РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

КАСИМОВА МУХЛИСАХОН САИДАКБАРХОДЖАЕВНА

СТЕНОКАРДИЯНИНГ ПАТОГЕНЕЗИНИ ИММУНГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.06 – Кардиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

УДК: 616.12-009.72:575.1-08

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИЛМИЙ ИММУНОЛОГИЯ МАРКАЗИ

КАСИМОВА МУХЛИСАХОН САИДАКБАРХОДЖАЕВНА

СТЕНОКАРДИЯ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ИММУНГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.06 – Кардиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1. PhD/Tib146 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Республика иммунология илмий марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:	**Исмаилова Адолат Абдурахимовна** тиббиёт фанлари доктори
	Тулабаева Гавхар Миракбаровна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	**Ахмедова Холида Юлдашевна** тиббиёт фанлари доктори
	Нуриллаева Наргиза Мухтархановна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.50.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2017 йил «____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ рақам билан рўйҳатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2017 йил «____» _____куни тарқатилди.
(2017 йил «_____» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т. У. Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З.С. Камалов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д.,профессор

Т.Р. Хегай
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д.

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертацияг мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) терапияси етарлича ўрганилгани, уни ташхислаш ва оптимизация методлари такомиллашиб бораётганига қарамай, унинг кенг тарқалиши, кўп ҳолларда ўлимга олиб келиши ва юрак-қон томири асоратлари келиб чиқиши сабабли бугунги кунда ҳам кардиологиянинг долзарб муаммолари қаторидадир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 2012 йилда дунёда 17,5 миллион киши юрак-қон томири касаллиги сабабли ҳаётдан кўз юмган, бу эса дунёда юз берган ўлимнинг 31% ташкил этади.

Жахон миқёсида, юрак ишемик касалликларида ривожланадиган субклиник кечиш ва яллиғланиш жараёни билан боғлиқ асоратларни эрта ташхислаш мухим тиббий ва ижтимойи муаммолардан бирига айланди. Ҳозирги кунда артерия деворлари яллиғланишига, яъни атеросклерозга биологик фаол моддалар ва молекулалар таъсирининг генетик бошқарувини аниқлаш муаммоси долзарб ва баҳсли бўлиб турибди. Бу борада цитокин генлари вариацияси мухим ўрин тутади. ЮИКда яллиғланиш иммуномаркерлари, TyG ва AIP индексларини эрта аниқлаш, даволаш натижаларини аниқ баҳолаш ва касаллик башорати учун юқори хавф гуруҳларини ажратиш илмий-амалий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилган. Амалга оширилган тадбирлар натижасида кардиология хизмати йўлга қўйилди, шифохоналарда юрак ўткир инфарктидан ўлим 30-40% дан 11-12% камайтирилди. Шу қаторда соғлиқни сақлаш тизимида ЮИКни аниқлаш муаммолари камаймаган ва ЮИК дан хаётдан кўз юмганлар сони республикамиздаги барча юрак-қон томир касалликлари ўлим кўрсаткичи даражасининг деярли яримини ташкил қилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йуналишлари Стратегиясида «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилинч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш» белгиланган. Бундан келиб чиққан холда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва ЮИК касалликлари кўпайишининг олдини олиш, айниқса барқарор ва нобарқарор стенокардияда кузатиладиган асоратларни эрта ташхислаш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон Қарори билан тасдиқланган “Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари туғрисида”ги ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ-4947-

сон Қарори билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йуналишлари Стратегияси» хамда 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 йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишнинг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Юрак-қон томири касалликлари (ЮҚТК) ҳозир ҳам дунёда ўлим сабаблари ичида етакчилик қилмоқда. Бу асосан умумий патогенез – ЮИК ривожланишининг асосий омилларидан бири бўлмиш атеросклероз билан боғлик касалликларга тааллуқлидир. Яллиғланиш назариясига кўра артериянинг иммун омиллари таъсирида шикастланиши атеросклероз патогенезининг асосий бўғинларидан биридир (Libby P. 2002, Нагорнев В.А. 2005, Кулинский В.И. 2007, Оганов Р.Г. 2007, Ridker P.M. 2003, Robbins C.S. 2013, Bornfeldt K.E. 2014, Визир В.А. 2010, Аронов Д.М. 2011, Гордеева Е.К. 2016 ва б.). Атеросклероз ривожланишининг муҳим механизмлари – лейкоцитлар фаоллашуви бўлиб, уларнинг артерия деворларига кўчиши, липопротеидлар алмашувининг бузилиши, макрофаглар ва силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферация ва модификацияси, қайта моделлашуви ва тромб ҳосил бўлиш жараёни цитокинлар орқали бошқарилиши аниқланган (Палеев Ф.Н. 2010, Рагино Ю.И. 2012, Libby P. 2011, Wang Z. 2011 ва бошқалар).

PHS (Physician’s Health Study), AMORIS (Apolipoprotein MOrtality RISk study), WHS (Women’s Health Study), MONICA (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease), ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) каби 20дан ортиқ истиқболли тадқиқот ишларида С-реактив оқсил (СРО) билан кардиоваскуляр хавф даражаси ўртасида алоқа борлиги қайд этилди (Devaraj S. 2009,Genest J. 2010, Holme I. 2010). Машҳур JUPITER тадқиқотида соғлом кишиларда ЮИК хавфи ривожланиши даражаси билан сўнгги нуқта (инсульт, инфаркт, ўлим) ҳамда паст зичликдаги липоротеидли холестерин (ПЗЛП ХС) ва юкори сезувчан СРО (юсСРО) ларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган (Ridker P.M. 2012). Статинларнинг плацебога нисбатан самарадорлиги юқори эканлиги йирик рандомизацияланган клиник тадқиқотларда (4S; WOSCOPS; AF/Tex; CAPS; LIPID; CARE; HPS) умумий ХС ва ПЗЛП ХС миқдорини 20-25%га, ЮИК асоратлари даражасини эса 25-40% га камайтиришда исботланган (Белоусов 2009).

Эпидемиологик тадқиқотлар 50% ҳолатларда юрак-қон томир патологияси наслдан наслга ўтишини кўрсатади. Интерлейкинлар генларининг промотор ҳудудларида аллель полиморфизм борлигини аниқлаш антиген стимуляциясида цитокинларни ишлаб чиқариш даражаси ҳамда яллиғланиш реакцияларни шаклланишига кўра индивидуал ранг-

баранглиkни тасдиқлайди (Рыдловская А.В. 2005, Плоткин А.В. 2007, Ройтберг Г.Е. 2010, Zhang H.F. 2010, Aoki A. 2012,Турмова Е.П. 2015, Караулов А.В. 2015).

Республикамизда юрак-қон томири касалликлари буйча ўлим даражаси ва тарқалганлик кўрсаткичлари, юрак ишемик касалликлари ва артериал гипертензия хавф омилларини аниқлаш бўйича (Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Д. 1990), маҳаллий ўсимликлар флорасидан тайёрланган дори воситалари самарадорлигини аниқлаш бўйича (Камилова У.К. 1998, Алимарданов Л. 1997), Тошкент шаҳрида ва қишлоқ аҳолисида ўсимликлар флорасининг кенг тарқалганлиги ва унинг юрак ишемик касалликларидаги профилактикасини аниқлаш (Махмудов Б.Х. 1987, Мамутов Р.Ш. 1992) бўйича бир қатор тадқиқот ишлари олиб борилган. ЮИКли беморларда атеросклерознинг иммун яллиғланиш патогенезини ўрганиш бўйича тадқиқотлар аввал олиб борилмаган.

Юқорида айтиб ўтилганлардан хулоса қилганда тиббиётдаги сўнги кашфиётлар ва ЮИКнинг турли шаклларини ўз вақтида ташхислашни ахамияти, юқори хавф гуруҳларида эрта ташхис қўйиш, атеросклерознинг олдини олиш ва даволаш масалалари долзарблиги ва устувор йўналишга эга эканлигини асослайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика иммунология илмий маркази режаларига мувофиқ ФТД-6 «Коронароген ва нокоронароген юрак-қон томир касалликлари ривожланишида иммуногенетик механизмлар аҳамияти» (2012-2015 йй) ва ФА-А10-Т010 «Ўзбек аҳолисида атерокальцинозли юрак-қон томири касалликларини эрта ташхислашнинг янги патогенетик асосланган ёндашувларини ишлаб чиқиш» (2015-2017) мавзусидаги лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЮИК кечиши клиник хусусиятларига боғлиқ носпецифик яллиғланишнинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИКда барқарор ва нобарқарор стенокардиянинг клиник ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш;

нобарқарор стенокардияли беморларда касалликнинг клиник кечиши ва иммун тизим ҳолатини баҳолаш;

ЮИК барқарор ва нобарқарор стенокардияли беморларда ФНО-α гени полиморфизмини аниқлаш;

ЮИК нобарқарор стенокардияли беморларда симвастатин ва леукомизин билан гиполипидемик даволаш динамикасида плейотроп самарадорликни аниқлаш;

юрак қон томир касалликлари асоратлари ривожланиши хавфини стратификациялаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ЮИКли 218 нафар бемор ва 41 нафар амалий соғлом одамлар олинди.

Тадқиқотнинг предметини ЮИКли бемор ва соғлом одамлар вена қони ва зардоби ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, биокимёвий, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЮИК барқарор ва нобарқарор стенокардияли беморларда клиник-иммунологик яллиғланиш биомаркерлари аниқланган;

илк бор нобарқарор стенокардияда яллиғланиш жараёнининг фаоллашуви анамнезида ПИКС ва ёндош 2 типли ҚД боғлиқлиги исботланган;

ЮИКда яллиғланишга хос цитокинлар спонтан махсулотининг ортиши тизимли носпецифик яллиғланиш жараён фаоллашуви билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор узбек популяциясида нобарқарор стенокардия ривожланишида ФНО-α гени (-308G>A) полиморфизмининг хавфли А аллели аниқланган;

илк бор симвастатин ва леукомизин билан даволаш нобарқарор стенокардияли беморларда яллиғланишга қарши таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

яллиғланиш клиник ва иммунологик биомаркерлари ЮИК нобарқарорлашувининг башоратловчи мезони эканлиги асосланган;

қонда яллиғланиш биомаркерлари миқдорининг ортиши ЮИКли беморларда носпецифик яллиғланиш белгиси эканлиги аниқланган;

ЮИКли беморларда AIP ва TyG индекслари юрак қон-томир асоратлари хавфи юқори ва қуйи бўлган гуруҳларини аниқлаш имконини яратган;

юрак-қон томир касалликлар асоратлари ривожланиш хавфини стратификациялаш алгоритми ишлаб чиқилган;

нобарқарор стенокардияли беморларда симвастатин ва леукомизин билан даволаш яллиғланишга қарши таъсири исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро хамда махаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса хамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти юрак ишемик касаллиги иммунопатогенези хусусиятлари ҳақидаги маълумотлар замонавий назарий билимлар доирасини кенгайтиради. Илк бор иммуногенетик тадқиқотлар натижасида барқарор ва

нобарқарор стенокардия кечиши ва ривожланиши механизмлари исботланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти яллиғланиш жараёни иммунологик маркерларини аниқлаш асосида юрак-қон томир асоратлари хавфи стратификациясининг янги алгоритми ишлаб чиқилган, бу эса стенокардия дестабилизацияси кузатилган ЮИКни скринингги, эрта ташхислаш, юрак-қон томир асоратлари юқори ва қуйи хавф гуруҳларини ажратиш, яллиғланишга хос цитокинларни аниқлаш, коронароангиография ва шу каби аналитик тадқиқотлар ўтказишга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Барқарор ва нобарқарор стенокардия патогенезининг клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш натижалари асосида:

стенокардия патогенезининг иммунологик хусусиятларини аниқлаш натижалари асосида ишлаб чиқилган «ЮИКга учраган беморларни клиник шарҳлашда яллиғланиш медиаторларининг аҳамияти» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 24 октябрдаги 8Н-д/40-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма миокард инфарктини ўтказган ЮИКли беморларда стенокардия ривожланишини эрта ташҳислаш ва башоратлаш, клиник кечишини аниқлаш, клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг аҳамияти асосида этиопатогенетик даволашни такомиллаштиришга хизмат қилади;

стенокардия патогенезининг иммунгенетик жихатларини аниқлаш бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази ва Тошкент шаҳридаги 7-шаҳар клиник касалхонаси амалий фаолиятига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 24 октябрдаги 8Н-д/40-сон маълумотномаси). Жорий қилинган ЮИКли беморларда клиник-иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш, ЮИКни скринингги, эрта ташхислаш, юрак-қон томир асоратлари юқори ва қуйи хавф гуруҳларини ажратиш, гиполипидемик терапия билан даволаш эса яллиғланишга хос цитокинлар миқдорининг камайиши имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 7 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Дисертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 11 мақола, жумладан 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 6 боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касалликлари патогенези иммунгенетик жиҳатлари муаммоларига замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда юрак ишемик касаллигининг эпидемиологияси, этиологияси, патогенези, ташхиси ва даволаш, яллиғланиш медиаторлари ва иммуноцитокинлар шаклланишида атеросклеротик пилакларнинг роли, юрак ишемик касаллигида полиморфизм генларнинг аҳамияти таҳлил қилиниб, замонавий маълумотлар умумлаштирилган. Яллиғланишда маркерлар миқдори ошишининг чамбарчас боғлиқлиги ва уларнинг юрак ишемик касаллиги ривожланишида прогнозли баҳоси келтирилган. Гиполипидемик дори воситаларининг плейотроп (яллиғланишга қарши) таъсири яллиғланиш биомаркерлари миқдорини камайтирувчи даволаш усуллари ҳам тилга олинган.

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касаллигили беморлар клиник тавсифи ва қўлланган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 27 ёшдан 75 ёшгача бўлган ЮИКли 218 та беморларнинг клиник тавсифи кўрсатилган (ўртача ёш 57,69±0,6). Оилавий анамнез ЮИКли 52,8% беморларда оғирлашган.

Биринчи (асосий) гуруҳ нобарқарор (авж олиб борувчи) стенокардияли (НС) 57,75±0,78 ёшни ташкил этувчи II функционал синф (ФС) Braunwald E. et al. (1989) тавсияси бўйича Соғлиқни сақлаш Вазирлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази юрак ишемик касаллиги бўлимига 2012-13 ва 2016 йилларда ётқизилган 138 та беморни ташкил этади. Улардан 64,5% и эркаклар (89 киши), 35,5%и эса – аёлларни (49 киши) ташкил қилади.

Иккинчи гуруҳга (таққослаш учун) барқарор стенокардияли (БС) II-III ФС ЮҚТК Канада жамияти таснифи билан мувофиқликда (1976 й.) ва умум Россия кардиологлар илмий жамияти (УРКИЖ) / жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) (2008) тавсияларига кўра Соғлиқни сақлаш Вазирлиги Тошкент шаҳар 7-чи клиник шифохонадаги пуллик кардиология бўлимига стационар даволанишга 2013 йил ва 2016 йил июль-август ойларида ётқазилган 80 та бемор киритилган. Беморларнинг ўртача ёши 57,8±1,04 ёшни ташкил этди. Улардан 43 таси (53,7%) эркаклар, 37 таси (46,3%) аёллар.

Назорат гуруҳидагилар шартли соғлом, амбулатор текширилган, юрак ишемик касаллигида клиник, инструментал-ташхислаш белгиларисиз ва юрак ишемик касаллигида оғирлашган оилавий анамнезга эга бўлмаган 41 нафар одамларни ташкил этди. Ўртача ёш 56,2±1,53 ёшни, улардан 25 таси эркаклар (60%) ва 16 та бемор (40%) аёлларни ташкил этди.

Мезон сифатида Европа кардиологлар жамияти (ЕКЖ) тавсияларига кўра илк пайдо бўлган ёки ривожланаётган стенокардиянинг типик кўринишлари (тинч ҳолатда 20 минутдан кўпроқ давом этган ангиноз оғриқлар, стабил давом этаётган стенокардиянинг яқинда содир бўлган ва Канада таснифига кўра камида III ФС га етган дестабилизацияси), шунингдек, II-III ФС кучланишдаги (ҳафтада 1 ва ундан ортиқ стенокардия эпизодлари) стабил стенокардия ЮИК верификацияланган ташхиси кабилар олинган.

Тадқиқот ишига ўткир миокард инфаркти бўлган ва 3 ой давомида миокард инфаркти ўтказган, ритмнинг ҳаётга хавф солувчи бузилишлари ва юрак кузатилиши бўлган, сурункали юрак етишмовчилиги III-IV ФС (NYHA); юрак-қон томирлари қисқариши сони даволашга қадар бир дақиқада <60та бўлган, сурункали обструктив ўпка касаллиги бўлган, юрак нуқсони, буйрак ва жигар етишмовчилиги, қалқонсимон без функциялари бузилган, инсулинга боғлиқ ҚД 2 типи, онкологик касалликлар, сурункали инфекцияли касалликлар, яллиғланиш ва аутоиммун касалликлар билан оғриган беморлар киритилмаган.

Анамнезни клиник тавсифлашга кўра НС беморларда БС беморлари билан таққослаганда миокард инфарктини ўтказиш 2,7 марта кўп (χ^2=3,9; P=0,048), ҚД 2 типи 3 марта кўпроқ (χ^2=3,8; P=0,05), 4,2 марта кўпроқ семириш учраган (χ^2=7,0; P=0,008), тана вазни индекси кўрсаткичлари юқори бўлган (p<0,05), СС беморлар гуруҳида эса юрак ишемик касаллиги пайдо бўлиш давомийлиги устунлик қилган (p<0,01).

НС беморлар гиполипидемик даволанишга асосланиб , «тасодифий» (II ва III гуруҳлар) ва « тасодифий бўлмаган » (I гуруҳ) танлов усулига кўра бўлинишди, I–гуруҳни 60-90 мг/сут леукомизин қабул қилган 37 беморлар, II–гуруҳни симвастатин (20-40 мг/сут) ва леукомизин билан комбинацияли даволанган (60-90 мг/сут) 32 беморлар ва III-гуруҳни симвастатин (20-40 мг/сут) қабул қилган–69 беморлар ташкил этишти. Европа кардиологлар жамияти (2007 йил) «ОКС ташхиси ва давоси бўйича тавсиялар»га мувофиқ ХС (холестерин) ЛППЗнинг тўлиқ миқдори унинг <100 мг/дл га пасайишини ва агар имкон бўлса < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л)гача пасайишини ҳисобланган.

Тадқиқот протоколига кўра текширувнинг қуйидаги босқичлари аниқланган: 1- стационар босқич (касалхонадаги 9-10 кун); 2- НС гуруҳи учун – амбулатор босқичда бемор стационар даволанишдан чиқарилганидан сўнг 3 ой давомида кузатилган. Амбулатор босқичда бемор ҳақидаги

маълумотлар телефон орқали олинган, улар такрорий текширишга таклиф қилинган ва салбий ҳолатлар кузатилганда касалхонага ётқизилган.

Тадқиқот методлари. Тадқиқотнинг инструментал методи ўз ичига ЭКГ (в 12 стандарт буришларларда 6-каналли ЭКГ- аппаратида «Marquette-Hellige» (GE,США)), ЭхоКГ(«ALOKA–MultiView» эхокардиографда стандарт методикада М- ва В- режимлардан фойдаланиб), брахицефал артерия томирлари доплер текшируви (ДГ БЦА) (ультратовушли тизимда «ALOKA – MultiView» (Япония) 7 МГц частотали чизиқли датчик билан сканерлаш йўли билан уйқу артериясининг умумий гуруҳини рангли доплерли картерлаш режимида).

Тадқиқотнинг биокимёвий методлари ўз ичига қуйидагиларни олади: липидли спектрни аниқлаш (умумий холестерин (ХС), триглицеридлар (ТГ), юқори зичлик липопротеидлар холестерини (ЮЗЛП ХС), жуда паст зичлик липопротеидлар холестерини (ЖПЗЛП ХС), паст зичлик липопротеидлар холестерини (ПЗЛП ХС), А ва В аполипопротеинлар концентрацияси, В/Ага нисбати, юқори сезувчан С-реактив оқсил (юсСРО), глюкоза миқдори, креатинфосфокиназлар (КФК), ферментлар (АСТ, АЛТ) ва бошқалар биокимёвий автоанализаторда «Randox» (Буюк Британия) иммунфермент таҳлили (ИФА) билан аниқланган.

Иммунологик тадқиқот Республика иммунология илмий маркази иммунфармакология ва иммунпатология лабораториясида ўтказилган. Яллиғланишга хос цитокинлар миқдорини аниқлаш (ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α) ва спонтан ва митоген-индукцияланган цитокин маҳсулотлари (ИЛ-1β, ФНО-α миқдорини аниқлаш иммунофермент таҳлил усулида «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) тест-тизимдан фойдаланиб «StatFax - 2100» (АҚШ) иммунофермент анализаторда олиб борилган.

Генетик тадқиқот. Тадқиқот ишида «DNA technology» (Москва, РФ) фирмасидан олинган термостабил ДНК-полимераздан Taq. фойдаланилган, Олигонуклеотид праймерлар -tggaagttagaaggaaacagac ва acacaagcatcaaggatacc, Соғлиқни сақлаш Вазирлиги Республика иммунология илмий марказида синтезланган (Тошкент ш., Ўзбекистон). ДНК учун манба тирсак венасидан вена қони 3-5 мл ҳажмда олинган. Геномли ДНК олиш учун модернизацияланган кўринишда қон ҳужайралари лизиси 2 босқичли методдан фойдаланилган. ДНК концентрациясини ўлчаш на спектрофотометрда NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA) олиб борди ва ДНКнинг барча намуналари 100 ng/µl бўлди. Полиморфли вариантларни турлаш учун TNFa (-308G>A, rs1800629) HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия) ва микрочипли PCR-детекцияси (MCE 202 MultiNA, Zhimadzu, Япония) методларидан фойдаланилган.

Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар статистик қайта ишлаш билан шахсий Pentium-IV компьютерда Microsoft Office Excel-2003 дастур

пакетлари ёрдамида стандарт статистик кўрсаткичларни (M, m, σ) ҳисоблаб статистик ишланмаларнинг ўрнатилган функцияларидан фойдаланиб қайд этилган. Фарқларни статистик кўрсаткичлар билан p<0,05да ҳисобланган.

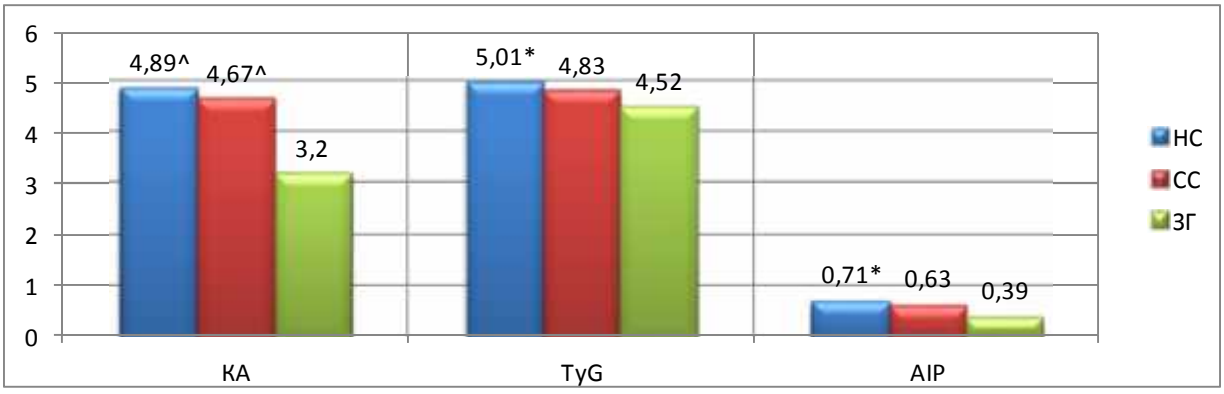
Диссертациянинг **«Стенокардияли беморларда клиник-инструментал ва липид кўрсаткичлар хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида шахсий кузатувлар натижаси ва уларнинг НС ва БС беморлар орасидаги ҳамда соғлом кишиларга нисбатан қиёсий баҳоси келтирилган. Беморлар клиник шикоятлари таҳлилига кўра НС беморларда оғриқ хуружи кўпроқ узоқ давом этиши билан тинч ҳолатда юклама оғир бўлмаганда юзага келганда ўртача 11,8±1,6 дақиқани ташкил этди (p<0,001). Хуружларнинг кўпайиши ҳафтасига 33,6±0,8 мартани ташкил этган (БСда эса 18,6±0,8 марта). Доим самарали бўлмаса-да ёки қисқа муддатга енгиллашиш берган бўлса-да нитроглицерин қабул қилишга эҳтиёж ортди, ҳафтада ўртача 30,4±0,7 таблетка (БСда эса 20,4±0,4)ни ташкил этди ва ишончли кўрсаткичга эга бўлди (p<0,001). Оғриқлар ҳаво етишмаслиги, тахикардия, АД нобарқарорлиги, қўрқувни ҳис қилиш билан кузатилган.

НС гуруҳидаги беморларда юрак қисқариши сони (ЮҚС) миқдори БС гуруҳидагиларга қараганда 5%(P=0,007)га баландроқлиги НС беморларда симпато-адренал тизимининг юқори фаоллашувини исботлайди. НС беморларда САҚБнинг (систолик артериал қон босими) ўртача кўрсаткичлари 144,2±2,1 мм.рт.ст.ни , БС беморларда эса– 137,4±2,1 мм.рт.ст.ни ташкил этди. Касаллик гуруҳларининг бир-бири билан таққослаганда шубҳасиз НСда баланд кўрсаткич эга бўлган (p<0,05). НС беморларда ДАҚБ (диастолик артериал қон босим) кўрсаткичи ҳам БС беморларга нисбатан юқорироқ қийматда бўлган, бироқ аниқ кўрсаткичга эга бўлмаган, 88,1±1,1 мм.рт.ст. ва 85,1±1,1 мм.рт.ст. мувофиқликда ташкил топган.

Стенокардияли беморларда ЭКГ ўтказилганда тадқиқот вақтида қуйидаги ўзгаришлар қайд қилинди. Беморлар гуруҳида БС 87,5% кишида юрак чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ), 43,7%ида сурункали юрак томирлари етишмовчилиги, 32,6%ида миокардда метаболитик ўзгаришлар, 23,7%ида миокардда дистрофик ўзгаришлар, 12,5 %ида бирламчи юрак қоринчалари экстрасистоласи кузатилган, 10%ида бирламчи юрак бўлмачаси экстрасистоласи, 8,8%ида Гисс тўплами чап оёқчаси тўлиқсиз блокадаси ва 8,8%ида миокардда чандиқли ўзгаришлар кузатилган. НС беморлари гуруҳида ЭКГда қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди: 89%ида юрак чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ), Т тишининг манфий кўринишида қайта қутбланиш турининг бузилиши 48% беморда, Т тишчасининг равон тури 12%да, ST сегменти депрессияси 34,7%ида, Т тишча юқори кўринишидаги ишемик ўзгариш 1,8%ида, 13%ида миокарднинг чандиқли ўзгаришлари, 20,5%ида Гисс тўпламининг чап оёқчаси тўлиқ блокадаси ва 16% беморларда бирламчи юрак қоринча экстрасистоласи кузатилди.

ЮИКли беморларда ЭхоКГ натижаларига кўра ЮЧҚ (юракнинг чап қоринчаси) функционал ҳолатининг қиёсий таҳлили турли йўналишли характер касб этди. НС беморларда ЮЧҚ якуний систологик ҳажми (ЯСҲ), якуний систолик ўлчам (ЯСЎ) кўрсаткичлари ошган қийматларни кўрсатишди, бироқ ишончлилик даражасига эга бўлишмаган. НС беморларда якуний диастолик ўлчам (ЯДЎ) кўрсаткичлари БС гуруҳдагиларга нисбатан 6%га ошган. (p<0,001). НС беморларда ЯДҲ ва ЯСҲ ЧО кўрсаткичларининг ошиши натижасида БС гуруҳдагиларга қараганда НС гуруҳида юрак отиш фракцияси пастроқ бўлган 9% (p<0,05). НС беморларда қоринчалар аро девор қалинлиги (ҚДҚ) 12,0±0,2 мм ни ташкил этган ва СС беморларга қараганда (11,2±0,2 мм) 7%га баландроқ бўлган (p<0,01). НС беморларда ҚДҚ БС га нисбатан 5%га баландроқ бўлган (p<0,01).

ЮИК умумий гуруҳидаги беморларда брахиоцефал артерия томирлари доплер текшируви кўрсаткичлари натижаларига кўра ўнг уйқу артериялари комплексини интим медиа қавати қалинлиги (УУА КИМҚ) соғлом шахсларга нисбатан 21,3% га ошган, бу стенокардияли беморларда УУАнинг атеросклеротик шикастланиши билан боғлиқлигини англатади. НС беморларда соғлом гуруҳдагиларга нисбатан УУА КИМҚ ўнгдан 25% га ишончли ошган (p<0,001). НС гуруҳида умумий уйқу артерияси интим медиа комплекс қалинлиги (УУА КИМҚ) ўнгдан БС гуруҳдагиларга қараганда 16%га ошган (p<0,05). ЮИК умумий гуруҳидаги беморларда соғлом шахсларга нисбатан ўнгдан УУА КИМҚ кўрсаткичлари 40%га ошган, бу стенокардияли беморларда атеросклеротик шикастланиш билан боғлиқ. НС беморларда соғлом гуруҳдагиларга нисбатан чапдан УУА КИМҚ 42%га ошган (p<0,001) ва БС гуруҳдагиларга нисбатан 17,6%га ошган (p<0,01). БС беморларда соғлом гуруҳ кўрсаткичларига қараганда чапдан УУА КИМҚ 21%га ошган (p<0,01)



1-расм ЮИКли беморларда КА, TyG и AIP индекслар кўрсаткичлари

Изоҳ: *-P<0,01-ишончлилик стенокардия гуруҳлари орасидаги фарқга кўра
^- P<0,001-ишончлилик назорат гуруҳидагилар фарқига нисбатан

Стенокардиянинг ўрганилаётган гуруҳларидаги липидлар алмашинувининг асосий кўрсаткичлари қиёсий таҳлил қилинганда иккала гуруҳда ҳам маълумотлар мос келган, НС беморларда кўрсаткич СС беморлар билан таққосланганда ошгани кузатилди, бироқ ишончлик даражасига етмаган. Соғлом гуруҳдагиларни стенокардия беморлар билан таққослаганда уммумий кўрсаткич стенокардияли беморларда ошгани кузатилган: умумий ХС 1,4 марта ($p<0,001$), ТГ 2 марта ($p<0,001$), ХС ЛПП3 1,3 марта ($p<0,05$), КА 1,5 марта ($p<0,001$).

Хавф индексининг қиёсий таҳлили (1 расм) TyG кўрсаткичларини НС беморларда БС беморларига қараганда етарлича ошганини аниқлади ($p<0,001$) ва AIP ($p<0,05$).

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касалликли беморларда яллиғланиш биомаркерларнинг роли»** деб номланган тўртинчи бобида клиник ва иммунологик яллиғланиш биомаркерлар таркиби тадқиқоти натижалари ҳамда асосий яллиғланишга хос цитокинлардаги спонтан ва индукцияланган маҳсулотларнинг қиёсий баҳолари келтирилган. Анамнезда МИ (миокард инфаркти) ўтказган ва ҳамроҳ ҚД 2 типи ЮИК беморларда яллиғланиш жараёнида носпецифик фаоллашувнинг ўзига хос хусусиятлари тасвирланган.

Стенокардия гуруҳлараро ўрганилган яллиғланиш маркерларининг қиёсий таҳлили НС беморларда (1-жадвал.) ЭЧТВ миқдорини 1,8 марта ($p<0,001$) ва фибриноген 1,1 марта ($p<0,05$) ошганини кўрсатган. НС беморлар соғлом гуруҳлар билан таққосланганда ЭЧТВ кўрсаткичи 2 мартага ошган ($p<0,001$), фибриноген миқдори эса 1,4 мартага ошган ($p<0,001$). БС беморларни соғлом гуруҳдагилар билан таққослаганда фибриноген ва ЭЧТВ миқдори 1,2 мартага баланд бўлган ($p<0,001$).

1-жадвал.

ЮИК беморларда яллиғланиш биомаркерлар кўрсаткичи (M±m)

Кўрсаткичлар	Нобарқарор стенокардия (n=138)	Барқарор стенокардия (n=80)	Соғлом гуруҳ (n=41)
юсСРО, г/л	5,7±0,3**^^^	4,5±0,3^^^	0,9±0,03
Лейкоцитлар ($10^{\wedge 9}$/л)	6,2±0,1^^^	6,1±0,4^	5,2±1,1
Лимфоцитлар	32,9±0,7	27,5± 0,8	33,0±0,91
ЭЧТВ, мм/ч	11,0±0,8***^^^	6,5±0,3^	5,4±0,3
Фибриноген, г/л	3,4±0,1*^^^	3,0±0,2^^	2,5±0,1
ИЛ–6, пг/мл	29,8±5,5**^^^	14,2±1,72^^^	3,4±0,3
ФНО–α, пг/мл	23,5±4,8*^^^	12,7±2,1^^^	4,6±0,8
ИЛ-18, пг/мл	168,3±10,6*^^^	134,4±8,9^	106,3±11,0

Изоҳ: *p<0,05,**p<0,01,***p<0,001 – ишончлилик фарқи НСК И билан ССК;
^p<0,05,^^p<0,01,^^^p<0,001 – ишочлилик фарқи назорат гуруҳига нисбатан.

НС беморларда соғлом шахсларга нисбатан юсСРО миқдори 5 мартага ошган (p<0,001) ва БС беморларда 4 мартага ошган (p<0,001). НС гуруҳидагиларда БС гуруҳдагиларга нисбатан юсСРО миқдори сезиларли 21% га кўпроқ (1,3 марта баланд) юқори бўлган (p<0,01), бу эса НС гуруҳида атеросклероз патогенезида яллиғланиш ҳақида маълумот беради.

Барқарор стенокардияли 71,4% беморда ўртача кўрсаткич 133,4±8,81, 14,2±1,7 ва 12,7±2,1 пг/мл бўлганда ИЛ-18, 76,2%да – ИЛ-6, 82,9%да - ФНО–α. миқдорининг ошгани аниқланди. НС беморларда ўртача кўрсаткич 168,3±10,6, 29,8±5,5 ва 23,5±4,8 пг/мл бўлганда ИЛ-18 миқдорини 79,4%,ида ИЛ-6 барча пациентларда ва ФНО–α 85,3%ида ошгани аниқланди.

БС гуруҳидаги беморларда назорат гуруҳидагиларга нисбатан ИЛ-6 ишлаб чиқарилиши 4,7 мартага ошгани аниқланди (p<0,001), НС гуруҳида эса назорат гуруҳидагилар билан таққослаганда бу кўрсаткич 10 мартага ошган (p<0,001). НС беморларда БС беморлар билан таққослаганда ИЛ-6 миқдори 2 мартага ошган (p<0,01).

НС беморларда ФНО–α, миқдори соғлом гуруҳдагиларга нисбатан 5 мартага ошган (p<0,001). БС беморларда ҳам соғлом шахслар билан таққослаганда ФНО–α миқдорининг ошиши кузатилди (p<0,001), фақат 3 мартага. Стенокардия гуруҳи ичидаги қиёсий таҳлиллар ФНО-а миқдорининг НС беморларда 2 мартага ошганини аниқлади (p<0,05).

ИЛ-18 миқдори НС гуруҳда соғлом шахслар билан таққосланганда 1,6 мартага баландлиги аниқланди (p<0,001), БС гуруҳидагиларда эса 1,3 мартага баланд (p<0,05). НС беморларда БС билан таққослаганда ИЛ-18 миқдори 1,3 мартага ошгани билан (p<0,05) эътиборни тортади.

Яллиғланиш цитокинлари ИЛ-1 ва ФНО-альфа спонтан ва индуцияланган ишлаб чиқарилиши ўрганилди. ИЛ-1 спонтан индукцияси БС гуруҳидаги беморларда 4,4 мартага ошган (34,04±9,5 пг/мл), НС гуруҳидаги беморларда эса 7 мартага ошган (54,87±10,32 пг/мл), бу қон ҳужайралари фаоллашуви ва уларнинг имкониятларини кучайтириб, яллиғланишга хос цитокинларни ишлаб чиқарилишини изоҳлайди. Назорат гуруҳидагиларда ҳам (7,78±1,05), стенокардия гурухлари орасида ҳам (p<0,05) аниқланган ўзгаришларнинг барчаси ишончли. БС гуруҳида ФНО-альфа спонтан маҳсулоти, 3 мартага ошган (32,76±5,47 пг/мл), НС гуруҳида эса соғлом гуруҳдагиларга нисбатан (10,48±3,75 пг/мл) 3,7 мартага ошган (39,07±6,27 пг/мл), бироқ стенокардия гуруҳлари аро таққослаш ишончли эмас эди.

ИЛ-1 нинг индуцияланган ишлаб чиқарилиши назорат гуруҳидагилардан аҳамиятли фарқ қилмади. ФНО-альфа индуцияланган ишлаб чиқарилиши БС гуруҳи беморларида (60,98±0,62 пг/мл) ва НС гуруҳида (60,53±1,04 пг/мл) назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар билан таққослаганда 1,4 мартага ошгани аниқланди (44,70±8,59 пг/мл), бироқ ўз ораларида аниқ фарқ аниқланмади.

НСни ўрганиш жараёнида аналитик ёндашув анамнезда ПИКС ва ҚД 2 типлари учрашининг юқори даражасини аниқлашга ёрдам берди, бу эса НС

беморларда яллиғланиш жараёнини янада чуқурроқ ўрганишга қизиқиш уйғотди.

МИ ўтказган НС беморлар учун анамнезда лимфоцитлар миқдорининг 1,2 мартага ошиши ($p<0,05$), ЭЧТ 1,6 марта ($p<0,05$), ИЛ-6 2 марта ($p<0,05$) ва ФНО-α в 2 мартага ошиши ($p<0,05$) кузатилган.

ЮИК беморларда СД 2 типининг мавжудлиги дестабилизацияланган стенокардияли беморлада глюкоза миқдорини 1,9 мартага ($p<0,001$), юсСРО 1,3 мартага ($p<0,05$), лимфоцитлар 1,1 мартага ($p<0,05$), ЭЧТВ 1,6 мартага ($p<0,05$) ва ИЛ-6 2,5 мартага ($p<0,05$), ФНО-а 2,4 мартага ($p<0,05$) ошишига боғлиқ.

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касаллиги кечиши прогнозида иммунгенетик профил ва яллиғланиш иммунобиомаркерларини мажмуавий баҳолаш»** деб номланган диссертациянинг бешинчи бобида генетик полиморфизм ФНО-а ассоцияланган ЮИК беморлардаги клиник-иммунологик ўзига хослиги келтирилган. Нобарқарор стенокардияли беморларда С-реактив оқсилга юқори сезувчанлик хавфи даражасидан келиб чиқиб, иммуняллиғланиш реакциялари натижалари ўрганилган.

Нобарқарор стенокардия (НС) ва барқарор стенокардия (БС) беморларда айрим клиник-иммунологик кўрсаткичларнинг генотипик профиллар билан алоқалари ФНО-α (-308G>A, rs1800629) гени ўрганилган.

Аллель ва генотиплар учрашиш даражаларининг полиморфизга кўра тарқалиши таҳлил қилинганда rs1800629 SS босим II-III ФС гуруҳида ва назоратдагиларда статистик кўрсаткичли фарқ аниқланмади ($\chi2<0.99$, $P>0.32$).

НС гуруҳи БС гуруҳи билан ва назоратдагилар билан қиёсий таҳлилда аниқ фарқлар аниқланди. rs1800629 полиморфизми А аллелининг нисбий хавф аҳамияти (OR) НС ва назорат гуруҳидагилар билан таққосланганда 18,47 ($P<0.004$)ни ташкил этди, A/G генотип ($OR=14,75$, $P<0,02$) кўпроқ аҳамият касб этди. A/A генотип фақатгина НС гуруҳида аниқланди ($OR=3.06$, $P<0,02$). А аллели, A/G ва A/A генотиплари учраш частотасининг юқорилиги барқарор (ривожланувчи) стенокардияда хавф ривожланиши вариантлари сифатида тавсифланади.

Бундан ташқари, ФНО-α генотипларнинг барқарор ва нобарқарор стенокардияли беморларда тарқалишини қиёсий таҳлил қилиш қуйидаги фарқларни кўрсатди (2-жадвал).

Шу тариқа, ФНО-α полиморфизми А аллельянинг OR миқдори 8.78 ($P<0.02$)ни ташкил этди. A/G ва A/A генотиплар $OR=6.82$ ва $OR=3.12$ миқдорлари кўрсаткичларини кўрсатди. ($P<0.08$). Доминант моделни ўрганишда кузатувлар A/A+A/G генотиплар $OR=8.14$га эга эканликларини кўрсатди ($P<0.03$).

Маркерларнинг липидли алмашинувини қиёсий баҳолаш соғлом шахсларга нисбатан (3-жадвал) ХС ($p<0,001$), ТГ, ХС ЛППЗ ($p<0,001$), ХС

ЛПЖПЗ (p<0,001) ва КА (p<0,001)ларнинг юқори миқдорини кўрсатди, уларнинг юқори миқдорлари NS гуруҳида салбий генотиплар билан A/G+A/A аниқланди.

НС гуруҳидаги беморларда G/G генотипли беморлар билан таққослаганда A/G+A/A генотиплар билан ассоцияланган КА индекси 18% га (p<0,05) ва АІР 11%га ошган (p<0,05)

2-жадвал.

НС ва СС шахсларда ФНО-α (-308G>A, rs1800629) қиёсий таҳлили

Аллеллар/генотиплар	НС	БС	χ^2	*p*	*OR*	
	n = 50	n = 51			кўрсат.	95% CI
A аллелья	0.080	0.010	5.84	0.02	8.78	1.08 – 71.58
G аллелья	0.920	0.990			0.11	0.01 – 0.93
A/A генотиплар	0.020	0.000	5.09	0.08	3.12	0.12 – 78.46
A/G генотиплар	0.120	0.020			6.82	0.79 – 58.85
G/G генотиплар	0.860	0.980			0.12	0.01 – 1.04

3-жадвал.

НС ва БС беморларда ФНО-α гени (-308G>A, RS 1800629) (M±m, n(%)) генотиплар тарқалишига нисбатан липид алмашуви миқдори ва глюкоза миқдорининг қиёсий баҳоси

кўрсаткичлар	НС		БС	Соғлом гуруҳ (n=41)
	Генотип G/G (n=43)	Генотип A/G+A/A (n=7)	Генотип G/G (n=51)	
умумий ХС, мг/дл	228,1±5,6^^^	245,5±14,6^^^	215,7±7,8^^^	158,3±3,34
ТГ, мг/дл	226,7±9,6*^^^	237,8±19,7^^^	196,9±11,5^^^	95,9±5,4
ПЗЛП ХС, мг/дл	144,2±4,8^^^	162,6±11,9^^	133,2±6,8^^^	101,1±2,77
ЮЗЛП ХС, мг/дл	38,5±0,9	35,3±1,5^	43,1±1,5*^	39,1±0,91
ЖЮЗЛП ХС, мг/дл	46,9±2,7^^^	48,8±8,9^^	40,6±2,7^^^	19,2±1,07
АК, отн.ед.	4,88±0,17**^^^	5,95±0,5^^^[A]	4,11±0,17^^^	3,2±0,09
Глюкоза, ммоль/л	7,05±0,57**^^	7,6±1,57	5,09±0,43	4,8±0,5
АІР, бирликка нисбатан.	0,76±0,02**	0,85±0,03 [A]	0,64±0,03	0,39±0,77
TyG, бирл.нис.	5,0±0,04**	5,1±0,09	4,80±0,05	4,52±1,95

^P<0,05, ^^P<0,01, ^^^P<0,001- ишончлилик назорат гуруҳига нисбатан;
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001- ишончлилик NS ва SS гуруҳлариаро G/G гени TNF-α (-308 G/A) генотиплари билан; [A] P<0,05- ишончлилик генотиплар ва NSгуруҳлари ичида

НС гуруҳидаги G/G генотипли беморлар қонидаги липидлар ва глюкоза миқдорини SS беморларга нисбатан қиёсий таҳлил қилишда ТГ миқдорининг 1,2 мартага (p<0,05), КА 1,2 марта (p<0,01), глюкоза миқдори 1,4 мартага ошганини кузатиш мумкин (p<0,01), бу нобарқарор стенокардия беморлар дислипидемиясида юқори атерогенликни кўрсатади.

НС гуруҳидаги G/G генотиплар билан беморларда юрак-қон томири асоратлари хавфи индекслари БС гуруҳидаги шу генотипли беморларга нисбатан қиёсий таҳлили АІР кўрсаткичларини 20% га(p<0,01) ва TyG 6 %га (p<0,001) ошганини кўрсатди. НС гуруҳидаги A/G+A/A генотиплар билан

беморларда G/G генотипли беморларга нисбатан КА индекслари 18% га (p<0,05) ва AIP 11%га ошгани ассоцияланди (p<0,05).

ЮИК беморлардаги клиник-иммунологик биомаркерлар миқдори ФНО-α гени(-308G>A, rs 1800629) генотиплар бўлинишига нисбатан таҳлил қилинди. (4.-жадвал). Яллиғланган маркерлар миқдори (ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-18, ютС-РО ва фибриноген) НС гуруҳидаги беморларда ҳам, SS гуруҳидаги беморларда ҳам соғлом шахсларга нисбатан етарлича юқори бўлган (p<0,001). Энг юқори кўрсаткичлар NS гуруҳидаги A/G+A/A генотипли беморларда аниқланиб, бу ҳақида диссертация давомида кенгроқ ёритилади.

Барча кузатилаётган гуруҳларда назорат гуруҳидагиларга нисбатан қон зардобида ФНО-α яллиғланган цитокинлар миқдориинг ошгани аниқланди, кўп ҳолларда G/G генотипли беморларда 2,8 мартага (p<0,001) ва НС гуруҳидаги G/A генотипли беморларда 13 мартага ошгани кузатилди (p<0,01). НС гуруҳи ичида генотиплар таққосланганда A/G+A/A генотипли беморларда G/G генотипли беморларга нисбатан ФНО-α миқдори 4,5 марта баланд бўлган (p<0,01)

4-жадвал.

НС ва БС беморларда ФНО-α гени (-308G>A, RS 1800629) генотиплари тарқалишига нисбатан клиник-иммунологик яллиғланиш биомаркерларни қиёсий баҳолаш (M±m)

кўрсаткичлар	НС		БС	Соғлом гуруҳ (n=41)
	Генотип G/G, (n=43)	Генотип A/G+A/A (n=7)	Генотип G/G (n=51)	
ФНО-а, пг/мл	13,4±1,2^^^	$60,6±17,2^{AA}$^^	12,5±2,1^^^	4,58±0,81
ИЛ-6, пг/мл	17,9±2,3^^^	$57,3±14,8^{A}$^^^	14,5±1,8^^^	3,42±0,28
ИЛ-18, пг/мл	155,0±10,65^^	197,7±23,9^^	133,69±9,14	106,3±11
СРО, мг/л	6,65±0,8*^^^	7,25±1,69^^^	4,48±0,31^^^	0,9±0,03
Фибриноген,г/л	2,98±0,1^^^	$3,62±0,25^{A}$^^^	3,15±0,18^^	2,5±0,09
Лейкоцитлар, $x10^2/1$	6,47±0,26*	6,30±0,38	5,72±0,16	5,2±1,1
Лимфоцитлар, %	31,9±0,93*	29,3±1,55	28,41±1,15	33,0±0,91
ЭЧТ, мм/с	10,2±1,17*	11,1±4,14	6,37±0,45	6,5±1,9

^P<0,05, ^^P<0,01, ^^^P<0,001- ишончлилик назорат гуруҳидагиларга нисбатан
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001- ишончлилик NS ва SS гуруҳлариаро G/G генотиплар билан TNF-α гени (-308 G/A); ^{A}P<0,05, ^{AA}P<0,01, ^{AAA}P<0,001- ишончлилик NS гуруҳи ичида орасида G/G и A/G+A/A гена TNF-α (- 308 G/A генотипларарo).

НС ва БС G/G генотиплар билан гуруҳлар таққосланганда аниқ фарқ кўринмади, бироқ NS гуруҳидаги беморларда ошишга мойиллик кузатилди. NS гуруҳидаги A/G+A/A генотипли беморларда комплекс интим-медиа ўнгдан ОСА миқдорининг G/G генотипли беморлар билан таққослаганда (0,92±0,04) 16%га (1,07±0,06, p<0,05) юқори ошган қатлами кузатилди. ИЛ-6 яллиғланган цитокиннинг зардобли миқдорини соғлом шахсларга нисбатан қиёсий таҳлил қилиш унинг НС гуруҳда G/G генотипли беморларда етарлича ошганини кўрсатди 5,2 марта (p<0,001), G/A+A/A генотиплиларда

16,8 марта (p<0,001), ва БС гуруҳидаги G/G генотиплиларда 4,2 мартага ошгани кузатилди (p<0,001). ИЛ-6 миқдорини НС беморларда қиёслашда G/A+A/A генотипли беморларда G/G генотипли беморларга нисбатан ФНО-α гени (-308G>A) 3,2 мартага (p<0,05) аниқ ошгани кузатилди.

НС ва БС гуруҳлараро яллиғланган клиник маркерлар кўрсаткичлари G/G генотиплари билан қиёсий баҳоланганда НС беморларда вчСРБ миқдорининг 1,5 марта (p<0,05), лейкоцитлар миқдори 1,1 мартага (p<0,05), лимфоцитлар миқдори 1,1 мартага (p<0,05) ва СОЭ 1,6 мартага (p<0,05) ошгани аниқланди. Фибриноген миқдори НС гуруҳида G/A+A/A генотиплари G/G генотипли беморларга нисбатан 1,2 мартага (p<0,05) ошгани кузатилди.

НС беморларда атеросклероз ривожланиш патогенезида ҳужайравий яллиғланишда биомаркерларнинг ролини аниқлаш учун юсСРО хавфи даражасидан келиб чиқиб яллиғланишга хос цитокинлар ўзгаришининг диапазони ўрганилди. юсСРОни аниқлаш натижалари интерпретациясида Америка кардиологлар ассоциациясининг қуйидаги тавсияларига амал қилдик: юсСРОда 1 мг/лдан камроқ қон-томир асоратлари (ўткир миокард инфаркти, инсульт) паст, юсСРОда 1 дан 3 мг/лгача – ўртача юсСРОда 3 мг/лдан кўпроқ – юқори.

Яллиғланган биомаркерларни юсСРО хавфи пастроқ бўлган гуруҳларда ютСРО 1 мг/л миқдорда қиёсий таҳлил қилинганда НС беморларда ЭЧТВ миқдори 2,3 мартага (p<0,01) ва юсСРО 1,4 мартага ошгани кузатилди. (p<0,05). НС гуруҳидаги хавф пастроқ бўлган назорат гуруҳи беморлари таққосланганда ЭЧТВ 2 мартага (p<0,01), ИЛ-6 2,7 мартага (p<0,05), ФНО-а 1,4 мартага (p<0,05) ва ИЛ-18 1,4 мартага ошгани аниқланди (p<0,01), БС гуруҳида эса назоратдагиларга нисбатан яллиғланган биомаркерлар миқдорининг аниқ ошиши кузатилмади.

5-жадвал.

Нобарқарор стенокардияли беморларда ютСРО хавфи даражасига нисбатан яллиғланиш медиаторлар кўрсаткичлари (M±SD)

Кўрсаткичлар	юсСРО до 1 мг/л НС (n=20) СС (n=17)	юсСРО 1-3 мг/л НС (n=30) СС (n=30)	юсСРО юқори 3 мг/л НС (n=88) СС (n=33)	Соғлом гуруҳ (n=41)
ЭЧТ, мм/ч	11,6±2,1^^**	12,3±2,0^^^	10,5±1,0^^^**	5,4±0,3
	5,1±0,4	6,8±0,3^^**	7,1±0,7^	
юсСРО, мг/л	1,0 ±0,1*	2,4±0,1^^^	7,23±0,4^^^***	0,9±0,03
	0,74±0,1	2,36±0,2^^^	5,41±0,2^^^	
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	2,8±0,1^	3,2±0,1^^^	2,5±0,1
	2,66±0,5	2,88±0,3	3,29±0,2^^^	
ИЛ-6, пг/мл	9,2±1,0^^^	19,7±5,2^^	33,4±7,3^^^**	3,4±0,3
	6,2±3,9	14,8±2,9^^^	12,1±1,2^^^	
ФНО-α, пг/мл	6,4±0,4^	18,0±4,8	26,5±6,4^^^**	4,6±0,8
	6,2±1,7	8,88±0,8^^^	13,1±2,6^^	
ИЛ-18, пг/мл	153,6±17,0^	167,8±30,6	174,6±10,8^^^*	106,3±11,0
	127,5±6,5	152,3±5,4^^^	127,4±10,1	

^p<0,05,^^p<0,01,^^^p<0,001 – ишончлилик назорат гуруҳи таққослаш кўрсаткичига кўра
*p<0,05,**p<0,01,***p<0,001 – ишончлилик НС ва ССларни таққослаш кўрсаткичларига кўра

НС ва БС гуруҳларини таққослашдаги юсСРО 1-3 мг/л миқдорда ўртача хавф бўлган гуруҳларда нобарқарор стенокардия беморларда ЭЧТВ 2 мартага (p<0,01) ошган. НС беморлар назорат гуруҳидагилар билан таққосланганда ЭЧТВ миқдори 2,3 марта (p<0,001), ютСРО 2,7 марта (p<0,001), фибриноген 1,1 марта (p<0,05), ИЛ-6 5,8 марта юқори бўлган (p<0,01), БС гуруҳи беморларида эса ЭЧТВ миқдори 1,3 марта (p<0,001), юсСРО 2,6 марта (p<0,001), ИЛ-6 4,4 марта (p<0,001), ФНО-а 2 марта (p<0,001) ва ИЛ-18 1,4 марта юқори бўлган (p<0,001).

НС беморлардаги юсСРО 3 мг/лдан кўп миқдорда юқори хавф бўлган гуруҳларда БС гуруҳидаги хавф юқори бўлган беморларга нисбатан ЭЧТВ миқдори 1,5 марта (p<0,01), юсСРО 1,3 марта (p<0,001), ИЛ-6 2,8 марта (p<0,01), ФНО-а 2 марта (p<0,01), ИЛ-18 1,4 марта (p<0,01), шунингдек, КАх 1,1 марта (p<0,05) ва оч қорин глюкоза миқдори 1,3 марта юқорилиги ассоцияланган (p<0,001). Назорат гуруҳидаги НС ва СС гуруҳлардаги барча яллиғланган биомаркерлар кўрсаткичи таққосланганда ошганини кўриш мумкин (p<0,001).

Диссертациянинг **«Нобарқарор стенокардияли беморларда яллиғланишга қарши гиполипидемик даволаш самарадорлиги»** деб номланган олтинчи бобида нобарқарор (авж олиб борувчи) стенокардияли беморларда гиполипидемик воситалар билан даволашгача бўлган ва даволаш динамикасида липидли спектрлар, яллиғланиш биомаркерлари ва зардобдаги цитокин миқдори қиёсий баҳоланган.

3 ойлик даволашдан сўнг барча гуруҳдаги беморларда ХС (I-p<0,05, II-p<0,01, III- p<0,001) ва КАх (I-p<0,01, II-p<0,01, III- p<0,001) умумий миқдори пасайгани кузатилди, бу гуруҳларда симвастатин билан монотерапия ўтказилишининг юқори аҳамияти билан асосланади.

Леукомизин билан монотерапия қабул қилган беморларда ХС ЛПЮЗ миқдорининг ошиши эътиборни тортади (p<0,05). Леукомизин ёки симвастатин билан монотерапия қабул қилган беморларда айрим ТГ (p<0,05) ва ХС ЛПЖПЗ миқдорининг пасайиши кузатилган (p<0,05).

Гиполипидемик дори воситаларининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш (леукомизин ва симвастатин) юсСРО концентрациясини учала гуруҳда ҳам ишончли пасайишини кўрсатди (p<0,001), бу симвастатинда ҳамда олигвонда плейотроп хусусиятлар борлигини тасдиқлайди. Яллиғланишга қарши леукомизиннинг симвастатин билан фаол комбинацияланган давоси яллиғланишнинг биокимёвий маркерлари - фибриноген динамикасини ҳам тасдиқлайди. - II гуруҳ беморларда фибриноген миқдорининг аниқ пасайиши кузатилади (p<0,05), I ва III гуруҳларда фақатгина пасайишга мойиллик кузатилди. Барча гуруҳлардаги лейкоцитлар ва ЭЧТВ миқдори кўрсаткичлари пасайган, фақатгина симвастатин билан монотерапия олган гуруҳларда лейкоцитлар миқдори сезиларли пасайиши кузатилган (p<0,05).

Шунингдек, даволаш жараёнида яллиғланиш зардоб биомаркерлари: учала гуруҳда ҳам ИЛ-6 цитокинлари (p<0,05) ва симвастатин ҳамда симвастатин билан биргаликда леукомизин қабул қилган беморлар гуруҳида ФНО-α (p<0,05) миқдорининг пасайганлиги яллиғланишга қарши таъсир борлигини кўрсатади. ИЛ-18 цитокин миқдори леукомизин билан монотерапия қабул қилган гуруҳда даволаш динамикаси ўзгаришсиз қолди, бироқ симвастатин ва леукомизин билан симвастатинни биргаликда қабул қилган гуруҳда ўсиш кузатилган, лекин бу аниқ аҳамиятли характер касб этмаган (p=0,2).

Леукомизин қабул қилган беморлар гуруҳида ИЛ-6 миқдори 1,8 мартага (45,5%да) (P<0,001), ФНО-α в 1,2 мартага (15%да) (P<0,01) ва ИЛ-18 миқдори даволашга қадар бўлган кўрсаткичларга нисбатан ўзгармаган. Симвастатин қабул қилган беморлар гуруҳида ИЛ-6 кўрсаткичлари 2,8 марта (65%да) (P<0,05), ФНО-α 3 марта пасайган (65,9%да) (P<0,05) ва ИЛ-18 8% га натижа кўрсаткичларига нисбатан ошган.

6-жадвал

Текширилган гуруҳларда (M±m) яллиғланиш биомаркерлари миқдори динамикаси (3 ой давомида)

кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=37)	II гуруҳ (n=32)	III гуруҳ (n=69)
	натижа	натижа	натижа
	Даволашдан кейин	Даволашдан кейин	Даволашдан кейин
юсСРО, г/л	6,4±0,5	5,9±0,6	4,9±0,6
	2,8±0,4^^^	2,6±0,3^^^	2,7±0,4^^^
Лейкоцитлар (10⁹/л)	6,0±0,2	6,2±0,2	6,3±0,2
	5,9±0,4	5,9±0,5	5,7±0,3^
ЭЧТ, мм/ч	8,7±1,4	11,4±1,7	12,1±1,3
	7,6±1,9	9,0±2,1	10,1±2,0
Фибриноген, г/л	3,0±0,2	3,1±0,1	2,9±0,1
	2,9±0,5	2,7±0,1^	2,4±0,01^^^
ИЛ-6, пг/мл	14,3±3,0	29,2±9,2	42,2±11,2
	7,8±0,5^^^	9,9±1,5^	14,9±3,0^
ФНО-а, пг/мл	11,0±2,9	16,3±3,7	33,4±10,5
	9,3±1,1^^	8,6±0,7^	11,4±2,7^
ИЛ-18, пг/мл	180,5±15,7	161,1±14,8	168,8±17,1
	179,1±21,7	180,9±23,3	190,6±44,1

Изоҳ: ^ P<0,05, ^^ P<0,01, ^^^P<0,001 – ишончлилик натижа кўрсаткичларига нисбатан фарқланади; (нопараметрик бўлиниш ҳолатларида –Вилькоксон мезонлари);

Шунингдек, аниқ натижалар леукомизин ва симвастатин билан комбинацияланган терапия қабул қилган гуруҳларда аниқланган: ИЛ-6 миқдори 3 мартага (66%да) (P<0,05), ФНО-α 2 мартага пасайган (47%да) (P<0,05), лекин ИЛ-18 22%га натижа кўрсаткичларига нисбатан ошган. Тадқиқот натижалари гиполипидемик терапия қабул қилиш яллиғланган

цитокинлар миқдорини камайтиришини кўрсатади, бу эса ўз навбатида ушбу дори воситаларининг плейотроп самарадорлиги (яллиғланишга қарши) ҳам тасдиқлайди.

НС беморлари орасида юсСРО индивидуал кўрсаткичларининг ошиши ўрганишда ҳар бир текширилувчиларни 2 гуруҳга ажратдик: бўлиш медианаси бўйича 5 мг/дл дан юқори ва қуйи гуруҳлари. Бунда беморларда юсСРО<5 мг/дл миқдори ўрганилаётган терапия гуруҳларда липидли алмашинуви, аполипопротеин ва юсСРО яллиғланган маркерлари миқдорида натижавий кўрсаткичлардан фарқ бўлмаган.

юсСРО юқори 5 мг/дл миқдоридаги гуруҳлардаги терапия режимлари ўрганилаётган беморлар орасида липид алмашинуви натижалари кўрсаткичларидан фарқ бўлмаган, текширишга ХС ЛППЗ >100 мг/дл, миқдорли беморлар танлаб олинган бўлса-да, III гуруҳда натижавий кўрсаткичлар ХС ЛПЮЗ ва А Ага кўра бир қанча юқори бўлган, а А В/А Ага нисбатан паст бўлган.

Текширилган беморларнинг ҳаммасида бўлгани каби, касаллик патогенезида систем яллиғланиш стресси етакчи омил бўлган ва ЮРУ бошланғич кўрсаткичи юсСРО > 5 мг/л тенг келган беморларда умумий ХС, ХС ЛППЗ миқдори, 2-ва 3-гуруҳларда атерогенлик коэффициенти пасайиши кузатилган, ишончлилик даражасига кузатишлар сони камайганлиги таъсир қилиши мумкин.Аполипопротеинлар фракциялари нисбатининг камайишига, кузатишлар сонининг камайиши билан бир қаторда уларнинг бошланғич кўрсаткичларидаги фарқлар таъсир қилиши мумкин (4-жадвал). Бироқ, шунга қарамай, Апо В миқдори ва В/А нисбати III гуруҳда ишончли пасайган, II гуруҳда В/А нисбатининг камайиши қайд этилган. Бунда I гуруҳда, умуман текширилганларнинг барчасида бўлгани каби ХС ЛПЮЗ ва Апо А ошишига мойиллик кузатилган (4-жадвал).

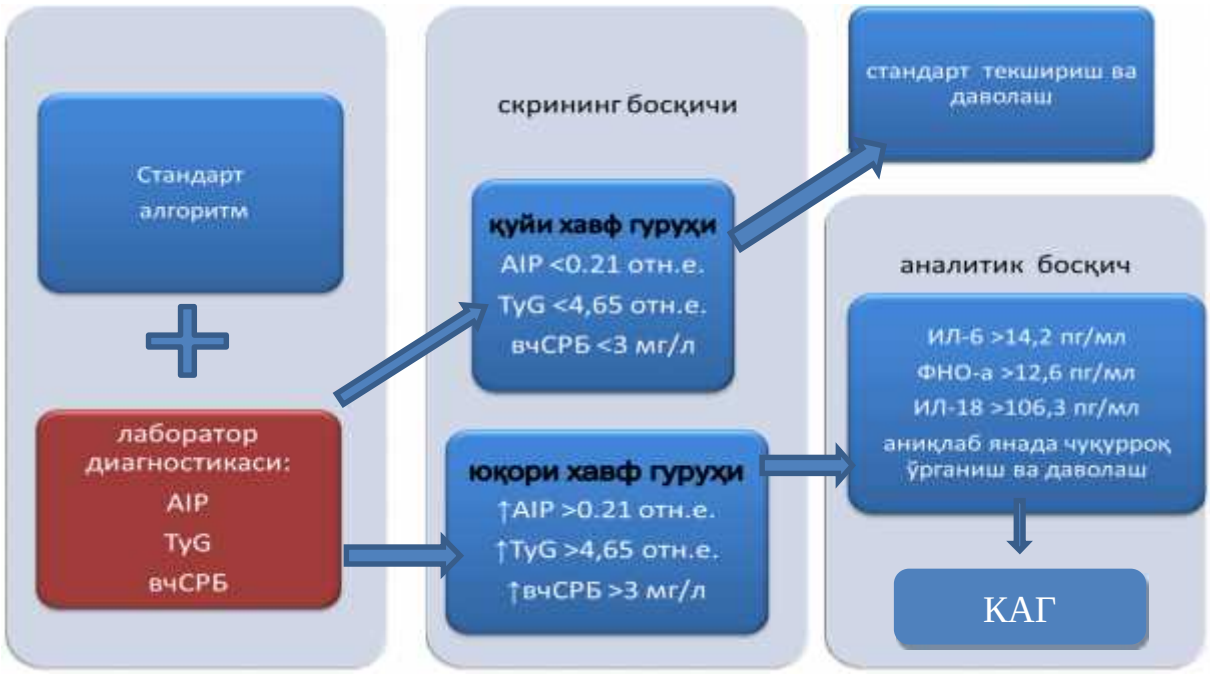
юсСРО концентрацияси I гуруҳда 59,0%, га II гуруҳда 76,6% га, III гуруҳда эса 69,5% га пасайганлиги билан эътиборни тортади. Шундай экан, яллиғланиш маркерларининг юқори кўрсатгичида олигвон таъсири юсСРО < 5 мг/л миқдоридаги беморларга нисбатан (28,1%, P<0,05) 2 марта (59,0%да) юқори бўлган, бу препаратдан юсСРО > 5 мг/л.кўрсаткичлари юқори бўлган беморларда яллиғланиш жараёнини стабилизациялашда фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини асослайди.

Шундай килиб, умуман, мухокама қилинган яллиғланиш биомаркерлари ихтисослаштирилган амалда енгил ўрта ёки ноаниқ хавф гуруҳларида (масалан атеросклероз ёки атеросклероз ривожлантирувчи хавфларга боғлиқ асосий классик хавф омиллари бўлмасада симптомсиз, лекин кам миқдорда метаболик, яллиғланиш, эндокрин ёки ижтимойи хавфи бор беморларда) қўшимча маълумотларни тақдим этиши мумкин.

Шу мақсадда ЮИКли беморларда имкон нисбати ҳисоблаш усули билан кардиоваскуляр асоратлари ривожланиш хавфи алгоритми ишлаб

чиқилиб таҳлил қилинган (2-расм), масалан TyG индекс > 4,65 (OR = 4,44, 95% CI = 2,45-8,05), AIP индекс OR = 31,6, 95% CI = 9,26-107,8), юсСРО >3мг/л (OR = 2,50, 95% CI = 1,43-4,4), ИЛ-18 OR = 4,14, 95% CI = 2,16-7,94), ИЛ-6 > 14,2 пг/мл (OR = 1,30, 95% CI = 1,07-1,58) и ФНО-а > 12,6 пг/мл (OR = 1,20, 95% CI = 1,00-1,47). ЮИКли беморларда AIP ва TYG индексларини ҳисоблаш кардиоваскуляр асоратларини ривожланиш хавфи паст ва юқори бўлган гуруҳларни аниқлаш имконини беради. Буларнинг барчаси кардиоваскуляр асоратларни ривожланиш хавфини, шу жумладан диагностик скрининг ва аналитик босқичларини аниқлаш учун алгоритм ишлаб чиқишга хизмат қилди.

Скрининг босқич ЮИК стенокардияни нобарқарорлашувини эрта ташхислаш ва кардиоваскуляр асоратлар ривожланиш хавфи паст ва юкори булган беморларни баҳолашга имкон беради. Юкори хавф гуруҳидаги беморлар текширишнинг аналитик босқичида ўтишлари керак, бу эса яллиғланиш цитокинларини ўрганишни ўз ичига олади, чунки улар носпецифик яллиғланиш жараёнинг чуқурлигини аниқлашни назарда тутади бу эса атеросклерознинг беқарорлашувига олиб келади, кейинчалик коронароангиография текшириш усули қилиниши тавсия этилади.



2-расм. юсСРО TYG ва AIP индекслари буйич юрак-қон томир касалликлари асоратларини ривожланиш хавфларини даражалаш алгоритми.

Қўшимча: AIP- плазма атерогенлиги индекси (ТГ ЮЗЛП ХСга нисбати), TyG – ТГ глюкозага нисбати коэффициенти,юсСРО-юқори сезувчан Сғреактив оқсил, reaktiv protein, ИЛ-интерлейкин, ФНО-ўсимта некроз омили, КАГ-коронароангиография

ХУЛОСА

1. Барқарор стенокардияли беморларга нисбатан нобарқарор стенокардияли беморларда иммуняллиғланиш жараёни фаолашуви юсСРО миқдорини 21%га, фибриногенни 11,8%га, яллиғланишга хос цитокинлар гиперэкспрессияси ИЛ-6 ни 52,3%га, ФНО-α ни 45,9%га, ИЛ-18ни 20%га ошиши билан кечди. ИЛ-1β ва ФНО-α стимуляцияси индекслари пасайиши, айниқса НС беморларда цитокинлар спонтан ишлаб чиқарилиш ортиши туфайли кузатилган.
2. Стенокардиянинг нобарқарор кечиши беморларда ПИКС ва хамрох ҚД 2 типи, анамнезда семиришни кўп учраши; тана вазни индекси, юрак уриш сони, систолик артериал қон босими, оч қорингa глюкоза миқдори, TyG ва AIP индекслари ошиши; интима медиа қават қалинлиги, юрак чап қоринчаси якуний диастолик ўлчами, қоринчалараро девор қалинлиги ва юрак чап қоринчаси орқа деворини улчами юқорилиги ва юракда қон отилиши фракцияси кўрсаткичларининг пастлиги билан боғлиқ бўлган.
3. НСли миокард инфарктини утказган беморларда лимфоцитлар миқдорининг 14%га, ЭЧТВ 35,9%га, ИЛ-6 50,8%га, ФНО-α 47,4%га ошиши аниқланган. НСли хамрох ҚД 2 типи бўлган беморларга юсСРО кўрсаткичларининг 25,5%га, лимфоцитларни 10,8%га, ЭЧТВни 37,5%га ва ИЛ-6 56,7%га, ФНО-а 57,9%га ошиши хос бўлган.
4. ЮИК ривожланиши генезида ФНО-α (-308G>A) генининг A - аллели, A/G ва A/A генотиплари ўзбек аҳолиси орасида нобарқарор стенокардия ривожланишини хавфли вариантлар ҳисобланади. A/G+A/A генотиплари фақатгина НС бўлган беморлар гуруҳида аниқланиб, қон зардобида ФНО-α 77,9%га, ИЛ-6 68,8%га, фибриногенни 17,7%га, холестерин атерогенлик коэфициентини 18%га ва AIP индексини 10,6%га ошиши кузатилган.
5. Яллиғланишга қарши таъсирнинг юқори самарадорлиги леукомизин ва симвастатин билан биргаликда даволанишда кузатилган бўлиб, яллиғланиш медиаторлари миқдори: ютСРО 56%га, ИЛ-6 66%га ва TFN-α 47,2%га камайиши кузатилган.
6. юсСРО миқдори, AIP ва TyG индекслари ўрганишнинг натижасига асосланиб ЮИКли беморларда юрак-қон томири асоратларининг юқори ва қуйи хавфи ривожланиши алгоритми ишлаб чиқилган ва

аналитик босқичида асосий яллиғланишга хос цитокинларини аниқлаш ва коронароангиография ўтказиш кўзда тутилган.

РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ ИММУНОЛОГИИ И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ

КАСИМОВА МУХЛИСАХОН САИДАКБАРХОДЖАЕВНА

ИММУННОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СТЕНОКАРДИИ

14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.06 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1. PhD/Tib146

Диссертация выполнена в Республиканском научном центре иммунологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Научные руководители:	**Исмаилова Адолат Абдурахимовна** доктор медицинских наук
	Тулабаева Гавхар Миракбаровна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	**Ахмедова Холида Юлдашевна** доктор медицинских наук
	Нуриллаева Наргиза Мухтархановна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 года в _____часов на заседании разового научного совета при научном совете DSc.27.06.2017.Tib.50.01 при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском научном центре иммунологии (зарегистрирована за №) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «____» _____ 2017 года.)

Т. У. Арипова
Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

З.С.Камалов
Ученый секретарь научного совета
по присуждениюучёных степеней,
д.м.н.,профессор

Т.Р.Хегай
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на достаточную изученность, совершенствование методов диагностики и оптимизации терапии ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся наиболее актуальной проблемой кардиологии в связи с высокой распространенностью и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. По данным ВОЗ в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире.

Во всем мире одной из ключевых медицинских и социальных проблем является ранняя диагностика развития осложнений у больных ИБС, которые обусловлены субклиническим течением и активацией неспецифического воспалительного процесса. На сегодняшний день остается актуальным и дисскутабельным генетическая регуляция возникновения и течения воспаления в артериальной стенке и экспрессией в ней биологически активных веществ и молекул. В этом важное место имеет влияние вариации генов цитокинов на атеросклероз. Определение уровней иммунобиомаркеров воспаления, TyG и AIP индексов, стратификация группы высокого риска для улучшения прогноза и точной оценки результатов лечения остаются ведущим направлением научно-практических исследований.

За годы независимости, в республике по преобразованию системы здравоохранения осуществлена целенаправленная широкомасштабная работа. В результате проведенных мероприятий налажена кардиологическая служба, снижена госпитальная летальность от инфаркта миокарда от 30-40% до 11-12%. Наряду с этим, проблемы в системе здравоохранения по выявляемости ИБС не снижаются и становятся причиной половины всех случаев смерти больных от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей Республике. В стратегиях действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы определено «дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населению, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений». Исходя из этого, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения и снижению заболеваемости ишемической болезнью сердца, в особенности ранней диагностики развития осложнений у больных стабильной и нестабильной стенокардией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных Президентом Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 года № ПП- 1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», а

также приказа от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики V. «Медицина и фармакология»

Степень изученности проблемы. ССЗ по-прежнему остаются ведущей причиной смертности во всем мире. В основном это касается заболеваний, связанных с общим патогенезом – атеросклерозом, важнейшим фактором развития ИБС. Согласно воспалительной теории атеросклероза, основным звеном его патогенеза является иммуноопосредованное повреждение артерий (Libby P. 2002, Нагорнев В.А. 2005, Кулинский В.И. 2007, Оганов Р.Г. 2007, Ridker P.M. 2009, Robbins C.S. 2013, Bornfeldt K.E. 2014, Визир В.А. 2010, Аронов Д.М. 2011, Гордеева Е.К. 2016 и др). Важные механизмы патогенеза атеросклероза-активация лейкоцитов, их миграция в артериальную стенку, нарушение обмена липопротеидов, пролиферация и модификация макрофагов и гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования и тромбообразования регулируются цитокинами на всех этапах повреждения (от инициации до развития осложнений) (Палеев Ф.Н. 2010, Рагино Ю.И. 2012, Libby P. 2011, Wang J. 2011 и др).

Более чем в 20 проспективных исследованиях таких как, PHS (Physician’s Health Study), WHS (Women’s Health Study), MONICA (Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease), ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), AMORIS (Apolipoprotein MOrtality RISk study) была документирована тесная взаимосвязь между уровнем СРБ и величиной кардиоваскулярного риска (Devaraj S. 2009,Genest J. 2010, Holme I. 2010). В известном исследовании JUPITER была выявлена тесная взаимосвязь уровня риска развития ИБС у здоровых лиц и конечных точек (инсульты, инфаркты, смерть) и уровня показателей ХС ЛПНП и вчСРБ. (Ridker P.M. 2012). В крупных рандомизированных клинических исследованиях (4S; WOSCOPS; AF/Tex; CAPS; LIPID; CARE; HPS) показана высокая эффективность статинов по снижению уровней общего ХС и ХС ЛПНП на 20-25% по сравнению с плацебо, а снижение частоты осложнений ИБС- более чем на 25-40% (Белоусов Ю.Б. 2009).

Эпидемиологические исследования подтверждают, что сердечно-сосудистая патология в 50% наследуется генетически. Изучение наличия аллельного полиморфизма в промоторных участках генов интерлейкинов обосновывает индивидуальное разнообразие по степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции, и формировании воспалительно-клеточных реакций. (Рыдловская А.В. 2005, Плоткин А.В. 2007, Ройтберг

Г.Е. 2010, Zhang H.F. 2010, Aoki A. 2012,Турмова Е.П. 2015, Караулов А.В. 2015)

В Республике проводился ряд научных исследований по выявлению смертности и распространенности ССЗ, факторов риска (ФР) ИБС и артериальной гипертензии (АГ) (проф. Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Д. с 1990), работы по изучению гиполипидемической эффективности препаратов из местной растительной флоры (Камилова У.К. 1998, Алимарданов Л. 1997), изучение распространенности ФР и их профилактика при ИБС как в г.Ташкенте, так и среди сельского населения (Махмудов Б.Х. 1987, Мамутов Р.Ш. 1992). Как таковых исследований по изучению проблем иммуновоспалительного патогенеза атеросклероза у больных ИБС раннее не проводилось.

Исходя из вышеизложенного, в свете последних открытий в медицине и значимости своевременной диагностики различных форм ИБС является актуальным ранняя диагностика, профилактика и лечение атеросклероза в группах высокого риска. Вышеуказанные данные являются весьма актуальными и ведущими проблемами в изучаемом направлении.

Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского научного центра иммунологии по проектам ФТД6 «Значение иммунно-генетического механизмов в развитии коронарногенных и некоронарогенных сердечно-сосудистых заболеваний» (2012-2015гг) и № ФА-А10-Т010 «Разработка новых патогенетически обоснованных подходов ранней диагностики атерокальцинозных сердечно-сосудистых заболеваний в узбекской популяции» (2015-2017).

Цель исследования изучение иммуногенетических аспектов неспецифического воспаления во взаимосвязи с клиническими особенностями течения ИБС.

Задачи исследования:

изучить клинические и иммунологические особенности при ИБС стабильной и нестабильной стенокардии;

оценить особенности клинического течения и состояние иммуной системы у больных нестабильной стенокардией;

изучить полиморфизм гена ФНО-α у больных ИБС стабильной и нестабильной стенокардией;

определить плейотропную эффективность в динамике лечения гиполипидемической терапией симвастатином и леукомизином у больных ИБС нестабильной стенокардией;

разработать алгоритм стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Объектом исследования явились 218 больных с ИБС и 41 практически здоровых людей.

Предмет исследования венозная кровь и сыворотка больных ИБС и здоровых лиц.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, биохимические, инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведено клинико-иммунологическое обследование биомаркеров воспаления у больных ИБС стабильной и нестабильной стенокардии;

впервые доказано, что гиперактивность воспалительного процесса нестабильной стенокардии обусловлено наличием ПИКС в анамнезе и сопутствующего СД 2 типа;

повышение спонтанной продукции провоспалительных цитокинов при ишемической болезни сердца обусловлено активацией системного неспецифического воспалительного процесса;

впервые выявлена рисковая –аллель А полиморфизма гена ФНО-α (-308 G>A) в развитии нестабильной стенокардии в узбекской популяции;

впервые доказано противовоспалительное действие комбинированной терапии симвастатина с леукомизином у больных нестабильной стенокардией.

Практические результаты исследования:

изучение клинических и иммунологических биомаркеров воспаления служат прогностическим критерием дестабилизации течения ИБС;

повышение уровней биомаркеров воспаления в крови служит обьективным признаком неспецифического воспаления у больных ИБС;

вычисление индексов AIP и TyG у больных ИБС позволяет выявить группы с низким и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений;

разработан алгоритм стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включающий скрининговый и аналитический этапы диагностики;

доказано противовоспалительное действие применения комбинированной гиполипидемической терапии симвастатином и олигвоном у больных нестабильной стенокардией.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость диссертации расширяет современные уровни теоретических знаний об особенностях иммунопатогенеза ишемической болезни сердца. Впервые в результате иммуногенетических исследований

доказаны патогенетические механизмы течения и прогрессирования воспалительного процесса при стенокардии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что в результате исследования клинико-иммунологических маркеров воспаления разработан новый алгоритм стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, благодаря которому проводится скрининговая ранняя диагностика ИБС с дестабилизацией стенокардии, стратификация групп низкого и высокого риска, исследование провоспалительных цитокинов, проведение коронароангиографии и подобных аналитических исследований.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по исследованию клинико-иммуннологических аспектов патогенеза стабильной и нестабильной стенокардии:

результаты исследований иммунологических особенностей патогенеза стенокардии внедрены в практическое здравоохранение республики в виде методических рекомендаций «Значение медиаторов воспаления в клинической интерпретации больных ИБС» (заключение Министерства здравоохранения 8Н-д/40 от 24 октября 2017 года). Данная методическая рекомендация даёт возможность совершенствования этиопатогенетического лечения на основании клинико- иммунологических показателей и послужит в ранней диагностике, клиническом течении и прогнозирования у больных ИБС с наличием перенесенного инфаркта миокарда;

практические результаты методических рекомендаций внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в практическую деятельность Республиканского специализированного центра кардиологии, 7-й городской клинической больницы г.Ташкента (заключение Министерства здравоохранения 8Н-д/40 от 24 октября 2017 года). Внедренные результаты показали, что изучение клинико-иммунологических показателей способствует ранней диагностике ИБС, стратификации групп низкого и высокого рисков развития сердечно-сосудистых осложнений, возможность снижения уровней провоспалительных цитокинов гиполипидемической терапией у больных ИБС.

Апробация результатов исследования. Основные результаты исследования были представлены, доложены и обсуждены на 7 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в 25 научных работ, из них 11 журнальных статей, в том числе 8 республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе «**Современный взгляд на проблему иммуногенетических аспектов патогенеза ишемической болезни сердца»** диссертации приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы и обобщены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике и лечения ишемической болезни сердца, касающиеся роли медиаторов воспаления и иммуноцитокинов в формировании атеросклеротической бляшки, значимость полиморфизма генов при ИБС. Приводится тесная взаимосвязь повышения уровня маркеров воспаления и их прогностическая ценность в развитии ишемической болезни сердца. Затрагивается тема лечения гиполипидемическими препаратами, которые в силу плейотропного (противоспалительного) действия также снижают уровни биомаркеров воспаления.

Во второй главе «**Клиническая характеристика пациентов ишемической болезнью сердца и использованные методы исследования**» диссертации приводится клиническая характеристика 218 пациентов ИБС в возрасте от 27 до 75 лет (средний возраст 57,69±0,62 лет). Семейный анамнез был отягощен у 52,8% больных ИБС.

Первая (основная) группа включала себя 138 пациентов с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией (НС) II ФК по Braunwald E. et al. (1989), средний возраст которых составлял 57,75±0,78 лет, госпитализированных в отделение ИБС РСЦК МЗ РУз в 2012-13 и 2016 гг. Из них 64,5% составили мужчины (89 человек), а 35,5% - женщины (49 человек).

Вторую группу (сравнения) составили 80 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СС) II-III ФК в соответствии с классификацией Канадского общества ССЗ (1976г.) и рекомендациям ВНОК/ВОЗ (2008), находившиеся на стационарном лечении в отделении платной кардиологии ГКБ №7 МЗ РУз г. Ташкента в 2013 году и в июль-августе 2016г. Средний возраст пациентов составил 57,8±1,04 лет. Из них 43 (53,7%) пациентов были мужчины и 37 (46,3%) пациентов женщины.

Группу контроля составили условно здоровых, амбулаторно обследованных, 41 человек без клинических и инструментально-диагностических признаков ИБС и не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС. Средний возраст составил 56,2±1,53 лет, из них мужчин было 25 человек (61%) и женщин -16 человек (39%) .

Критериями включения были типичные проявления впервые возникшей или прогрессирующей стенокардии, соответствующей рекомендациям ЕОК

(ангинозные боли в покое длительностью более 20 минут, недавняя дестабилизация стабильно протекающей стенокардии, достигающей как минимум III ФК по Канадской классификации), а также верифицированный диагноз ИБС стабильной стенокардии напряжения II-III ФК (3 и более эпизодов стенокардии в неделю).

В исследование не включались пациенты с острым ИМ или перенесенным ИМ в предшествующие 3 месяца; жизнеопасными нарушениями ритма и проводимости сердца; хронической сердечной недостаточностью III-IV ФК (NYHA); ЧСС в покое до лечения <60 ударов в минуту; хроническими обструктивными заболеваниями легких; пороками сердца; почечная и печеночная недостаточность; нарушения функции щитовидной железы; инсулинозависимый СД 1и 2 типа; онкологическими заболеваниями; с хроническими инфекционными, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями.

По клинической характеристике у больных НС по сравнению с СС в анамнезе в 2,7 раз чаще встречался перенесенный ИМ (χ^2=3,9; P=0,048), в 3 раза чаще СД 2 типа (χ^2=3,8; P=0,05), в 4,2 раза чаще ожирение (χ^2=7,0; P=0,008), были достоверно выше показатели ИМТ (p<0,05), а в группе больных со СС преобладало длительность возникновения ИБС (p<0,01).

Пациенты НС в зависимости от гиполипидемической терапии, были разделены методами «случайной» (II и III группы) и «неслучайной» выборки (I группа) в следующие группы: I–37 пациентов, принимавшие леукомизин 60-90 мг/сут; II–32 пациента, находившиеся на комбинированном лечении симвастатином (20-40 мг/сут) и леукомизином (60-90 мг/сут); III–69 пациентов, получавших симвастатин (20-40 мг/сут). Согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению ОКС» Европейского общества кардиологов (2007 г.), целевым уровнем ХС ЛПНП считали его снижение <100 мг/дл, и если возможно< 70 мг/дл (1,81 ммоль/л).

Согласно протоколу исследования были определены следующие этапы обследования: 1- стационарный этап (исход и 9-10 дней); 2- для группы НС - этап амбулаторного наблюдения после выписки больного из стационара до 3 месяцев. На амбулаторном этапе информацию о состоянии больных получали по телефону, больные приглашались на повторные консультации, и в случае развития нежелательных событий, госпитализировались.

Методы исследования. Инструментальные методы исследования включали в себя ЭКГ (в 12 стандартных отведениях на 6-канальном ЭКГ-аппарате «Marquette-Hellige» (GE,США)), ЭхоКГ (на эхокардиографе «ALOKA–MultiView» по стандартной методике с использованием в М- и В-режимах), ДГ БЦА (на ультразвуковой системе «ALOKA – MultiView» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока общей сонной артерии).

Биохимические методы исследования включали в себя: определение липидного спектра (общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин

липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), очень низкой (ХС ЛПОНП), низкой (ХС ЛПНП) плотности), концентрацию аполипопротеина А и В, соотношение В/А, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), уровень глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), ферментов (АСТ, АЛТ) и др. определяли на биохимическом автоанализаторе «Randox» (Великобритания) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Иммунологические исследования были проведены в лаборатории иммунофармакологии и иммунопатологии РНЦ иммунологии. Определение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α) и определение уровня спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) проводились методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на иммуноферментном анализаторе «StatFax - 2100» (США).

Генетические исследования. В работе использовали термостабильную ДНК-полимеразу Taq, которая была получена от фирмы "DNA technology" (Москва, РФ). Олигонуклеотидные праймеры -tggaagttagaaggaaacagac и acacaagcatcaaggatacc, были синтезированы в РНЦИ МЗ РУз (г. Ташкент, Узбекистан). Материалом для ДНК служила венозная кровь из локтевой вены, объемом 3-5 мл. Для получения геномной ДНК использовали двухэтапный метод лизиса клеток крови в модернизированной форме. Измерение концентрации ДНК проводилось на спектрофотометре NanoDrop™ Lite (Thermo Fisher Scientific, USA) и все образцы ДНК были 100 ng/µl. Для типирования полиморфных вариантов TNFa (-308G>A, rs1800629) были использованы методы HRM-qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия) и и микрочиповой PCR-детекции (MCE 202 MultiNA, Zhimadzu, Япония).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки с расчетом стандартных статистических показателей (M, m, σ). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

В третьей главе **«Особенности клинико-инструментальных и липидных показателей больных стенокардией»** диссертации приведены результаты собственных исследований и их сравнительная оценка между пациентами НС и СС, также относительно здоровых лиц. При анализе клинических жалоб пациентов в момент включения в исследование определили, что у больных с (прогрессирующей) НС приступы болей возникали чаще с более длительной продолжительностью, что в среднем составило 11,8±1,6 минут и носило достоверный характер ($p<0,001$); возникали при меньшей нагрузке и в покое. Отмечались более частые приступы в неделю, что составило 33,6±0,8 раз (у СС 18,6±0,8 раз). Возросла потребность в приеме нитроглицерина, который был не всегда эффективен или давал кратковременное облегчение, в среднем составило 30,4±0,7

таблеток в неделю (у СС 20,4±0,4) и имел достоверную значимость (p<0,001). Боли сопровождались одышкой, тахикардией, нестабильностью АД, чувством страха.

Показатель ЧСС в группе больных НС был достоверно выше на 5% (P=0,007), чем в группе СС, что свидетельствует о более высокой активации симпато-адреналовой системы у больных НС. Показатели средних значений САД у больных НС составил 144,2±2,1 мм.рт.ст., а у больных СС – 137,4±2,1 мм.рт.ст. При сравнении между собой у группы НС было достоверно выше (p<0,05). Показатель ДАД у больных НС также имели тенденцию к повышению по отношению к больным СС, но не имели достоверную значимость, составили 88,1±1,1 мм.рт.ст. и 85,1±1,1 мм.рт.ст. соответственно.

При проведении ЭКГ исследования пациентов со стенокардией на момент включения в исследование были зарегистрированы следующие изменения. В группе больных СС было зарегистрировано у 87,5% ГЛЖ, у 43,7% хроническая коронарная недостаточность, 32,6% метаболические изменения в миокарде, у 23,7% дистрофические изменения в миокарде, у 12,5 % отмечались единичные желудочковые экстрасистолы, у 10% единичные предсердные экстрасистолы, у 8,8% -неполная блокада левой ножки пучка Гисса и у 8,8% рубцовые изменения в миокарде.В группе больных НС были зарегистрированы следующие изменения на ЭКГ: у 89% ГЛЖ, нарушения фазы реполяризации в виде отрицательного зубца Т у 48% больных, в виде сглаженного зубца Т у 12%, в виде депрессии сегмента ST у 34,7%, ишемические изменения в виде высокого зубца Т у 1,8%, у 13% рубцовые изменения миокарда, у 20,5% полная блокада левой ножки пучка Гисса и у 16% больных -единичные желудочковые экстрасистолы.

Сравнительный анализ функционального состояния ЛЖ по результатам ЭхоКГ у больных ИБС выявил разнонаправленный характер. Значения КДО, КСО, КСР левого желудочка у больных с НС имели тенденцию к повышению, но не носили достоверного характера. Показатели КДР у пациентов НС были достоверно увеличены на 6% (p<0,001) по отношению к группе СС. Вследствие увеличения КДО и КСО ЛЖ у больных НС ФВ ЛЖ была на 9% (p<0,05) ниже чем в группе СС. ТМЖП у больных НС составила 12,0±0,2 мм и была выше на 7% (p<0,01), чем у пациентов СС (11,2±0,2 мм). ТЗСЛЖ также у пациентов НС на 5% (p<0,01) была выше относительно СС.

По результатам ДС БЦА показатели ТКИМ ОСА справа у больных в общей группе ИБС был достоверно повышен на 21,3% по отношению к здоровым лицам, что связано с атеросклеротическим поражением ОСА у больных стенокардией. ТКИМ ОСА справа у больных НС был достоверно повышен на 25% (p<0,001) относительно здоровой группы. Также в группе НС ТКИМ ОСА справа был достоверно выше на 16% (p<0,05) чем в группе СС. Показатели ТКИМ ОСА слева у больных в общей группе ИБС был

достоверно повышен на 40% по отношению к здоровым лицам, что связано с атеросклеротическим поражением ОСА у больных стенокардией. ТКИМ ОСА слева у больных НС был достоверно повышен на 42% (p<0,001) относительно здоровой группы, и на 17,6% (p<0,01) выше чем в группе СС. У больных СС ТКИМ ОСА слева был достоверно выше на 21% (p<0,01) показателей здоровой группы.

Сравнительный анализ основных показателей липидного обмена в изучаемых группах стенокардии показал, что данные в обеих группах были сопоставимы, отмечалась тенденция в повышению у больных НС по сравнению к СС, но не носило достоверного характера. При сравнении со здоровой группой у больных со стенокардией отмечалось увеличение уровня общего ХС1,4 раза (p<0,001), ТГ в 2 раза (p<0,001), ХС ЛПНП в 1,3 раза (p<0,05), КА 1,5 раза (p<0,001).

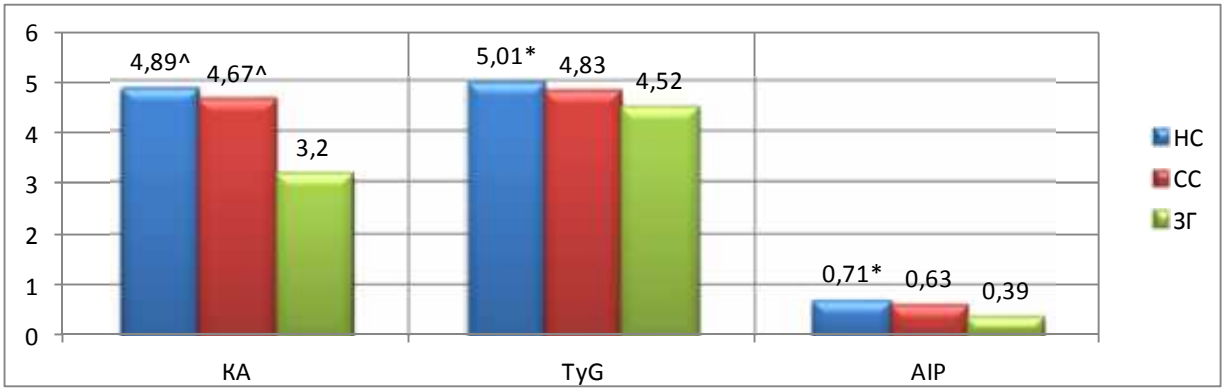


Рис.1 Показатели индексов КА, TyG и AIP у больных ИБС

Примечание: *-P<0,01-достоверность различий между группами стенокардии; ^- P<0,001-достоверность различий относительно контрольной группы.

Сравнительный анализ индексов риска ССО (рис.1) выявил достоверно повышенные значения TyG (p<0,001) и AIP (p<0,05) у больных НС относительно больных СС.

В четвертой главе «**Роль биомаркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца**» диссертации представлена сравнительная оценка результатов исследования содержания клинических и иммунологических биомаркеров воспаления, также спонтанная и индуцированная продукция основных провоспалительных цитокинов. Описаны особенности активации неспецифического воспалительного процесса у больных ИБС с сопуствующим СД 2 типа и перенесенным ИМ в анамнезе.

Данные сравнительного анализа изученных маркеров воспаления (табл.1.) между группами стенокардии показало достоверно повышенные уровни СОЭ в 1,8 раз (p<0,001) и фибриногена в 1,1 раз (p<0,05) у больных НС.

Таблица 1.

Показатели биомаркеров воспаления у больных ИБС (M±m)

Показатели	Нестабильная стенокардия (n=138)	Стабильная стенокардия (n=80)	Здоровая группа (n=41)
Вч СРБ, г/л	5,7±0,3**^^^	4,5±0,3^^^	0,9±0,03
Лейкоциты ($10^{\wedge 9}$/л)	6,2±0,1^^^	6,1±0,4^	5,2±1,1
Лимфоциты	32,9±0,7	27,5± 0,8	33,0±0,91
СОЭ, мм/ч	11,0±0,8***^^^	6,5±0,3^	5,4±0,3
Фибриноген, г/л	3,4±0,1*^^^	3,0±0,2^^	2,5±0,1
ИЛ–6, пг/мл	29,8±5,5**^^^	14,2±1,72^^^	3,4±0,3
ФНО–α, пг/мл	23,5±4,8*^^^	12,7±2,1^^^	4,6±0,8
ИЛ-18, пг/мл	168,3±10,6*^^^	134,4±8,9^	106,3±11,0

Примечание: *p<0,05,**p<0,01,***p<0,001 – достоверность различия между НСК И ССК; ^p<0,05,^^p<0,01,^^^p<0,001 – достоверность различия относительно контрольной группы.

При сравнении со здоровой группой у больных НС показатель СОЭ была повышена в 2 раза (p<0,001), а уровень фибриногена в 1,4 раза (p<0,001). При сравнении со здоровой группой уровень фибриногена и СОЭ у больных СС был достоверно выше в 1,2 раза (p<0,001). Более того уровень вч-СБР был увеличен в 5 раз у НС (p<0,001) и в 4 раза у СС (p<0,001) по отношению к здоровым лицам. Также было достоверно значимо высокий уровень вч-СБР в группе НС на 21% больше (выше в 1,3 раза) по отношению к СС (p<0,01), что свидетельствует о выраженном воспалении в патогенезе атеросклероза в группе НС.

У 71,4% больных со стабильной стенокардией выявлено повышенное содержание ИЛ-18, у 76,2% – ИЛ-6, у 82,9% - ФНО–α при средних значениях 133,4±8,81, 14,2±1,7 и 12,7±2,1 пг/мл соответственно. У больных с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией увеличение уровня ИЛ-18 выявлено у 79,4%, ИЛ-6 у всех пациентов и ФНО–α у 85,3% пациентов при средних значениях 168,3±10,6, 29,8±5,5 и 23,5±4,8 пг/мл.

В группе больных СС отмечалось достоверное увеличение секреции ИЛ-6 в 4,7 раз по отношению к контрольной группе (p<0,001), а в группе НС этот показатель был повышен в 10 раз по сравнению с контрольной группой (p<0,001). У больных НС по сравнению СС уровень ИЛ-6 значимо превышал в 2 раза (p<0,01).

Уровень ФНО–α, у больных с НС достоверно превышала значения здоровой группы в 5 раз (p<0,001), У больных со СС также отмечалось повышение уровня ФНО–α при сравнении со здоровыми лицами (p<0,001), только в 3 раза. Сравнительный анализ внутри группы стенокардий выявило достоверное увеличение в 2 раза уровня ФНО-а у больных НС (p<0,05).

При сравнении со здоровыми лицами концентрация ИЛ-18 в группе НС была выше в 1,6 раз (p<0,001), а в группе СС в 1,3 раза (p<0,05). Обращает на

себя внимание повышенный уровень ИЛ-18 в 1,3 раза (p<0,05) у больных НС по сравнению к СС.

Нами были изучены спонтанная и индуцированная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-альфа. Спонтанная индукция ИЛ-1 была повышена в группе больных СС в 4,4 раза (34,04±9,5 пг/мл), а в группе больных НС в 7 раз (54,87±10,32 пг/мл), что свидетельствует об активации циркулирующих клеток крови и выраженном усилении их способности секретировать провоспалительные цитокины. Выявленные изменения оказались достоверными, как с группой контроля (7,78±1,05), так и между собой (p<0,05). Что касается спонтанной продукции ФНО-альфа, в группе СС достоверно повышена в 3 раза (32,76±5,47 пг/мл), а в группе НС в 3,7 раз(39,07±6,27 пг/мл) относительно здоровой группы (10,48±3,75 пг/мл), но при сравнении групп стенокардии между собой не было достоверным.

Индуцированная продукция ИЛ-1 не имела достоверных различий от данных контрольной группы. Но индуцированная продукция ФНО-альфа в группах больных СС (60,98±0,62 пг/мл) и НС (60,53±1,04 пг/мл) достоверно была повышена по сравнению значений контрольной группы в 1,4 раза (44,70±8,59 пг/мл), но между собой достоверных различий не выявлено. При сравнении значений индекса митогенной стимуляции ИЛ-1β в группах ИБС отмечалось достоверное повышенное значение его у больных СС в 2,2 раза (P<0,05). Результаты значений индекса митогенной стимуляции ФНО-α показали их достоверное снижение как у больных СС в 3,9 раз (P<0,05), так и у больных НС в 4,8 раз (P<0,05) по сравнению со здоровой группой.

Аналитический подход к изучению течения НС позволил выявить высокую частоту встречаемости в анамнезе ПИКС и СД 2 типа, что побудило у нас интерес глубже изучить характер воспалительных процессов у пациентов НС.

Для пациентов НС с перенесенным ИМ в анамнезе было характерно повышенные уровни лимфоцитов в 1,2 раза (p<0,05), СОЭ в 1,6 раз (p<0,05), ИЛ-6 в 2 раза (p<0,05) и ФНО-α в 2 раза (p<0,05).

Наличие СД 2 типа у больных ИБС обуславливают повышенные значения глюкозы в 1,9 раза (p<0,001), вчСРБ в 1,3 раза (p<0,05), лимфоцитов в 1,1 раз (p<0,05), СОЭ в 1,6 раз (p<0,05) и ИЛ-6 в 2,5 раза (p<0,05), ФНО-а в 2,4 раза (p<0,05) у больных с дестабилизацией стенокардии.

В пятой главе **«Комплексная оценка иммуногенетического профиля и иммунобиомаркеров воспаления в прогнозе течения ишемической болезни сердца»** диссертации представлены клинико-иммунологические особенности больных ИБС ассоциированные с генетическим полиморфизмом ФНО-а. Также приводятся результаты изучения зависимости иммуновоспалительных реакций от уровня риска высокочувствительного С-реактивного белка у больных нестабильной стенокардией.

Нами были изучены связи некоторых клинико-иммунологических показателей с генотипическим профилем гена ФНО-α (-308G>A, rs1800629) у больных нестабильной (НС) и стабильной стенокардии (СС).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам rs1800629 в группе с SS напряжения II-III ФК и в контрольной выборке не выявил между ними статистически значимые различия ($\chi 2 < 0.99$, $P > 0.32$).

При сравнительном анализе группы НС с группами СС и контроль нами были выявлены достоверные отличия. Так, значение относительного риска (OR) аллеля А полиморфизма rs1800629 при сравнении групп НС и контроль составили соответственно 18,47 ($P<0.004$), а наиболее значимым был генотип A/G (OR=14,75, $P<0,02$) Генотип A/A также выявлялся только у группе НС (OR=3.06, $P<0,02$). Достоверная частота встречаемости аллеля А, генотипов A/G и A/A характеризует их как рисковые варианты в развитии нестабильной (прогрессирующей) стенокардии.

Кроме того, сравнительный анализ распределения генотипов ФНО-α среди пациентов со стабильной (СС) и нестабильной стенокардией показал также различия распределения (табл.2.). Так, значение OR аллеля А полиморфизма ФНО-α составили соответственно 8.78 ($P<0.02$). Генотипы A/G и A/A демонстрировали тенденцию значимости, OR=6.82 и OR=3.12, соответственно ($P<0.08$). При изучении доминантной модели наследования показал, что генотипы A/A+A/G имели OR=8.14 ($P<0.03$).

Таблица 2.

Сравнительный анализ ФНО-α (-308G>A, rs1800629) лиц со стабильной стенокардией нестабильной стенокардией

Аллели/генотипы	**НС**	**СС**	χ^2	***p***	***OR***	
	n = 50	n = 51			знач.	95% CI
Аллель *A*	0.080	0.010	5.84	0.02	8.78	1.08 – 71.58
Аллель *G*	0.920	0.990			0.11	0.01 – 0.93
Генотип *A/A*	0.020	0.000	5.09	0.08	3.12	0.12 – 78.46
Генотип *A/G*	0.120	0.020			6.82	0.79 – 58.85
Генотип *G/G*	0.860	0.980			0.12	0.01 – 1.04

Сравнительная оценка маркеров липидного обмена (табл.3.) показало достоверно высокие уровни ХС ($p<0,001$), ТГ, ХС ЛПНП ($p<0,001$), ХС ЛПОНП ($p<0,001$), и КА ($p<0,001$), относительно здоровых лиц, причем самые высокие их уровни отмечались у группы НС с неблагоприятным генотипом A/G+A/A.

У пациентов группы НС с генотипом A/G+A/A также ассоциировались повышенные индексы КА на 18% ($p<0,05$) и AIP на 11% ($p<0,05$) относительно больных с генотипом G/G.

При сравнительном анализе уровня липидов крови и глюкозы у больных НС с генотипом G/G по отношению к больным СС с генотипом G/G отмечались достоверно повышенные уровни ТГ в 1,2 раза ($p<0,05$) , КА в 1,2 раза ($p<0,01$), уровня глюкозы в 1,4 раза ($p<0,01$), что указывает на высокую атерогенность дислипидемии у больных с нестабильной стенокардией.

Сравнительный анализ индексов риска сердечно-сосудистых осложнений выявил достоверно повышенные значения AIP на 20% (p<0,01) и TyG на 6 %(p<0,001) у больных НС с генотипом G/G относительно больных SS с таким же генотипом. У пациентов группы НС с генотипом A/G+A/A также ассоциировались повышенные индексы КА на 18% (p<0,05) и AIP на 11% (p<0,05) относительно больных с генотипом G/G.

Таблица 3.

Сравнительная оценка показателей липидного обмена и уровня глюкозы у больных НС и СС относительно распределения генотипов гена ФНО-α (-308G>A, RS 1800629) (M±m, n(%))

показатели	НС		СС	Здоровая группа (n=41)
	Генотип G/G (n=43)	Генотип A/G+A/A (n=7)	Генотип G/G (n=51)	
общий ХС, мг/дл	228,1±5,6^^^	245,5±14,6^^^	215,7±7,8^^^	158,3±3,34
ТГ, мг/дл	226,7±9,6*^^^	237,8±19,7^^^	196,9±11,5^^^	95,9±5,4
ХС ЛПНП, мг/дл	144,2±4,8^^^	162,6±11,9^^	133,2±6,8^^^	101,1±2,77
ХС ЛПВП, мг/дл	38,5±0,9	35,3±1,5^	43,1±1,5*^	39,1±0,91
ХС ЛПОНП, мг/дл	46,9±2,7^^^	48,8±8,9^^	40,6±2,7^^^	19,2±1,07
КА, отн.ед.	4,88±0,17**^^^	5,95±0,5^^^^{A}	4,11±0,17^^^	3,2±0,09
Глюкоза, ммоль/л	7,05±0,57**^^	7,6±1,57	5,09±0,43	4,8±0,5
AIP, отн.ед.	0,76±0,02**	0,85±0,03 ^{A}	0,64±0,03	0,39±0,77
TyG, отн.ед.	5,0±0,04**	5,1±0,09	4,80±0,05	4,52±1,95

^P<0,05, ^^P<0,01, ^^^P<0,001- достоверность относительно контрольной группы;
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001- достоверность между группами NS и SS с генотипами G/G гена TNF-α (-308 G/A); ^{A} P<0,05- достоверность между генотипами внутри группы NS

Нами были проанализированы показатели клинико-иммунологических биомаркеров относительно распределения генотипов гена ФНО-α (-308G>A, rs 1800629) у больных ИБС (табл.4.). Уровни маркеров воспаления (ФНО-а, ИЛ-6, ИЛ-18, вчСРБ и фибриногена) как в группе больных НС так и в группе больных СС были достоверно выше (p<0,001) по отношению к здоровым лицам, причем самые высокие значения отмечались в группе больных НС с генотипом A/G+A/A, которые далее будут подробно описаны.

Во всех исследуемых группах отмечался достоверно повышенный уровень провоспалительного цитокина ФНО-α в сыворотке крови относительно контрольной группы, в частности у больных с генотипом G/G отмечалось повышение в 2,8 раз (p<0,001) и у больных НС с генотипом G/A в 13 раз (p<0,01). При сравнении генотипов внутри группы NS было обнаружено, что у больных с генотипом A/G+A/A уровень ФНО-α был достоверно выше в 4,5 раз (p<0,01) относительно больных с генотипом G/G.

При сравнении группы НС и СС с генотипом G/G не было достоверной разницы, но отмечалась тенденция к повышению у больных НС. У больных НС с генотипом A/G+A/A отмечалось достоверно более высокое значение толщины комплекса интима-медиа правой ОСА на 16% (1,07±0,06, p<0,05), по сравнению с больными с G/G генотипом (0,92±0,04).

Таблица 4.

Сравнительная оценка клинико-иммунологических биомаркеров воспаления у больных НС и СС относительно распределения генотипов гена ФНО-α (-308G>A, RS 1800629) (M±m)

показатели	НС		СС	Здоровая группа (n=41)
	Генотип G/G, (n=43)	Генотип A/G+A/A (n=7)	Генотип G/G (n=51)	
ФНО-а, пг/мл	13,4±1,2^^^	$60,6±17,2^{AA}$^^	12,5±2,1^^^	4,58±0,81
ИЛ-6, пг/мл	17,9±2,3^^^	$57,3±14,8^{A}$^^^	14,5±1,8^^^	3,42±0,28
ИЛ-18, пг/мл	155,0±10,65^^	197,7±23,9^^	133,69±9,14	106,3±11
СРБ, мг/л	6,65±0,8*^^^	7,25±1,69^^^	4,48±0,31^^^	0,9±0,03
Фибриноген,г/л	2,98±0,1^^^	$3,62±0,25^{A}$^^^	3,15±0,18^^	2,5±0,09
Лейкоциты, $x10^2/1$	6,47±0,26*	6,30±0,38	5,72±0,16	5,2±1,1
Лимфоциты, %	31,9±0,93*	29,3±1,55	28,41±1,15	33,0±0,91
СОЭ, мм/с	10,2±1,17*	11,1±4,14	6,37±0,45	6,5±1,9

^P<0,05, ^^P<0,01, ^^^P<0,001- достоверность относительно контрольной группы;
*P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001- достоверность между группами NS и SS с генотипами G/G гена TNF-α (-308 G/A); ^{A}P<0,05, ^{AA}P<0,01, ^{AAA}P<0,001- достоверность внутри группы NS между генотипами G/G и A/G+A/A гена TNF-α (- 308 G/A).

Сравнительный анализ сывороточного уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 по отношению к здоровым лицам показало достоверное увеличение его в группе НС у носителей генотипа G/G в 5,2 раза (p<0,001), у носителей генотипа G/A+A/A в 16,8 раз (p<0,001), и в группе СС с генотипом G/G в 4,2 раза (p<0,001). При сравнении уровня ИЛ-6 у больных NS было отмечено достоверное повышение в 3,2 раза (p<0,05) у больных с генотипом G/A+A/A относительно носителей G/G генотипа гена ФНО-α (-308G>A).

При сравнительной оценке показателей клинических маркеров воспаления между группами НС и СС с генотипом G/G были отмечены достоверно повышенные значения вчСРБ в 1,5 раз (p<0,05), уровня лейкоцитов в 1,1 раз (p<0,05), уровня лимфоцитов в 1,1 раз (p<0,05) и СОЭ в 1,6 раз (p<0,05) у больных NS. Уровень фибриногена также был достоверно повышен в группе НС с генотипом G/A+A/A в 1,2 раза (p<0,05) относительно пациентов с генотипом G/G.

Нами были изучены диапазоны изменений провоспалительных цитокинов в зависимости от уровня риска вчСРБ у больных НС для определения роли биомаркеров клеточного воспаления в патогенезе развития атеросклероза (табл. 5).

При интерпретации результатов определения вчСРБ мы придерживались рекомендаций Американской ассоциации кардиологов, согласно которой при вчСРБ менее 1 мг/л риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) низкий, при вчСРБ от 1 до 3 мг/л – средний, при вчСРБ более 3 мг/л – высокий.

Сравнительный анализ биомаркеров воспаления в группе низкого риска по уровню СРБ до 1 мг/л выявил достоверное повышение уровней СОЭ в 2,3 раза (p<0,01) и вчСРБ в 1,4 раза (p<0,05) у больных НС. При сравнении с контрольной группой в группе низкого риска у больных НС были повышены СОЭ в 2 раза (p<0,01), ИЛ-6 в 2,7 раз(p<0,05), ФНО-а в 1,4 раза (p<0,05) и

ИЛ-18 в 1,4 раза (p<0,01), а группе СС достоверно повышенных значений биомаркеров воспаления по отношению к контролю не отмечалось.

Таблица 5.

Показатели медиаторов воспаления относительно уровня риска вчСРБ у больных нестабильной стенокардией (M±SD)

Показатели	вчСРБ до 1 мг/л НС (n=20) СС (n=17)	вчСРБ 1-3 мг/л НС (n=30) СС (n=30)	вчСРБ выше 3 мг/л НС (n=88) СС (n=33)	Контрольная группа
СОЭ, мм/ч	11,6±2,1^^**	12,3±2,0^^^	10,5±1,0^^^**	5,4±0,3
	5,1±0,4	6,8±0,3^^**	7,1±0,7^	
вчСРБ, мг/л	1,0 ±0,1*	2,4±0,1^^^	7,23±0,4^^^***	0,9±0,03
	0,74±0,1	2,36±0,2^^^	5,41±0,2^^^	
Фибриноген, г/л	2,9±0,2	2,8±0,1^	3,2±0,1^^^	2,5±0,1
	2,66±0,5	2,88±0,3	3,29±0,2^^^	
ИЛ-6, пг/мл	9,2±1,0^^^	19,7±5,2^^	33,4±7,3^^^**	3,4±0,3
	6,2±3,9	14,8±2,9^^^	12,1±1,2^^^	
ФНО-α, пг/мл	6,4±0,4^	18,0±4,8	26,5±6,4^^^**	4,6±0,8
	6,2±1,7	8,88±0,8^^^	13,1±2,6^^	
ИЛ-18, пг/мл	153,6±17,0^	167,8±30,6	174,6±10,8^^^*	106,3±11,0
	127,5±6,5	152,3±5,4^^^	127,4±10,1	

^p<0,05,^^p<0,01,^^^p<0,001 – достоверность значений по сравнению с контрольной группой; *p<0,05,**p<0,01,***p<0,001–достоверность значений при сравнению НС с СС

В группе среднего риска по уровню СРБ 1-3 мг/л при сравнении больных НС и СС достоверно увеличено было СОЭ в 2 раза (p<0,01) у нестабильных больных. По сравнению с контрольной группой у больных НС были достоверно высокие уровни СОЭ в 2,3 раза (p<0,001), вчСРБ в 2,7 раз (p<0,001), фибриногена в 1,1 раз (p<0,05), ИЛ-6 в 5,8 раз (p<0,01), а в группе больных СС высокие уровни СОЭ в 1,3 раза (p<0,001), вчСРБ в 2,6 раз (p<0,001), ИЛ-6 в 4,4 раза (p<0,001), ФНО-а в 2 раза (p<0,001) и ИЛ-18 в 1,4 раза (p<0,001).

Группа высокого риска по уровню СРБ выше 3 мг/л у больных НС ассоциировалась с высокими достоверными уровнями СОЭ в 1,5 раза (p<0,01), вчСРБ в 1,3 раза (p<0,001), ИЛ-6 в 2,8 раз (p<0,01), ФНО-а в 2 раза (p<0,01), ИЛ-18 в 1,4 раза (p<0,01), а также КАх в 1,1 раз (p<0,05) и уровня глюкозы натощак в 1,3 раза (p<0,001) по отношению к стабильным больным группы высокого риска. При сравнении с контрольной группой практически все показатели биомаркеров воспаления у пациентов как НС так и СС были повышены (p<0,001).

В шестой главе **«Противовоспалительная эффективность гиполипидемической терапии у больных с нестабильной стенокардией»** диссертации приведены сравнительная оценка липидного спектра, биомаркеров воспаления и уровней сывороточных цитокинов до и в динамике лечения гиполипидемическими препаратами у больных нестабильной (прогрессирующей) стенокардией.

После трёхмесячного курса лечения у пациентов всех групп отмечалось достоверное снижение уровня общего ХС (I-p<0,05, II-p<0,01, III- p<0,001) и КАх (I-p<0,01, II-p<0,01, III-p<0,001), причем в группе монотерапией симвастатином оно было высоко значимым.

Обращает на себя внимание повышение уровня ХС ЛПВП (p<0,05) у больных с монотерапией олигвоном. У больных, получавших монотерапию олигвоном или симвастатином, наблюдалось некоторое снижение уровня ТГ (p<0,05) и ХС ЛПОНП (p<0,05).

У больных, получавших монотерапию олигвоном или симвастатином, наблюдалось некоторое снижение уровня ТГ (p<0,05) и ХС ЛПОНП (p<0,05).

Изучение противовоспалительного действия гиполипидемических препаратов (олигвона и симвастатина) показало (табл.6) существенное и достоверное снижение концентрации вчСБР у больных всех трёх групп (p<0,001), что подтверждает наличие плейотропных свойств у симвастатина и свидетельствует о наличии таковых у олигвона. Противовоспалительную активность комбинированной терапии олигвона с симвастатином подтверждает также динамика биохимического маркера воспаления - фибриногена: у больных II группы отмечалось достоверное снижение уровня фибриногена (p<0,05), тогда как в I и III группах наблюдалась лишь тенденция к снижению. Показатели уровня лейкоцитов и СОЭ во всех группах имели тенденцию к снижению, лишь только в группе монотерапии симвастатином отмечалось значимое достоверное снижение уровня лейкоцитов (p<0,05).

Таблица 6

Динамика уровня биомаркеров воспаления (3 месяца) в изучаемых группах (M±m)

Показатели	I группа (n=37)	II группа (n=32)	III группа (n=69)
	Исход	исход	исход
	после лечения	после лечения	после лечения
вчСРБ, г/л	6,4±0,5	5,9±0,6	4,9±0,6
	2,8±0,4^^^	2,6±0,3^^^	2,7±0,4^^^
Лейкоциты (10⁹/л)	6,0±0,2	6,2±0,2	6,3±0,2
	5,9±0,4	5,9±0,5	5,7±0,3^
СОЭ, мм/ч	8,7±1,4	11,4±1,7	12,1±1,3
	7,6±1,9	9,0±2,1	10,1±2,0
Фибриноген, г/л	3,0±0,2	3,1±0,1	2,9±0,1
	2,9±0,5	2,7±0,1^	2,4±0,01^^^
ИЛ-6, пг/мл	14,3±3,0	29,2±9,2	42,2±11,2
	7,8±0,5^^^	9,9±1,5^	14,9±3,0^
ФНО-а, пг/мл	11,0±2,9	16,3±3,7	33,4±10,5
	9,3±1,1^^	8,6±0,7^	11,4±2,7^
ИЛ-18, пг/мл	180,5±15,7	161,1±14,8	168,8±17,1
	179,1±21,7	180,9±23,3	190,6±44,1

Примечание: ^ P<0,05, ^^ P<0,01, ^^^P<0,001 – достоверность различия относительно исходного значения; (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона);

Также в подтверждение противовоспалительного действия свидетельствует снижение в динамике лечения уровней сывороточных биомаркеров воспаления: цитокина ИЛ-6 во всех трех группах (p<0,05) и

ФНО-α (p<0,05) в группе симвастатина и сочетания симвастатина с олигвоном. Уровень цитокина ИЛ-18 в группе монотерапии олигвоном в динамике лечения осталась неизменной, но в группе симвастатина и комбинированого лечения олигвоном и симвастатином имело тенденцию в возрастанию, но не носило достоверно значимый характер (p=0,2).

В группе больных, принимавших олигвон уровень ИЛ-6 снизился в 1,8 раз (на 45,5%) (P<0,001), ФНО-α в 1,2 раз (на 15%) (P<0,01) и уровень ИЛ-18 относительно не изменился по сравнению с показателями до лечения. В группе больных, принимавших симвастатин показатели ИЛ-6 снизились в 2,8 раз (65%) (P<0,05), ФНО-α в 3 раза (на 65,9%) (P<0,05) и ИЛ-18 повысился на 8% по отношению к исходным значениям. Также достоверный результат выявили в группе больных с комбинированным применением олигвона и симвастатина: уровень ИЛ-6 снизился в 3 раза (на 66%) (P<0,05), ФНО-α в 2 раза (на 47%) (P<0,05), но ИЛ-18 повысился на 22% по отношению к исходным значениям.

Результаты нашего исследования показали, что применение гиполипидемической терапии достоверно снизило уровень провоспалительных цитокинов, что в свою очередь свидетельствует (подтверждает) о наличие плейотропного (противовоспалительного) эффекта у данных препаратов.

Учитывая достаточно высокий разброс индивидуальных значений повышения вчСРБ среди больных НСК, мы разделили обследованных каждой на 2 подгруппы: выше и ниже 5 мг/дл по медиане распределения. При этом у больных с уровнем вчСРБ<5 мг/дл в группах с изучаемыми режимами терапии не было существенных различий по исходным показателям липидного обмена, уровню аполипопротеинов и маркёра воспаления вчСРБ

Среди больных с уровнем вчСРБ свыше 5 мг/дл в группах с изучаемыми режимами терапии не было существенных различий по исходным показателям липидного обмена, поскольку в исследование были отобраны больные с уровнем ХС ЛПНП >100 мг/дл, хотя в III группе исходные значения ХС ЛПВП и Апо А были несколько выше, а соотношения Апо В/Апо А - ниже.

Как и в целом среди обследованных, у больных с исходным значением СРБ > 5 мг/л, у которых в патогенезе заболевания преобладающим фактором был системный воспалительный стресс, отмечалось снижение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности во 2 и 3 группах, хотя на степень достоверности могло повлиять уменьшение числа наблюдений. На изменение соотношения фракций аполипопротеинов, наряду с уменьшением числа наблюдений, возможно, могли повлиять и различия в их исходных значениях (табл. 4). Однако, тем не менее, уровень Апо В и соотношение В/А достоверно снизились в III группе, а во II отмечена тенденция к снижению соотношения В/А. При этом в I группе, как и в целом среди обследованных, сохранялась тенденция к повышению ХС ЛПВП и Апо А (табл. 4).

Обращает на себя внимание, что концентрация вчСРБ в I группе снизилась на 59,0%, во II на 76,6%, а в III на 69,5%. Таким образом, при высоких значениях маркеров воспаления эффект олигвона был в 2 раза (59,0%) выше, чем у больных с уровнем вчСРБ < 5 мг/л (28,1%, P<0,05), что свидетельствует о целесообразности использования препарата для стабилизации процессов воспаления у больных с исходно высоким значением вчСРБ > 5 мг/л.

Таким образом, в целом обсуждаемые валидизированные биомаркеры могут дать дополнительную информацию в специализированной практике и обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у бессимптомных пациентов без множественных главных классических факторов риска, но имеющих редкие метаболические, воспалительные, эндокринные или социальные факторы, ассоциированные с атеросклерозом или признаками прогрессирования атеросклероза).

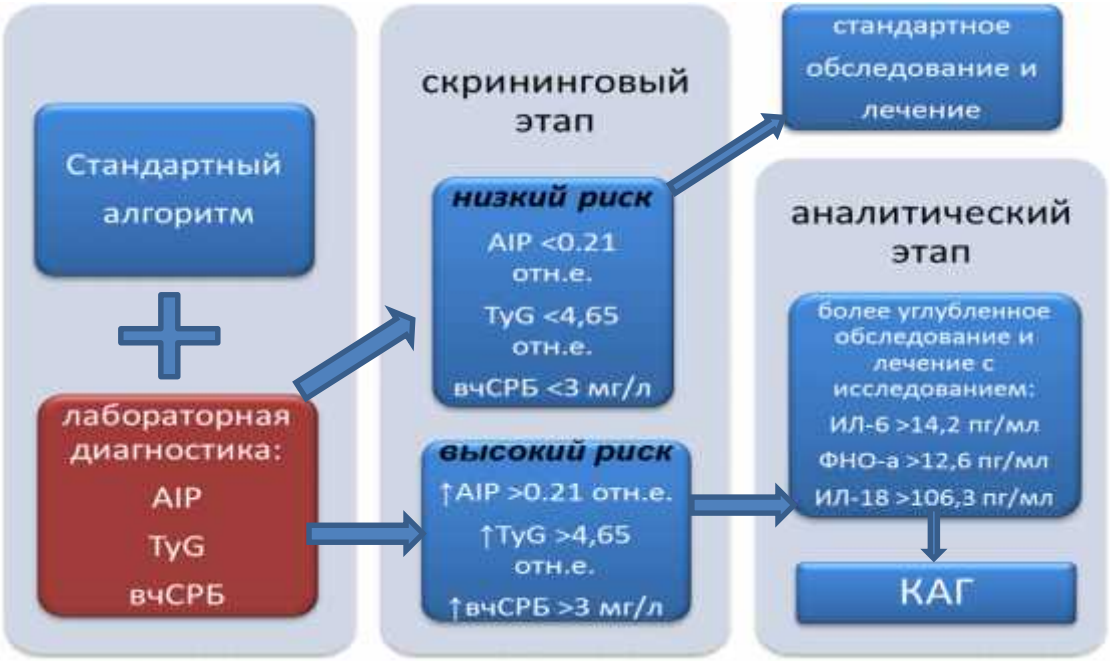


Рис. 2. Алгоритм стратификации рисков развития сердечно – сосудистых осложнений по вчСРБ и индексам TyG и AIP.

Приложение: AIP – атерогенный индекс плазмы (отношение ТГ к ХС ЛПВП), TyG-коэффициент отношения ТГ к глюкозе натощак, вчСРБ-высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-интерлейкин, ФНО- фактор некроза опухоли, КАГ-коронароангиография

С этой целью нами был разработан алгоритм стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС (рис.2.) методом вычисления отношения шансов были проанализированы и вычислены рисковые уровни значимых маркеров риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как TyG индекс > 4,65 (OR = 4,44, 95% CI = 2,45-8,05), AIP индекс OR = 31,6, 95% CI = 9,26-107,8), вчСРБ >3мг/л (OR = 2,50, 95% CI = 1,43-4,4), ИЛ-18 OR = 4,14, 95% CI = 2,16-7,94), ИЛ-6 > 14,2 пг/мл (OR = 1,30, 95% CI = 1,07-1,58) и ФНО-а > 12,6 пг/мл (OR = 1,20, 95% CI = 1,00-1,47). Вычисление индексов AIP и TyG у больных ИБС позволяет выявить группы с низким и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Все это послужило разработке алгоритма стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включающий

скрининговый и аналитический этапы диагностики (рис.2). Скрининговый этап подразумевает скрининговую раннюю диагностику ИБС с дестабилизацией стенокардии и позволяет оценить группы пациентов с низким и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам высокого уровня риска следует проводить аналитический этап обследования, который включает исследование провоспалительных цитокинов, предполагающее выявление глубины неспецифического воспалительного процесса, которое приводит к дестабилизации стенокардии, и дальнейшее проведение коронароангиографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных нестабильной стенокардией в отличие от стабильной стенокардии активация иммуновоспалительных реакций проявлялась: повышением уровней вчСРБ на 21%, фибриногена на 11,8%; гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 52,3%, ФНО-α на 45,9%, ИЛ-18 на 20%. Выявлено подавление индексов стимуляции ИЛ-1β и ФНО-α за счет выраженной спонтанной продукции цитокинов особенно у больных НС.
2. Нестабильное течение стенокардии было сопряжено с частыми ПИКС, СД 2 типа, ожирением в анамнезе; высокими ИМТ, ЧСС, САД, повышенным уровнем глюкозы натощак, индексов TyG и AIP, ТКИМ, КДР ЛЖ, ТМЖП и ЗСЛЖ; и низким показателем ФВ ЛЖ.
3. Для пациентов НС с ПИКС в анамнезе было характерно повышенный уровень лимфоцитов на 14%, СОЭ на 35,9%, ИЛ-6 на 50,8%, ФНО-α на 47,4%. Для пациентов НС с СД 2 типа было характерно повышенные значения вчСРБ на 25,5%, лимфоцитов на 10,8%, СОЭ на 37,5% и ИЛ-6 на 56,7%, ФНО-а на 57,9%.
4. В генезе развития ИБС ген TNF-α (-308G>A) -аллель А, генотипы A/G и A/A характеризуются как рисковые варианты в развитии нестабильной (прогрессирующей) стенокардии в узбекской популяции. A/G+A/A генотип выявлен только в группе больных с НС и сопряжен с высоким уровнем в сыворотке крови ФНО-α на 77,9%, ИЛ-6 на 68,8%, фибриногена на 17,7%, КА на 18% и индекса AIP на 10,6%.
5. Более выраженный противовоспалительный эффект отмечался при комбинированном применении леукомизина и симвастатина снижением уровней медиаторов воспаления: вчСРБ на 56%, ИЛ-6 на 66% и TFN-α на 47,2%.
6. Разработан алгоритм стратификации низкого и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС на основании вчСРБ, индексов AIP и TyG с учетом аналитического этапа с исследованием основных провоспалительных цитокинов и проведения коронароангиографии.

ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.50.01 AT THE REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF IMMUNOLOGY AND THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY

REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF IMMUNOLOGY

KASIMOVA MUKHLISAKHON SAIDAKBARKHODJAYEVNA

IMMUNGENETIC ASPECTS OF ANGINA

14.00.36 – Allergy and immunology
14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2017

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number за № B2017.1.PhD/Tib146

Doctoral dissertation was carried out at the Republican center of immunology.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address (www.immunology.uz) and an information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziyonet.uz)

Scientific chiefs:	**Ismailova Adolat Abdurakhimovna** Doctor of Medical Science
	Tulabayeva Gavkhar Mirakbarovna Doctor of Medical Science, dozent
Official opponents:	**Akhmedova Kholida Yuldashevna** Doctor of Medical Science
	Nurillayeva Nargiza Mukhtarkhanovna Doctor of Medical Science, dozent
Leading organization:	**Bukhara State medical institute**

Defense of the thesis will be held «____» _____ 2017 in _____ hours at a meeting of the Scientific Council at the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.50.01 at the Republican Scientific Center of Immunology and the Tashkent Medical Academy (Address: 100060, Tashkent, Academician Str. Ya. Gulyamova, 74. Tel / fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.)

With a doctoral thesis can be found in the Information Resource Center of the Republican Scientific Center of Immunology (registered for the number) (Address: 100060, Tashkent, Academician Y. Gulyamov St., 74. Tel./Fax: (99871) 233-08- 55)

Abstract of dissertation sent out on «____» _____ 2017 year
(mailing report № _____on _____ 2017 year)

T.U. Aripova
Chairman of scientific council on award
of scientific degrees, MD, professor

Z.S. Kamalov
Scientific secretary of scientific council on award
of scientific degrees, MD, professor

T.R. Hegay
Chairman of scientific seminar under scientific
council on award of scientific degrees, MD

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research. Studying immunogenetic aspect of non-specific inflammasion interdependence with clinical features of CHD course.

The object of the research work. The analysis of results of clinical-laboratory and immunogenetic indicators of 218 patients with coronary artery disease in the age from 27 to 75 years is given. Of these, 138 patients with unstable (progressive) angina pectoris (UAP) II and 80 patients with stable angina pectoris (SAP) II-III FG. The control group consisted of conditionally healthy, outpatient examinations, 41 people without clinical and diagnostic signs of coronary artery disease.

Scientific novelty of the research work are followings:

- A complex clinical and immunological examination of inflammation biomarkers in patients with CHD of stable and unstable angina pectoris was carried out for the first time.

- It was shown for the first time that the activity of inflammatory process of unstable angina is caused by the presence of PSCS and concomitant type II diabetes in the anamnesis, which allows to determine the diagnostic significance of these markers of inflammation in the process of destabilization of angina pectoris.

- Immunological biomarkers of inflammation in patients with CHD, whose magnitude is a direct reflection of activity of inflammation processes with stable and unstable angina, were studied for the first time.

- For the first time, the AIP, TyG and hsCRP indexes are scientifically grounded, which indicate possible risks of the development of cardiovascular complications.

- The anti-inflammatory effect of combined therapy of simvastatin with oligvone has been demonstrated for the first time. hsCRP decreased for 56% and inflammatory cytokines IL-6 for 66% and TFN-α for 47.2% in patients with unstable angina

Implementation of the research results. Based on the obtained results of the study of clinical and immunological aspects of the pathogenesis of angina pectoris, the role of immunoinflammatory reactions has been revealed, which manifests itself as the hyperactivation of inflammatory mediators in patients with CHD especially in combination with MI and DM 2.

Practical results of methodical recommendations were implemented into practical healthcare of the Republic, including the of the Republican Specialized Cardiology Center, Municipal Clinical Hospital #7 in Tashkent and the educational process of the Department of Cardiology and Gerontology TIAMS (Ministry of Health 8N-d / 40 from 24th of October 2014).

The outline of the thesis

1. In patients with unstable angina in contrast to stable angina, the activation of immunoinflammatory reactions was manifested: an increase in the levels of hsCRP to 21%, fibrinogen to 11,8%; overexpression of proinflammatory cytokines IL-6 to 52,3, TNF-α 45,9%, IL-18 to 20%. There was also an increase

in the spontaneous and induced production of the pro-inflammatory cytokines IL-1β and TNF-α, which predominated in the UAP group.

2. Unstable angina pectoris was associated with frequent PSCS, type 2 diabetes, obesity; high BMI, heart rate, MBP, fasting glucose level, TyG and AIP, TIMC, FDS, LV, TIVS and PWLV indices; and a low LVEF .

3. Patients with HCV with PICS had an elevated level of lymphocytes to 14%, ESR to 35,9%, IL-6 to 50,8%, TNF-α 47,4%. In patients with type 2 diabetes, increased rates of hsCRP were to 25,5%, lymphocytes to 10,8%, ESR to 37,5% and IL-6 to 56,7%, and TNF-a to 57,9%.

4. In the genesis of CHD, the TNF-α gene (-308G> A-allele A, A / G and A / A genotypes are characterized as risk types in the development of unstable (progressive) angina pectoris in the Uzbek population.A / G + A / A genotype is detected only in the group of patients with UAP and is associated with a high level of serum TNF-α to 77,9%, IL-6 to 68,8%, fibrinogen to 17,7%, SC to 18% and AIP index to 10,6%.

5. More profound anti-inflammatory effect was observed when simvastatin and oligvone were combined, decreasing hsCRP for 56% and inflammatory cytokines IL-6 for 66% and TFN-α for 47.2%.

6. The algorithm of stratification of low and high risk of cardiovascular complications in patients with CHD was developed on the basis of hsCRP, AIP and TyG indexes, taking into account the analytical stage with the study of the main pro-inflammatory cytokines and coronaroangiography.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Касимова М.С., Касимова М.А. Цитокины как маркеры воспаления сосудов при атеросклерозе.// Журнал теоритической и клинической медицины. Ташкент. – 2013. - №2. – С. 27-30. (14.00.00.-№3)
2. Ахмедова Ш.С., Касимова М.С., Аминов С.А.. Хошимов Ш.У., Тригулова Р.Х., Шамьянов И.Д., Шек А.Б. Гиполипидемическая и противовоспалительная эффективность препарата леукомизин в лечении больных с ишемической болезнью сердца.// Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2013. - №3. – С. 63-67. (14.00.00.; - №3)
3. Ахмедова Ш.С., Касимова М.С., Тригулова Р.Х., Хашимов Ш.У., Шамьянов И.Д., Шек А.Б. Комбинированное применение в леукомизина (Олигвон) и симвастатина у больных нестабильной стенокардией.// Кардиология Узбекистана. Ташкент. – 2013. - №1-2. – С. 49-53. (14.00.00.- №10).
4. Касимова М.С., Ахмедова Ш.С., Хошимов Ш.У., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Шек А.Б. Сравнительное изучение гиполипидемических и противовоспалительных свойств отечественного препарата леукомизина (Олигвон) и его комбинированного применения с симвастатином у пациентов с нестабильной стенокардией.// Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2014. - №3. – Т.1. – С. 244-248. (14.00.00.- №3)
5. Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Кан Л.Э., Касимова М.С., Шек А.Б. Противовоспалительная эффективность препарата олигвона в зависимости от уровня С-реактивного белка у больных с нестабильной стенокардией. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2015. - №2. –С. 32-36. (14.00.00.- №3).
6. Касимова М.С., Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Касимова М.А., Ильясова Л.И. Клинико-иммунологическая характеристика ИБС стабильной и нестабильной стенокардии. // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2016. - №4. –С. 47-49. (14.00.00.-№3).
7. Kasimova M.S., Ismailova A.A., Tulabaeva G.M. The significance of inflammatory mediators in the clinical interpretation of patients with stable angina of II-III FC.// European Science Review 9-10. Vienna. – 2016. – P. 100-103 (14.00.00.-№19)
8. Касимова М.С., ИсмаиловаА.А., Шек А.Б., Розумбетов Р.Ж., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С. Характер иммуновоспалительной реакции при

нестабильной стенокардии с инфарктом миокарда в анамнезе// Кардиология Узбекистана. Ташкент. - 2016. - №4. – С.62-67 (14.00.00.-№10)
9. Kasimova M.S., Ismailova A.A., Shek A.B., Akhmedova Sh.S., Khoshimov Sh.U. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of progressive angina pectoris combined with diabetes mellitus type 2.// EJPMR. India. - 2017.- 2614 (4)-P.175-178. (23) Scientific Journal Impact factor, 4,16 (2016)
10. Хегай Т.Р., Касимова М.С. Значение полногеномных (GWAS) результатов в понимании патофизиологии ишемической болезни сердца. // Кардиология Узбекистана. Ташкент. – 2017. - №1. – С 67-74 . (14.00.00.-№10)
11. Kasimova M., Ismailova A., Aripova N., Kasimov A., Hegay T. Clinical and immunological features of patients with CHD associated with TNF-α.// EJPMR. -2017.- Vol.4(11). -P. 119-124. (23) Scientific Journal Impact factor, 4,16 (2016)

II бўлим (II часть; II part)

12. Kasimova M.S., Ismailova A.A. The dependence of immune-inflammatory reactions on the risk level of a high sensitivity C-reactive proteins in patients with unstable angina. // «International science review». XXXI International scientific and practical conference. Boston.-2017- Vol. 2(33) – P. 96-99.
13. Ахмедова Ш.С., Хашимов Ш.У., Касимова М.С., Шамьянов И.Д., Шек А.Б. Изучение гиполипедимических и плейотропных эффектов препарата леукомизина у больных ИБС.// Московский международный форум кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2013.– С. 23
14. Ахмедова Ш.С., Касимова М.С., Аминов С.А., Тригулова Р.Х., Шамьянов И.Д., Шек А.Б. Эффективность отечественного препарата леукомизин у больных ишемической болезнью сердца с атерогенной дислипидемией. Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». Ташкент 14 марта 2013г. С.56-57
15. Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Хошимов Ш.У., Касимова М.С., Шамьянов И.Д. Выявление олигвона и симвастатина у пациентов ИБС.// Республиканская научно-практическая конференция с международным участием. «Кардиология Узбекистана: 10 лет реальных реформ». Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2013. - №1-2 – С.267-268.
16. Ахмедова Ш.С., Касимова М.С., Аминов С.А., Тригулова Р.Х., Шамьянов И.Д., Шек А.Б. Гиполипидемическая и

противовоспалительная эффективность препарата леукомизин в лечении больных ИБС.// Всероссийская научно-практическая конференция (53 ежегодная сессия Российского кардиологического научно-производственного комплекса) «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации».-.Москва, 2013. – С.11.

17. Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Хошимов Ш.У., Касимова М.С., Шамьянов И.Д. Выявление плейотропных эффектов эффектов олигвона и симвастатина у пациентов с ИБС. // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». – СПБ, 2013. - С.534-535
18. Касимова М.С., Ахмедова Ш.С., Хошимов Ш.У., Исмаилова А.А., Тригулова Р.Х., Шек А.Б. Противоспалительная эффективность препарата леукомизин (Олигвон) у пациентов с нестабильной стенокардией.// Международная научно-практическая конференция «Иммунология – междисциплинарные проблемы». Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014. – Т. 2,№3. - С. 58.
19. Нагаев Ш.А., Бус Г.В., Шайимкулов Ф.У., Захидова Н.Э., Нишанова Ф.П., Касимова М.С., Хегай Т.Р. Особенности распространения полиморфизмов генов APOC3, ABCA, MTRR, NOS3 в узбекской популяции.// Сборник трудов VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Молекулярная диагностика. – Москва, 2014. – Т. 2. - С.206.
20. Бус Г.В., Нагаев Ш.А., Шайимкулов Ф.У., Касимова М.С., Захидова Н.Э., Хегай Т.Р. Ассоциация генов APOC3 и ABCA1 с развитием атерогенной ИБС в узбекской популяции.// Сборник тезисов докладов республиканской научно-практической конференции молодых ученых посвящ. 70-летию АН РУз. – Ташкент, 2013. - С-36.
21. Хегай Т.Р., Нагаев Ш.А., Бус Г.В., Касимова М.С., Шайимкулов Ф.У., Захидова Н.Э., Шарапов Н.У. Ассоциация генов APOC3 с развитием коронарогенных сердечно-сосудистых заболеваний в узбекской популяции. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. - С.174.
22. Касимова М.С., Исмаилова А.А., Шек А.Б., Хошимов Ш.У. Клинико-иммунологическая характеристика ИБС стабильной и нестабильной стенокардии. // Республиканская кардиологическая научно-практическая конференция с международным участием_«Актуальные проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий». Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2016. - №1-2. – С.236.
23. Касимова М.С., Исмаилова А.А., Шек А.Б., Изучение иммуноопосредованных реакций у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения.// 5-ая Всероссийская конференция

«Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2016. – С.58.
24. Касимова М.С., Исмаилова А.А., Ахмедова Ш.С., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Тулабаева Г.М. Состояние клинико-иммунологических показателей воспаления на фоне гиполипидемической терапии у больных нестабильной стенокардией. Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 10-13 апреля 2017 г-С. 86.
25. Kasimova M.S. The influence of oligvon and simvastatin on the immunological parametrs in patients with coronary artery disease with destabilization of angina.// Журнал «Евразийский союз ученых». РФ. – 2017. - №1 (34) – С. 29-32.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (06.12.2017)

Босишга руҳсат этилди: 09.12.2017
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табоғи 1 нашр босма табоғи 1. Тиражи 100.
Буюртма: № 119
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.