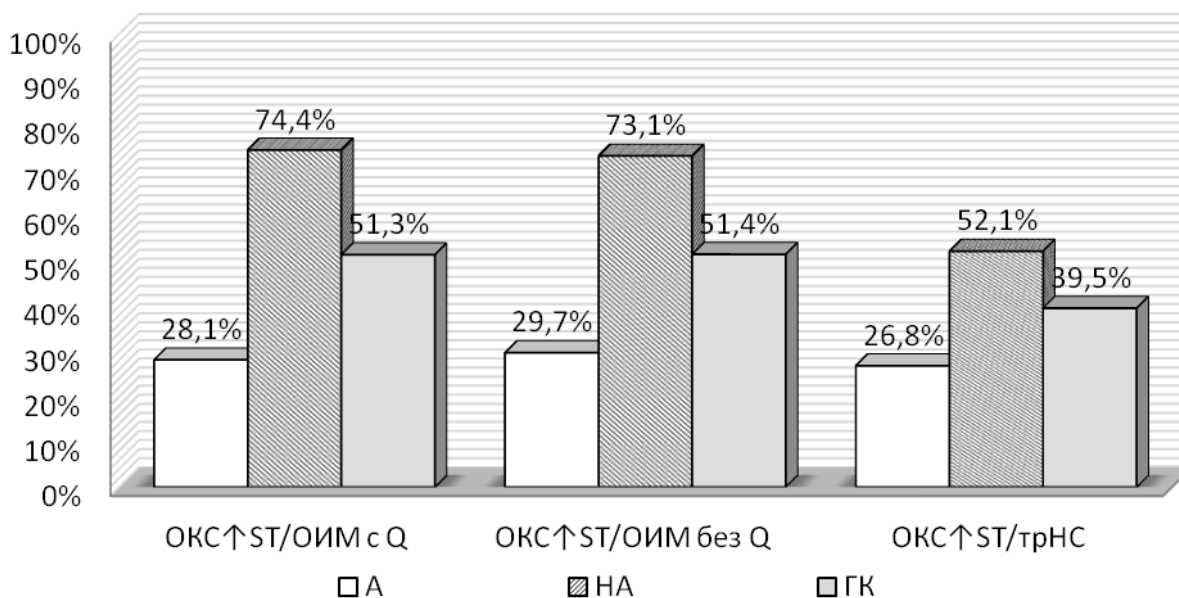


Рис. 1. Сопоставление частотных показателей нейрогуморальных факторов у больных острым коронарным синдромом

Увеличение содержания А установлено в пределах меньших значений медианы (средневысокий уровень), а изменение уровня НА отмечено в пределах больших значений медианы (высокий уровень).

Сопоставление уровней КА в зависимости от возраста показало, что во всех группах больных ОКС концентрация КА с возрастом увеличивается с максимальными показателями в группе больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q и в более старшем возрасте. Сравнительно низкий риск развития ГК с возрастом присутствует у больных ОКС трНС и в основном в старших возрастных группах.

Следовательно, несомненно, имеет место возрастное «озлобление» гиперкатехоламинемии у больных ОКС, и возраст является фактором риска развития синдрома ГК в любых проявлениях ОКС.

Частота ГК и/или выраженность нарушений секреции КА в значительной мере зависела от пола. У женщин увеличение уровней А ($p < 0,001$) и НА ($p < 0,05$) встречалось значительно чаще, чем у мужчин, с максимальными показателями у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q.

Нами проведено изучение особенностей суточной экскреции с мочой А и НА у больных ОКС.

Сравнительная оценка суточной экскреции с мочой А и НА у больных ОКС показала их достоверное увеличение. Так, экскреция $A_{\text{своб.}}$, $A_{\text{кон.}}$ и $A_{\text{общ.}}$ у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q составила соответственно $14,9 \pm 0,2$ мкг/сут., $18,7 \pm 0,1$ мкг/сут и $33,6 \pm 0,6$ мкг/сут ($p < 0,001$), что в 3,7 раза, 4,8 раза и в 4,3 раза выше контроля. Экскреция НА в суточной моче составила $NA_{\text{своб.}}$ – $33,4 \pm 0,4$ мкг/сут., $NA_{\text{кон.}}$ – $35,3 \pm 0,4$ мкг/сут., $NA_{\text{общ.}}$ – $68,8 \pm 0,7$ мкг/сут., что соответственно в 4,3 раза, 4,5 раза и 4,4 раза выше контроля.

Результаты анализа полученных результатов у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q (II группа) показали аналогичную, но менее выраженную тенденцию увеличения экскреции КА в суточной моче. Так, суточная экскреция А также повышена: $A_{\text{своб.}}$ – $9,0 \pm 0,04$ мкг/сут., $A_{\text{кон.}}$ – $15,2 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{общ.}}$ – $24,2 \pm 0,1$ мкг/сут., что в 2,3 раза; 3,9 раза; 3,1 раза ($p < 0,001$) выше показателей контроля. Показатели НА были также повышены, составляя $23,4 \pm 0,1$ мкг/сут; $25,6 \pm 0,1$ мкг/сут; $49,0 \pm 0,1$ мкг/сут., что в 3,0 раза; 3,2 раза и 3,1 раза выше показателей контроля. У больных ОКС \uparrow ST/трНС суточная экскреция КА характеризуется сравнительно более низкими показателями всех фракций, в частности $A_{\text{своб.}}$ – $8,8 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{кон.}}$ – $8,9 \pm 0,02$ мкг/сут., $A_{\text{общ.}}$ – $17,7 \pm 0,05$ мкг/сут., что соответственно в 2,3 раза, 1,6 раза, в 2,4 раза ($p < 0,001$) выше показателей контроля. В отношении НА отмечены следующие его уровни: $NA_{\text{своб.}}$ – $20,9 \pm 0,1$ мкг/сут., $NA_{\text{кон.}}$ – $20,0 \pm 0,01$ мкг/сут., $NA_{\text{общ.}}$ – $40,9 \pm 0,1$ мкг/сут., что соответственно в 2,7; 2,5; 2,6 раза выше показателей контроля.

Следовательно, у всех трёх групп больных ОКС характеризовался выраженными нарушениями обмена катехоламинов. При этом в группах больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q и ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q были отмечены более высокие уровни А и НА в крови, которые ассоциируются с повышенной их суточной экскрецией.

Сравнительная оценка суточной экскреции метаболитических предшественников КА у больных ОКС показала, что уровни ДА и ДОФА во всех группах больных превышали показатели контроля ($p < 0,001$) и с максимальным повышением в группе ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q ($p < 0,001$). Сравнительно в меньшей степени увеличение суточной экскреции предшественников КА отмечено у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q ($p < 0,001$) и у больных ОКС \uparrow ST/трНС ($p < 0,05$).

Следовательно, сравнительная оценка показателей ДА и ДОФА указывает на их потенциально высокую патогенность у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q и ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q.

Анализ показателей ДА и ДОФА у больных ОКС в зависимости от возраста выявил, что с увеличением возраста больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q, ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q и ОКС \uparrow ST/трНС содержание метаболитических предшественников КА имело

тенденцию к увеличению, однако не достигнув достоверных значений. В целом имеет место потенциально диагностически значимая патогенность гипердофанемии и ДОФА у больных ОКС (где ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q выражается в более высокой степени, ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q в менее значительной степени и при ОКСтрНС в наименьшей степени), и такая тенденция более характерна для старших возрастных групп.

Нами было обнаружено (рис. 2), сравнение показателей предшественников КА, ДА и ДОФА в суточной моче по группам (ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q, ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q, и ОКС \uparrow ST/трНС), показатели ДА, ДОФА и ГК в группах больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q, оказались достоверно выше чем, во II и III группах больных (p<0,001), где сравнительно в меньшей степени было увеличение данных показателей.

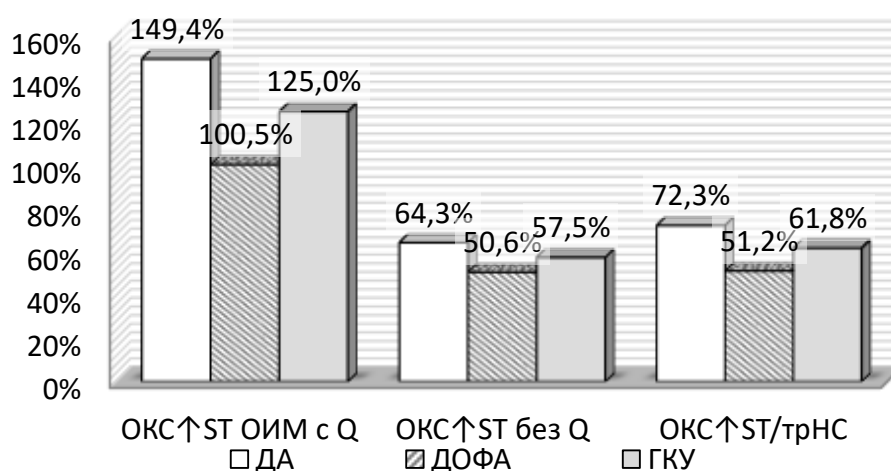


Рис. 2. Величины увеличения предшественников КА (ДА, ДОФА, ГКУ) в суточной моче у больных ОКС

Сравнительная оценка показателей ДА и ДОФА в суточной моче у больных ОКС в зависимости от пола показала, что у женщин их повышение отмечалось существенно чаще, чем у мужчин. Такая тенденция в более выраженной форме утверждается у больных ОКС в уровнях ДА по сравнению с ДОФА и в группе больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q (p<0,001). Также отметим, что были установлены существенно высокие уровни суточной экскреции ДА и ДОФА в трёх группах больных ОКС по сравнению с группой контроля (p<0,001). Это связано со снижением активности фермента ДОФА-декарбоксилазы, превращающего ДОФА и ДА в условиях активации САС.

Изучение ключевого фермента дезаминирования КА-моноаминоксидазы и процессов перекисного окисления липидов показало, что у всех обследованных больных ОКС определён низкий уровень MAO и существенно высокие показатели MDA. При этом уровень MAO у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q составил в среднем $0,02 \pm 0,0004$ ед/экст., что ниже контроля в 20 раз (p<0,001). Также низкие показатели активности MAO ($0,03 \pm 0,0002$ ед/экст.) отмечаются в группе больных

ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q ($p < 0,001$) и при ОКС \uparrow ST/трНС ($0,04 \pm 0,0004$ ед/экст.) ($p < 0,001$).

При сравнительном изучении показателей МДА у больных ОКС замечены значимо высокие показатели продуктов ПОЛ (МДА) в сыворотке крови. Вероятно, эти явления связаны с такими определяющими факторами усиления процессов ПОЛ в организме, как усиление активных форм кислорода и увеличение количества свободных радикалов у больных с факторами риска ССЗ/ИБС.

Так, среднее значение МДА у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q составило $9,5 \pm 0,1$ нмоль/л, что превышает контроль в 3,1 раза ($p < 0,001$); в группе больных ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q МДА составило $6,3 \pm 0,3$ нмоль/л, что больше контроля в 2,0 раза ($p < 0,01$); у больных ОКС \uparrow ST/трНС уровень МДА был повышен, составляя $6,0 \pm 0,02$ нмоль/л, что превышает показатели контроля в 1,9 раза ($p < 0,001$). В целом уровень МДА больше при ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q по сравнению с показателями больных ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q (в 1,5 раза; $p < 0,001$) и ОКС \uparrow ST/трНС (в 1,6 раза; $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют предположить, что ОКС находится в прямой корреляционной зависимости от изменений нейрогуморальных показателей (А, НА, ДА, ДОФА), активности МАО содержания продуктов ПОЛ (МДА) организма. Имеется обратная зависимость между показателями МДА и МАО, то есть вследствие усиления процессов ПОЛ (по уровню МДА) наблюдается снижение каталитической активности фермента МАО. Сопоставление содержания продукта ПОЛ и МДА обнаружило, что параллельно повышению ПОЛ снижается уровень МАО. Это позволит предположить, что идёт усугубление патологических сдвигов у больных ОКС. Предположительно фактором, инициирующим снижение активности МАО в данном случае, является избыточное накопление продуктов ПОЛ.

Анализ динамики изменений МАО в сыворотке крови у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q с учётом возраста показал, что возраст не влияет на уровень МАО и данный нейрогуморальный показатель во всех возрастных группах определяется в средних значениях не более $0,02 \pm 0,001$ ед/экст. Такая же закономерность прослеживается при изучении показателей МДА в сыворотке крови больных I, II и III групп.

В четвертой главе «Исследование маркеров неспецифического воспаления и новых факторов риска у больных острым коронарным синдромом» были рассмотрены некоторые показатели неспецифического воспаления (цитокины – ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α и вч-СРБ), маркеры раннего повреждения миокарда – протеин-плазмы-А (РАРР-А) и маркеры неблагоприятного исхода – мозговой натрий-уретический пептид (NT-proBNP) у больных ОКС.

Оценка неспецифического воспаления показала, что повышенное содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 определялось у всех трёх групп больных ОКС с максимальными его уровнями у пациентов ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q (ИЛ-6- $184,3 \pm 8,1$ пг/мл; $p < 0,001$); ИЛ-10 – $10,0 \pm 0,4$ пг/мл; $p < 0,05$) – повышение в 22,0 и 1,2 раза по сравнению с контролем.

Сопоставление показателей неспецифического воспаления у больных ОКС в зависимости от возраста подтверждает наличие взаимосвязи возраста и

гиперцитокинемии – повышение IL-6 в 3,4 раза и IL-10 в 1,8 раза ($p < 0,001$). Гендерные различия в уровнях ($p < 0,001$) цитокинов показали их достоверное повышение у женщин во всех группах больных (3,4 – 1,9–1,8 раза, $p < 0,001$) с максимальным их повышением у пациентов с ОКС↑ST/ОИМ с Q (IL-6 – $172,0 \pm 9,0$ пг/мл, $p > 0,001$; IL-10 – $9,4 \pm 0,4$ пг/мл, $p < 0,05$).

Диагностические возможности определения ФНО-α и вч-СРБ занимают огромное место среди клинико-лабораторных тестов у больных ОКС в качестве острофазных реактантов.

Сравнительная оценка уровней ФНО-α и вч-СРБ показала максимальное повышение в группе больных ОКС↑ST/ОИМ с Q – ФНО-α – в 15,4 раза ($p < 0,001$), вч-СРБ – в 6,1 раза ($p < 0,001$). Такая тенденция сохранилась в группе больных ОКС↑ST/ОИМ без Q – ФНО-α повышен в 4,1 раза ($p < 0,001$), вч-СРБ – в 4,4 раза ($p < 0,001$) и менее значимое повышение отмечено у больных ОКС↑ST/трНС – ФНО-α – в 2,7 раза ($p < 0,001$), вч-СРБ – в 4,0 раза ($p < 0,001$).

Отмечены возрастные особенности изменений показателей ФНО-α и вч-СРБ у больных ОКС с максимальным их повышением в старших возрастных группах ($p < 0,01$), а также их гендерные различия с максимальными уровнями среди женщин, страдающих ОКС ($p < 0,05$).

Следовательно, утверждена ассоциация комбинации ОКС ↑ST/ОИМ с Q, ОКС ↑ST/ОИМ без Q и ОКС↑ST/трНС с основными показателями неспецифического воспаления, которые имеют рациональные специфические особенности и требуют дополнительных исследований в популяционном материале.

Ряд исследователей указывает, что гипер-РАРРА–состояние (>10 мМЕ/л) является чувствительным маркером воспаления и повреждения АСБ, что может явиться причиной ОКС, поэтому определение уровней этого показателя может использоваться для диагностики острых коронарных событий. Однако до настоящего времени не до конца оценены роль данного фактора и его взаимосвязь с нарушением метаболизма катехоламинов, первичных медиаторов воспаления в развитии ОКС и/или кардиоваскулярного континуума. Вышеуказанное определяет актуальность настоящего исследования, предпринятого с целью определения дополнительных факторов – предикторов развития ОКС.

Оценка содержания РАРР-А у больных ОКС показала значительное его повышение в группе пациентов ОКС ↑ST/ОИМ с Q в 49,0 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В группах больных ОКС ↑ST/ОИМ без Q РАРР-А также был значительно повышен – в 25,0 раза выше контроля ($p < 0,001$), а у больных ОКС↑ST/трНС – в 9,5 раза ($p < 0,001$).

Возрастные особенности колебаний РАРР-А показали, что возраст является достаточно мощным фактором развития ОКС на фоне выраженных изменений концентрации РАРР-А в сторону резкого его повышения. При этом такая тенденция, хотя в неодинаковой степени, наблюдается во всех группах больных ОКС. Так, уровень РАРР-А в крови больных ОКС ↑ST/ОИМ с Q с возрастом в среднем увеличивается от $2,7 \pm 1,6$ мкг/мл (30–39 лет) до $8,8 \pm 0,9$ мкг/мл (>70 лет), т.е. в 4 раза ($p < 0,001$). У больных ОКС ↑ST/ОИМ без Q отмечалось увеличение от $1,3 \pm 0,7$ мкг/мл (30–39 лет) до $3,1 \pm 0,4$ мкг/мл в возрастной группе >70 лет, т.е. в 2,4 раза ($p < 0,001$). Среди больных ОКС трНС увеличение уровня РАРР-А с возрастом

определялось с меньшей степенью выраженности: в 30–39 лет – $0,02 \pm 0,002$ мкг/мл и в >70 лет – $2,4 \pm 0,1$ мкг/мл, т.е. с возрастом уровень PAPP-A увеличивается в 12,0 раза ($p < 0,001$).

В зависимости от пола в целом группы мужчин и женщин ОКС характеризовались выраженным увеличением показателей PAPP-A в крови. При этом в группе пациентов-женщин с ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q, ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q и ОКС \uparrow ST/трНС были отмечены достоверно более высокие уровни PAPP-A ($p < 0,001$).

Высокая частота острых коронарных синдромов свидетельствует о недостаточной изученности патогенетической и прогностической роли различных факторов в формировании этого заболевания. Среди важных факторов в патогенезе ОКС особая роль принадлежит мозговому натрий-уретическому пептиду (NT-proBNP), повышенные уровни которого появляются раньше, чем становятся заметны яркие признаки острых коронарных событий.

Наша версия о роли NT-proBNP при ОКС изначально в определённой степени получает своё статистически достоверное подтверждение. Так, средние показатели NT-proBNP у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q составили $87,0 \pm 3,1$ пг/мл, что превышает показатели контроля в 5,6 раза ($p < 0,001$). У больных ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q среднее содержание NT-proBNP также было достоверно выше ($55,0 \pm 2,8$ пг/мл) контроля в 3,5 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов ОКС \uparrow ST/трНС также чётко прослеживается, что среднее содержание NT-proBNP значимо повышено, составляя $30,6 \pm 1,6$ пг/мл, что в 2,0 раза выше контроля ($p < 0,01$).

Установлены некоторые закономерности в показателях NT-proBNP у больных в зависимости от пола. Подтверждается версия о диагностическом значении NT-proBNP как у мужчин, так и у женщин, больных ОКС. Во всех группах больных ОКС наибольшее повышение уровня NT-proBNP отмечено у женщин, чем у мужчин ($p < 0,01$).

В зависимости от возраста содержание NT-proBNP у больных ОКС увеличивалось в старших возрастных группах во всех подгруппах больных ОКС – от 1,4 раза до 4,4 раза ($p < 0,001$).

Следовательно, выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями NT-proBNP и формированием ОКС ($p = 0,76$). NT-proBNP является важным патогенетическим звеном в развитии всех клинических форм ОКС.

Выявлено статистически достоверное увеличение показателей NT-proBNP в зависимости от снижения фракции выброса левого желудочка в первые сутки заболевания (табл.1).

Таблица 1

Показатели предиктора неблагоприятного исхода NT-proBNP у пациентов ОКС с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка в первые сутки заболевания (M±m)

	СНсФВ >50 (n=27)	СНпФВ 40-49 (n=19)	СНнФВ <40 (n=12)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
NT-proBNP	76,7±0,9	98,1±0,9	103,9±0,6	<0,001	<0,001	<0,001

Таким образом, в диагностике сердечной недостаточности с разной фракцией выброса ЛЖ у больных ОКС показатели NT-proBNP могут иметь диагностическое и прогностическое значение.

В пятой главе «Разработка новых подходов и ранняя диагностика острого коронарного синдрома с учётом особенностей взаимосвязи катехоламинов и других показателей нейрогуморальных систем» представлены результаты корреляционных взаимосвязей КА с другими нейрогуморальными факторами (НГФ), особенностями нарушений липидного обмена и их взаимосвязей с НГФ у здоровых и больных ОКС. Установлено, что уровень А и НА находится в прямой корреляционной зависимости от уровня МДА ($r=0,97$; $p<0,01$; $r=0,94$, $p<0,01$) и МАО ($r=-0,68$; $p<0,01$; $r=-0,72$; $p<0,01$). Как у здоровых, так и у больных пациентов ОКС установлена высокопозитивная корреляционная связь А и НА с цитокинами – ИЛ-6 ($r=0,90$, $p<0,01$; $r=0,88$; $p<0,01$), ИЛ-10 ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,96$; $p<0,01$), ФНО- α ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,94$; $p<0,01$). Уровни А и НА у здоровых и больных ОКС находились в прямой корреляционной зависимости высокой силы с показателями ФНО- α ($r=0,96$, $p<0,01$; $r=0,94$; $p<0,01$) и вч-СРБ ($r=0,94$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$). Сопоставление А и НА у больных ОКС на уровне тетракорического коэффициента связи, проверенное в зависимости от уровней PAPP-A ($r=0,98$, $p<0,01$; $r=0,93$; $p<0,01$) и NT-proBNP ($r=0,93$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$), выявило достоверные различия в исследуемых группах здоровых и больных. Кроме того, линейно-ранговый анализ установил наличие прямой высокой позитивной связи А и НА с PAPP-A ($r=0,98$, $p<0,01$; $r=0,93$; $p<0,01$) и NT-proBNP ($r=0,93$, $p<0,01$; $r=0,90$; $p<0,01$).

Таблица 2

Итоговая оценка корреляционной взаимосвязи КА с нейрогуморальными показателями у больных ОКС

Показатель	ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q (n=67)				ОКС \uparrow ST/ОИМ без Q (n=25)				ОКС \uparrow ST/трНС (n=57)				Контроль (n=20)			
	А		НА		А		НА		А		НА		А		НА	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MAO, ед/экст.	-0,68	<0,01	-0,72	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,73	<0,01	-0,52	НД	-0,58	0,01
МДА, нмоль/л	0,97	<0,01	0,94	<0,01	0,88	<0,01	0,91	<0,05	0,88	<0,01	0,91	<0,05	0,59	<0,01	0,71	0,01
ФНО- α , пг/мл	0,96	<0,01	0,94	<0,01	0,88	<0,01	0,89	<0,01	0,93	<0,01	0,95	<0,01	0,85	<0,01	0,86	0,01
вч-СРБ, мг/мл	0,94	<0,01	0,90	<0,01	0,46	<0,01	0,40	<0,05	0,70	<0,01	0,66	<0,05	0,81	<0,01	0,77	0,01
ИЛ-6, пг/мл	0,90	<0,01	0,88	<0,01	0,93	<0,01	0,93	<0,01	0,97	<0,01	0,97	<0,01	0,87	НД	0,82	<0,01
ИЛ-10, пг/мл	0,96	<0,01	0,96	<0,01	0,90	<0,01	0,90	<0,01	0,93	<0,01	0,94	<0,05	0,84	<0,01	0,84	<0,01
PAPP-A, мкг/мл	0,98	<0,01	0,93	<0,01	0,85	<0,01	0,85	<0,01	0,82	<0,01	0,78	<0,01	0,65	<0,01	0,78	<0,01
NT-proBNP, пг/мл	0,93	<0,01	0,90	<0,01	0,84	<0,01	0,90	<0,05	0,89	<0,01	0,72	<0,05	0,72	<0,01	0,82	<0,01
ОХС, ммоль/л	0,98	<0,01	0,96	<0,01	0,72	<0,01	0,70	<0,01	0,66	<0,01	0,63	<0,01	0,70	<0,01	0,75	<0,01

ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,95	<0,01	-0,96	<0,01	-0,73	<0,01	-0,68	<0,05	-0,71	<0,01	-0,64	<0,01	-0,66	<0,01	-0,63	<0,01
ТГ, ммоль/л	0,98	<0,01	0,95	<0,01	0,39	<0,05	0,56	<0,01	0,48	<0,01	0,39	<0,05	0,03	НД	0,04	НД
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,96	<0,01	0,92	<0,01	0,92	<0,01	0,94	<0,01	0,80	<0,01	0,78	<0,01	0,52	<0,05	0,45	<0,01
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,82	<0,01	0,82	<0,01	0,86	<0,01	0,83	<0,01	0,57	<0,01	0,51	<0,01	0,60	<0,01	0,63	<0,01
ИА, ед	0,98	<0,01	0,96	<0,01	0,70	<0,01	0,75	<0,01	0,82	<0,01	0,85	<0,01	0,61	<0,01	0,62	<0,01

Из наших данных также определено, что для всех групп ОКС характерны высокие уровни липидных фракций (очень высокие в группе ОКС↑ST/ОИМ с Q, $p<0,01$; высокие в группе пациентов ОКС↑ST/ОИМ без Q, $p<0,01$; незначительно высокие в группе больных ОКС↑ST/трНС, $p<0,05$).

Уровень А и НА находится в положительной корреляционной зависимости от ОХС ($r=+0,70$ и $r=+0,75$, $p<0,01$) ТГ ($r=+0,98$ и $r=+0,96$, $p<0,01$), ХС ЛПНП ОКС↑ST/ОИМ с Q ($r=+0,96$ и $r=+0,92$, $p<0,01$), ХС ЛПОНП ($r=+0,82$ и $r=+0,82$, $p<0,01$) и ИА ($r=+0,98$ и $r=+0,96$, $p<0,01$). Выявлена обратная зависимость между показателями КА и ХС ЛПВП ($r=-0,95$ и $r=-0,96$, $p<0,01$).

В целом можно будет утверждать (табл. 2), что уровни всех изложенных показателей НГФ, неспецифического воспаления и маркеров сердечно-сосудистого риска, а также липидные факторы находятся в прямой высокой корреляционной зависимости от уровня КА у больных ОКС↑ST/ОИМ с Q. В нашем исследовании уровень КА находился в прямой корреляционной зависимости средней и слабой силы с другими показателями у больных ОКС↑ST/ОИМ без Q и ОКС↑ST/трНС.

Эти данные могут быть рекомендованы для широкого использования с целью стратификации риска заболевания у больных ОКС↑ST/ОИМ с Q, ОКС↑ST/ОИМ без Q и ОКС↑ST/трНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования и на основании полученных данных сделаны следующие выводы.

1. Комплексное изучение патогенетических факторов развития ОКС выявило особенности спектра нейрогуморальных нарушений – метаболизма катехоламинов и фермента их дезаминирования, первичных медиаторов воспаления, маркеров сердечно-сосудистого риска и липидных нарушений.

2. Доказано, что при ОКС происходит активация САС, связанная со значительным усилением биосинтеза КА, особенно А и НА в крови (синдром гиперкатехоламинемии), которые ассоциируются с повышенной их суточной экскрецией с мочой (синдром гиперкатехоламинурии).

3. Определено, что снижение активности основного фермента дезаминирования КА – моноаминоксидазы связано с усилением процессов

ПОЛ в организме. Это вызывает качественно обратимое изменение каталитических свойств активности МАО.

4. Установлена позитивная корреляционная связь КА у больных ОКС с первичными медиаторами воспаления и маркерами раннего повреждения миокарда, ассоциируемыми с повышенными уровнями металлопротеиназ и натрий-уретическим пептидом.

5. Показано, что, несомненно, имеется возрастное и гендерное «озлобление» во взаимосвязях нарушений нейрогуморальных факторов у больных ОКС. Возраст является фактором риска развития «каскада» нейрогуморальных нарушений в любых проявлениях ОКС, особенно выраженное у больных ОКС \uparrow ST/ОИМ с Q. В более выраженной степени такие закономерности отмечены у женщин, чем мужчин.

6. Доказано, что у больных ОКС в качестве ведущих факторов риска «синдрома гиперкатехоламинемии» просматриваются следующие взаимосвязанные состояния: значительно повышенные уровни А, НА, ДА, ДОФА, пониженные уровни фермента дезаминирования МАО, повышение уровня МДА, усиление процессов перекисидации липидов, повышение уровня цитокинов (IL-6, IL-10), ФНО-а, вч-СРБ, повышение металлопротеиназы и натрий-уретического пептида, а также атерогенная дислипидемия.

7. Доказано, что в диагностике сердечной недостаточности с разной фракцией выброса ЛЖ и развитии осложнений ОКС показатели натрий-уретического пептида имеют диагностическое и прогностическое значение.

8. Раннее выявление и распознавание установленных нами тенденций и новых факторов развития ОКС – эффективный путь организации лечебно-диагностических подходов и профилактических программ этой патологии и, самое главное, перехода от лечения ОКС к активному управлению кардиоваскулярным риском.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

SHAMSIDDINOVA ALFIYA SAYFIDDINOVNA

**RELATIONSHIP BETWEEN THE METABOLIC DISORDERS
OF CATECHOLAMINES AND PRIMARY INFLAMMATORY
MEDIATORS IN PATIENTS WITH ACUTE
CORONARY SYNDROME**

14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the doctoral (PhD) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 2017.1.PhD/Tib36.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Khujamberdiev Mamazoir Akhmedovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Alimov Doniyor Anvarovich**
Doctor of Medicine

Rasulova Zulfiya Dadaevna
Doctor of Medicine

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Cardiology (Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent city. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: infocardiocenter@uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Cardiology (registered under No. ____). Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052, Tashkent city. Tel./Fax: (+99871) 234-16-67.

The abstract of the dissertation was distributed on «___» _____ 2019.

(Registry record No. _____ dated «___» _____ 2019).

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to optimize the early diagnosis and prognosis of the course of acute coronary syndrome (ACS) on the basis of determination of the functional state of the sympatho-adrenal system (SAS) and the activity features of primary inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome (ACS).

The tasks of the research are:

assessing the content of catecholamines (CA) – adrenaline, noradrenaline, dopamine and the peculiarities of the violation of the precursor of CA – DOPA in daily urinary excretion in patients with ACS;

determining and assessing comparatively the peculiarities of changes in the key enzyme of CA metabolism – monoamine oxidase (MAO) in the serum of patients with ACS;

determining and assessing comparatively the content of inflammatory mediators IL-6, TNF- α , anti-inflammatory interleukin IL-10, as well as a non-specific marker of inflammation – high sensitivity C-reactive protein (CRP) in the serum of patients with ACS;

determining and assessing the predictor of early myocardial damage of plasma protein – A (PAPP-A) and cerebral sodium-uretic peptide NT-pro BNP as the predictor of an adverse prognosis;

assessing the features of interrelationships between metabolic disorders of CA, primary inflammatory mediators, predictor of early myocardial damage of plasma protein – A (PAPP-A) and predictor of adverse prognosis of sodium-uretic peptide NT-pro BNP in patients with ACS;

working out recommendations for optimizing the early diagnosis and prognosis of the course of ACS.

The object of the research were 149 patients with ACS aged 30-79 years, who received a hospital treatment with the diagnosis of “acute coronary syndrome” in the Cardiology Departments of Andijan Branch of the Republican Scientific Centre of Emergency Medicine and Andijan State Medical Institute.

Scientific novelty of the research is as follows:

The presence of potential interrelationships between neurohumoral, adrenergic, immune-inflammatory systems and the role of their activity in the formation and progression of ACS have been substantiated;

It has been established that the increase in the activation of SAS in ACS leads to an increase in the lipid peroxidation, as well as to the modification of the catalytic properties of the MAO enzyme;

In the diagnostics of ACS, together with cardiospecific markers, the possibility of use of plasma protein – A (PAPP-A) as a predictor of early myocardial damage has been proven;

The necessity of employing early differentiated tactics for the detection of the quantity of cerebral sodium-uretic peptide NT-pro BNP has been substantiated in order to predict the course of the disease in patients with ACS.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the development of new approaches to the early detection of neurohumoral and immune-inflammatory disorders in ACS:

the methodological recommendation entitled «A new approach to the early diagnosis of acute coronary syndromes» was introduced (Certificate No.8 n-z/111 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of June 24, 2019). The introduction of the results into practice have allowed studying the relationship between the metabolic disorders of CA, primary inflammatory mediators and adverse prognosis markers of the disease in patients with ACS, as well as optimizing active therapeutic and preventive measures at an early stage of ACS development;

the obtained scientific results on improving the quality of diagnosis and treatment of patients with ACS were implemented in practical activities of the Cardiology Departments of Andijan Medical Institute, Emergency Cardiology Departments of Andijan branch of the RSCEMA, Cardiology Department of Andijan Regional Diversified Medical Centre (Certificate No.8 n-z/111 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of June 24, 2019). The obtained results of the study have allowed increasing the indicators of early diagnosis of ACS, reducing the time of stay of patients in resuscitation units, and reducing the incidence of deaths.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 29 scientific works were published. Of these, 7 articles were published in the scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 6 articles in republican and 1 article in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 126 pages consisting of an introduction, five chapters, conclusions, and a list of used literature and appendixes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С. Воспаление – основной пусковой механизм острых коронарных осложнений // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013, №5. – С. 41–46 (14.00.00; №3).
2. Шамсиддинова А.С. Матриксные металлопротеиназы и маркеры воспаления при остром коронарном синдроме // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013, №6. – С. 30–33 (14.00.00; №3).
3. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С. Взаимосвязь патогенетических механизмов при остром коронарном синдроме // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2013, №6. – С. 67–71 (14.00.00; №8).
4. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А. Этапы диагностики острого коронарного синдрома // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2013, №6. – С. 94–100 (14.00.00; №8).
5. Шамсиддинова А.С. Роль воспалительных биомаркеров в развитии острого коронарного синдрома // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. №1. – С. 52–54 (14.00.00; №8).
6. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Гоипова М.Р. Диагностические критерии острого коронарного синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 27–30 (14.00.00; №3).
7. Shamsiddinova A.S. Markers of nonspecific inflammation in prediction the patients with acute coronary syndrome // Journal of research in health science. – Israel, 2019. – vol. 1-2. – pp. 87-92. (14.00.00 (23) Research Gate -0,5).

II бўлим (Часть II; Part II)

8. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С. Нейрогуморальные механизмы развития острого коронарного синдрома // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2013, №3. – С. 18–23.
9. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А. Диагностические биомаркеры острого коронарного синдрома // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2013, №4. – С. 79–83.
10. Shamsiddinova A.S., Hushamberdiev M.A., Rahmatillaev T.B. Assesment levels of activity matrix metalloproteinases other markers of inflammation in patients with acute coronary syndrome // European applied sciences.– Germany, 2013. – vol. 1. №10. – pp. 58-61.
11. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С., Шералиев О.К., Курбанова С.Л. Иммуно-воспалительный процесс при остром коронарном синдроме // Теоретический и научно-практический журнал. – Томск, 2016, №2. – С. 29–35.
12. Shamsiddinova A.S., Uzbekova N.R., Usmanova D.N., Hushamberdiev M.A. Comparative assessment of nonspecific inflammation markers and various key

factors in patients with acute coronary syndrome // European science review. – Austria, 2019. №1-2. – pp. 209-213.

13. Шамсиддинова А.С., Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А. Изменение интерлейкина-6 у больных с острым коронарным синдромом // Материалы Республиканской конференции по кардиологии. – Журнал «Кардиология Узбекистана». – Ташкент, 2012, №1–2 (24). – С. 312.

14. Шамсиддинова А.С., Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А. К вопросу симпато-адреналовой активности организма при остром коронарном синдроме // Материалы Республиканской конференции по кардиологии. – Журнал «Кардиология Узбекистана». – Ташкент, 2012, № 1-2 (24). – С. 312-313.

15. Шамсиддинова А.С., Тешабоев М., Хайдарова З., Узбекова Н.Р. Особенности состояния иммунной системы при остром коронарном синдроме // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 216.

16. Шамсиддинова А.С., Хайдарова З., Абдуллаев Э., Узбекова Н.Р. Состояние свободнорадикальных процессов окисления при остром коронарном синдроме // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 217.

17. Шамсиддинова А.С., Абдуллаев Э., Тешабоев М., Узбекова Н.Р. Состояние функциональной активности симпато-адреналовой системы при остром коронарном синдроме // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Андижан, 2012. – С. 217.

18. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А. Иммунный статус при остром коронарном синдроме // Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана. – Журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент, 2013, №4. – С. 103.

19. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С. Дислипидемия и процессы перекисного окисления липидов при остром коронарном синдроме // Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана. – Журнал «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент, 2013, №4. – С. 106.

20. Гоипова М.Р., Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А. Взаимосвязь патогенетических механизмов при остром коронарном синдроме // Материалы республиканской конференции «Иммунология – междисциплинарные проблемы». – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. №. С. 115.

21. Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Гоипова М.Р. Биомаркеры острого коронарного синдрома // Материалы республиканской конференции «Иммунология – междисциплинарные проблемы». – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. №. С. 30-31.

22. Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С., Гоипова М.Р. Иммуновоспалительные изменения при остром коронарном синдроме // Материалы республиканской конференции «Иммунология – междисциплинарные проблемы». – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №.3. С. 119.

23.Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Гоипова М.Р. Экстрацеллюлярные протеолитические энзимы в развитии острого коронарного синдрома // Материалы республиканской конференции. – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 120.

24.Хужамбердиев М.А., Шамсиддинова А.С., Узбекова Н.Р., Усмонова Д.Н. Дислипидемия и процессы перекисного окисления липидов при остром коронарном синдроме // Материалы республиканской конференции. – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 100.

25.Шамсиддинова А.С., Узбекова Н.Р., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. К вопросу симпато-адреналовой активности организма при остром коронарном синдроме // Материалы республиканской конференции. – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 101.

26.Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. Оценка уровней активности матриксных металлопротеиназ и других маркеров воспаления у больных острым коронарным синдромом // Материалы республиканской конференции. – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 102.

27.Шамсиддинова А.С., Хужамбердиев М.А., Усманова Д.Н. Маркеры иммунного воспаления при остром коронарном синдроме // Материалы республиканской конференции. – Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, №2. – С. 103.

28.Shamsiddinova A.S. Relationship between the metabolic disorders of catecholamines and primary inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome // Materials of the XV international scientific and practical conference. – England, 2019. – P. 286.

29.Shamsiddinova A.S., Usmanova D.N. Сравнительная оценка маркеров неспецифического воспаления и некоторых ключевых факторов прогнозирования у больных острым коронарным синдромом // Materialy XV Miedzynarodowej Naukowi Praktycznej Konferencji. – Polska, 2019. – P. 45.

Автореферат «Тил ва Адабиёт таълими журнали » журнали таҳририясида
таҳрирдан ўтказилди (_____ 2019 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,75. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.