

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА МУСЛИМА АХАДОВНА

**НОСПЕЦИФИК АОРТААРТРИТИ БОР БЕМОРЛАРДА
ДАВО НАТИЖАСИДАГИ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ
ВА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАР**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Абдуллаева Муслима Ахадовна

Носпецифик аортаартрити бор беморларда даво
натижасидаги эндотелиал дисфункция ва иммунологик
кўрсаткичлар..... 3

Абдуллаева Муслима Ахадовна

Иммунологические показатели и эндотелиальная
дисфункция у больных с неспецифическим аортоартритом
в результате лечения..... 21

Abdullaeva Muslima Ahadovna

Immunological indicators and endothelial dysfunction
in patients with nonspecific aortoarteritis
as a result treatment..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АБДУЛЛАЕВА МУСЛИМА АХАДОВНА

**НОСПЕЦИФИК АОРТААРТРИТИ БОР БЕМОРЛАРДА
ДАВО НАТИЖАСИДАГИ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ
ВА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАР**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.4.PhD/Tib298 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.immunology.uz) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Абдурахманов Маъмур Мустафаевич**
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: **Уразметова Маиса Дмитриевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гулямов Наримон Гулямович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 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 Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

З.С.Камалов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.А.Исмаилова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда барча мамлакатларда носпецифик аортаартерит асоратлари, жумладан юрак-қон томир ва артериал гипертензия тобора ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши, беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши ва ўлим ҳолатининг ортиши билан фарқланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «...юрак-қон томир касалликларидан ўлим ҳолатлари кўпайишининг глобал хавфи сифатида артериал гипертензия хисобланади».¹ «Артериал гипертензия бу юқумли бўлмаган пандемиялардан бири бўлиб, дунё аҳолисининг учдан бирида учрайди ва ҳар йили деярли 7 миллион киши шу сабабли ҳалок бўлмоқда».² Носпецифик аортаартерит тизимли васкулитлар гуруҳига мансуб бўлиб, бу гуруҳга кирувчи касалликлар билан беморларда ўлим учраши 36-40 ёшга тўғри келмоқда. Носпецифик аортаартерит бўлган беморларда артериал гипертензия туфайли ўлимнинг юқорилиги ўз навбатида, унинг хавфини олдини олувчи даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида носпецифик аортаартерити бор беморларда юзага келадиган асоратлар, жумладан артериал гипертензиянинг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада носпецифик аортаартеритни келиб чиқиши ва ривожланиш хавфининг фено-генотипик омилларини аниқлаш, эндотелиал дисфункция ва артериал гипертензия патогенезининг иммунологик механизмларини аниқлаш, коронар юрак касалликлари асоратларини ўз вақтида ташхислаш, касалликнинг кўп кўрсаткичли даволаш алгоритмларини ишлаб чиқиш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Носпецифик аортаартерит ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, биокимёвий, иммунологик тадқиқотлар асосида эндотелиал дисфункция кўринишларини аниқлаш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан носпецифик аортаартерит бўлган беморларда учрайдиган артериал гипертензияни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш

¹Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению неспецифического аортоартериита, ВОЗ, 2014.

²Чазова И. Е., Данилов И.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Издательство «Атмосфера», 2014.-254 с.

соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»³ вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, носпецифик аортаартерит ривожланиш хавфини олдини олиш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикаси янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 29 мартдаги ПҚ-2857-сон «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»гива 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган ва тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Гипертония яллиғланиш жараёнининг таркибий қисми ва гипертензия ривожланишида яллиғланишнинг потенциал муҳим ролини тасдиқловчи етарлича экспериментал ва клиник маълумотлар тўпланган (Барсуков А.В. ва бошқалар, 2013; Остроумова. О.Д. ва бошқалар, 2013). Яллиғланишда ИЛ-6, ИЛ-1, ўсма некроз омиллари, С-реактив оксил каби медиаторларнинг фаоллашиши, бу ўз навбатида эндотелиал функциясини кучайтиради, ёпик ҳалқа ҳосил қилади (Кузьмина Е.Р. ва бошқалар, 2014).

Ҳозирги кунда артериал гипертония ривожланишида эндотелиал дисфункция ва унинг асоратларида етакчи роли шубҳасиздир ва эндотелиал дисфункцияни даволамасдан қон босимини меъёрлаш ҳозирги талабларга мос келадиган антигипертензив терапия билан кутилган натижага эришиб бўлмайди (Mancia G. et al., 2013). Эндотелиал дисфункция томирларнинг эндотелиал релаксациясининг бузилишидан тўлиқ қисқариб кенгайишининг бузилишидир. Эндотелийда кенгаймаларни ҳосил қилади (UdaniS. et al., 2011). Қон томирларининг эндотелиал функциясининг бузилишида қуйидагилар кузатилади: эндотелиал вазодилятация, гиперкоагуляция, тромбоз холатининг кучайиши, қон томирларининг ўтказувчанлиги ва томирлар шиллик остида липопротеинларнинг тўпланиши, силлик мушак ҳужайраларининг бўшаши ва томирларни қайта тузилишининг бузилишидир (Барсуков А.В. ва бошқалар, 2013).

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

Яллиғланиш гипертензия ва эндотелиал дисфункцияни боғловчи компонент бўлиб, носпецифик аортаартеритни бирлаштирувчи боғдир. Турмуш тарзини ўзгартиришга, комбинацияни тузатишга, ренин-ангиотензин системасини блоклаш воситаларини қўллашга асосланган гипертензив касалликларни даволашда комплекс ёндашув босимни меъёрда ушлашга эришиш, балки яллиғланиш жараёнининг пасайишига ҳам ҳисса қўшади (ForstermannU., MunzelT., 2006; Тимофеева Т.Н ва бошқалар., 2005; Маколкин В.И., 2005).

Миллий Соғлиқни Сақлаш Институти (АҚШ) маълумотларига кўра, Америкада носпецифик аортаартеритда қон босимини самарали назорат қилиш учун камида 2-3 гуруҳ антигипертензив дорилар комбинациясини тавсия қилинади. Россияда ва дунёда ушбу оғир патологияда консерватив терапия ва реконструктив операциялар бўйича энг катта тажрибага эга. Носпецифик аортаартеритлар учун терапевтик ёндашув одатда кичик клиник тадқиқотлар натижаларига асосланган, чунки катта миқёсли, назорат қилинадиган қиёсий клиник тадқиқотлар ўтказилмаган. Европа лигасининг рематизмга қарши даволаш кўрсатмаларида (EULAR,2009), етарли далиллар келтирилмаган. Бундан ташқари, тадқиқотлар носпецифик аортоартерит фонида артериал гипертензияли беморларда қон томир эндотелиянинг функционал ҳолатини аниқлаш ҳақидаги маълумотлар адабиётларда келтирилмаган. Ушбу патологик жараёнинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги фикрлар бир неча марта қайта кўриб чиқилган, янги назариялар таклиф қилинган.

Ўзбекистонда носпецифик аортаартеритда аорта ва унинг шохларнинг шикастланишининг жарроҳлик жиҳатларига (Шарапов НУ, 2013, Баҳриддинов Ф.Ш., Каримов С.И., 2016, Асамов Р.Е., 2014) ҳамда артериал гипертензияни даволашда антигипертензив дори-воситаларининг фармакокинетик жиҳатлари (Елисеева М.Р, Курбонова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2017), носпецифик аортаартеритнинг неврологик жиҳатларига (Мирджураев Э., 1998) ҳам катта эътибор қаратилмоқда. Шу билан бирга, ушбу тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, носпецифик аортоартеритнинг патогенези, эндотелиал дисфункциясини шаклланиши, иммунитет кўрсаткичлари ва эндотелиал функцияларнинг носпецифик бўлмаган аортаартеритлар ўртасидаги муносабатлари, уларнинг юрак-қон томирининг доимийлигини шакллантиришдаги роли яхши аниқланмаган. Ушбу механизмларни аниқлаш, айниқса, артериал гипертензия синдроми бўлган носпецифик аортаартеритли беморларни даволашни оптималлаштириш муҳимдир, чунки бу тоифадаги беморларни даволаш учун ҳеч қандай тавсиялар ишлаб чиқилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.002 «Бухоро худуди иссиқ иқлими шароитида

организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади носпецифик аортаартерити бор беморларда даволашдан олдин ва кейин эндотелиал дисфункция ва иммунологик кўрсаткичларни аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

артериал гипертензия синдроми билан носпецифик аортоартерит ривожланишида иммунитет (хужайравий бўғин ва цитокинлар ҳолати) кўрсаткичлари ҳолатини аниқлаш;

артериал гипертензияли носпецифик аортоартерити бўлган беморларда даволашгача ва даволашдан кейин яллиғланишга ҳос (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- p_1) миқдорини аниқлаш;

носпецифик аортаартерити бўлган беморларда иммун ҳолати билан эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари орасидаги боғлиқликни аниқлаш;

артериал гипертензия синдромли носпецифик аортаартерити бўлган беморларда амлодипин, лизиноприл (экватор) ва клопидогрел (плавикс) комбинациясининг иммун ҳолати ва эндотелий фаолияти динамикасига таъсири самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида назоратда бўлган артериал гипертензияли носпецифик аортоартерит ташхисли 74 нафар беморлар ва 30 нафар соғломлар олинди

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учунолинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор носпецифик аортаартерит бўлган беморларда иммун тизим ва қон томирлар эндотелийси дисфункцияси кўрсаткичлари миқдори ўзаро пропорционал ортиши аниқланган;

илк бор носпецифик аортаартерити бўлган беморларда артериал гипертензия босқичлари ривожланиши қонда эндотелин-1 миқдорининг ишонарли ортишига боғлиқлиги аниқланган;

яллиғланишга ҳос цитокинлар миқдорининг кескин ортиши қон реологиясини бузилиши томирлар тонуси ва қаршилигининг ортиши ҳамда ремоделлашув жараёнларини кучайтириши аниқланган;

томирлар девори эндотелиясидаги ўзгаришлар оғирлик даражасининг ортиши вазоконстрикция жараёни, лейкоцитлар адгезияси ва тромблар ҳосил бўлишининг кучайиши билан тўғри пропорционал боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат.

носпецифик аортоартеритли беморлар қон зардобида яллиғланишга ҳос

(ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва қарши (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-p1) цитокинлар миқдорининг ортиши аниқланган;

носпецифик аортаартерит бўлган беморлар оғир даражадаги эндотелиал дисфункцияси юрак чап қоринчаси миокардининг ремоделлашуви аломатлари пайдо бўлишига олиб келиши аниқланган;

илк бор артериал гипертензия синдромли носпецифик аортаартеритли беморларда амлодипин, лизиноприл (экватор) ва клопидогрел (плавикс) комбинациясини қўллашнинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув 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 ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти носпецифик аортаартерит бўлган беморларда иммун тизим ва қон томирлар эндотелийси дисфункцияси кўрсаткичлари ўзгаришлари билан боғлиқлигини аниқлаш чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Носпецифик аортаартеритли бўлган беморларда артериал гипертензия ривожланиши қонда эндотелин-1 миқдори ортишига боғлиқлигини аниқланиши, яллиғланишга хос цитокинлар миқдорининг ортиши қон реологиясини бузилиши ва томирлар фаолияти бузилишини кучайтиришини аниқланиши, уларнинг вазоконстрикция жараёни, лейкоцитлар адгезияси ва тромблар ҳосил бўлишини кучайтириши ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти носпецифик аортаартеритли беморлар қон зардобида яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва қарши (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-p1) цитокинлар миқдорининг ортишини аниқланиши, оғир даражадаги эндотелиал дисфункция юрак чап қоринчаси миокардининг ремоделлашуви аломатлари пайдо бўлишига олиб келишини аниқланиши ва илк бор артериал гипертензия синдромлиноспецифик аортаартеритли беморларда амлодипин, лизиноприл (экватор) ва клопидогрел (плавикс) комбинациясини қўллашнинг самарадорлиги касаллик ривожланишини олдини олиш, даволаш самарасини ошириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Носпецифик аортаартеритли бор беморларда даво натижасидаги эндотелиал дисфункция

ва иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Носпецифик аортоартерит билан оғриган беморларни экватор ва плавикс билан комплекс даволашда иммун статус кўрсаткичлари ва эндотелий функциясининг динамикаси» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23октябрдаги 8н-д/220-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда иммун ҳолат кўрсаткичларини ва эндотелий фаолиятининг динамикаси аниқлаш, ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

носпецифик аортоартерити бор беморларда даво натижасидаги эндотелиал дисфункция ва иммунологик кўрсаткичларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 майдаги 8н-з/76-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар носпецифик аортоартерити бор беморларни даволаш натижасида гипертензив ўзгаришларнинг олдини олиш, касаллик асоратларини камайтириш ҳисобига беморлар ўлими кўрсаткичларини пасайтириш ҳамда уларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш орқали 30% иқтисодий самарадорликка эришишга ва тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имконият яратган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 119 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий

аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Носпецифик аортаартерит таснифи, ташхиси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи, бундан ташқари, носпецифик аортаартеритининг таснифи, ривожланишидаги хавф омиллари; қон томир эндотелийси дисфункциясини шакллантиришда иммунитет ҳолатидаги ўзгаришлар; учраш даражаси, ривожланиши ва унинг прогностик аҳамияти келтирилган. Кейинги текширувларни талаб қилувчи, мунозарали саволлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморлар ва қўлланилган тадқиқот усулларининг тавсифи**» деб номланган иккинчи бобида, текширилган беморларнинг умумий характеристикалари, иммунитет ҳолати, томирларнинг эндотелиал функцияси ва олинган материалларни статистик ишлов бериш усуллари ҳақида маълумот берилган.

Мақсад ва вазифага мос равишда Бухоро вилоят кўп тармокли тиббиёт марказида 2012-2016 йилларда ётиб даволанган қон-томир жарроҳлиги ва ревматология бўлимларидан 74 нафар бемор текширишга олинди. Беморларга қўйидаги тасниф асосида ташхисланди. ESC/ESH(2013г.).

Текширувчилар қилиб 74 нафар бемор шулардан 25нафар эркак ва 49 нафар аёл ўртача ёш 24 дан 39 гачани ташкил қилади. Ўртача ёш $28,3 \pm 4.1$

Беморларга қўйидаги классификация қўлланди по А.В. Покровский бўйича (1990) қўйидаги босқичларга бўлинади: ўткир, ўткир ости ва сурункали босқичларга.

Беморларни 2 гуруҳга бўлиб даволадик. 1 гуруҳда 35 бемор бўлиб улар экватор қабул қилдилар 10 ой мобайнида. 2 гуруҳда 39 бемор бўлиб улар экватор билан плавикс қабул қилдилар. Соғломлар гуруҳи 30 кишидан иборат. Соғломлар гуруҳига: симптоматик артериал гипертонияларнинг ҳамма турларини; қандли диабет; яллиғланишли турли патологиялар; сурунали юрак етишмовчилиги; барча беморларга аортанинг ультратекшириш дуплекс сканирлаш усуллари БДСС маълумотлаига кўра қон босимини аниқлаш, электрокардиография, кўкрак қафаси рентгенографияси, кўз тубини текшириш, ҳужайравий иммунитет, лимфоцитларнинг субпопулцион таркиби, гуморал иммунитет, цитокинларнинг миқдори, эндотелиннинг миқдори, елка артериясининг вазодиялятациясини реактив гиперемия чақириб текшириш, қон-томир интима қаватини текшириш.

Носпецифик аортаартерит билан бўлган беморларда эндотелиал функция бузилишида иммунологик кўрсаткичларнинг миқдорини экватор ва экватор плавикс билан комбинациясидан кейинги даво иммунологик кўрсаткичлари текширилди. Экваторни ва плавикс антиагрегант таъсири носпецифик аортаартериитда иммунологик кўрсаткичларга ва эндотелиал функция, қон

томир деворидаги тромб ҳосил бўлиши эҳтимолининг кучайишига олиб келади.

74 бемор иккита гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ носпецифик аортаартерит билан оғриган 35 нафар беморни ташкил қилади, улар экватор комплексли препарат билан даволанишди: таркиби лизиноприл 10 мг/кунига + амлодипин 5 мг/кунига, иккинчи гуруҳга эса (39 нафар), экватор дозаси: лизиноприл 10 мг/кунига + амлодипин 5 мг/кунига ва плавикс (клопидогрель) 75 мг/кунига ташкил қилди; Даволашнинг давомийлиги 10 ойни ташкил қилди. Носпецифик аортаартерит билан текширилган барча беморлар патогенетик даволаш сифатида преднизалонни 40 мг/кунига ва иммуномодулинни касаллик даржасига мувофиқ қабул қилишди.

Беморлардаги ўзгаришларни баҳолашда шикоятларига қараб қон босимини аниқлаш клинико-лаборатор текширувлар асос қилиб олинди. Иммунологик кўрсаткичлар 10 ойдан кейин қайтиб текширилди. Қон зардобидаги иммуноглобинлар миқдорига қараб А, G и М (IgA, IgG, IgM), синфдагилар интерлейкинлар (ИЛ) – ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, тўқима некрози фактори-α (ТНФ-α), ИНФ-γ, ўсишнинг трансформацияловчи фактори-1β (ЎТФ-1β), эндотелиал дисфункция, С-реактив оксил (СРБ), тромбоцитлар и эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ), ҳар бир беморнинг давогача ва даводан кейинги этапда статистик критерийларининг, тахлили ва натижаларини кўрсатди. Статистик таҳлиллар қўйидаги программада бажарилди Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Олинган натижаларнинг статистик тахлили вариацион статистика усулида амалга оширилди. Ўртача фарқлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони асосида тарқалиш нормаллашуви ва асосий дисперсия тенглигини (F –Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб баҳоланди Манна-Уитни критерийси асосида. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) услубларидан фойдаланиб олиб борилди.

Диссертациянинг «Носпецифик аортаартеритли беморларда иммунитет ўзгаришлари ва қон томири эндотелияси дисфункциясининг ривожланиши» деб номланган учинчи бобида яллиғланишга хос ТНФа, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ, носпецифик аортаартерит бўлган беморларда ўзгаришлар аниқланган.

Носпецифик аортаартеритнинг артериал гипертензияси бор бўлган 74 нафар бемор текширилди. Текшириш гуруҳида 30 нафарини соғлом кишилар ташкил қилди. Иммунологик кўрсаткичларни ўрганишда, жумладан яллиғланиш чақирувчи (ТНФа, ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) цитокинларни аниқлаш стационарга ётқизилгангача ва даволашдан кейин аниқланди.

Носпецифик аортаартеритнинг артериал гипертензияси бор бўлган беморларда яллиғлашга хос цитокинларнинг (ТНФа, ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ) таркибини баҳолаш соғломгуруҳига нисбатан уларнинг концентрацияси сезиларли даражада ошди.

1-жадвал.

НАА да АГли беморлар қон зардобидаги яллиғланишга хосcitoкинлар миқдори.

Кўрсаткичлар	Контроль, n=30	АГ IIб, беморлар n=28	АГ IIIб, беморлар n=46
ТНФ-α	33,2±3,6	128,9±7,6***	328,9±8,1***^^^
IL-1β	37,4±4,2	99,4±8,2***	2146,9±9,2***^^^
IL-6	16,1±3,4	58,3±6,1***	219,8±5,9***^^^
IL-8	9,1±1,1	51,3±4,3***	163,4±6,2***^^^
ИНФ-γ	9,9±0,8	19,9±0,8***	39,1±4,3***^^^

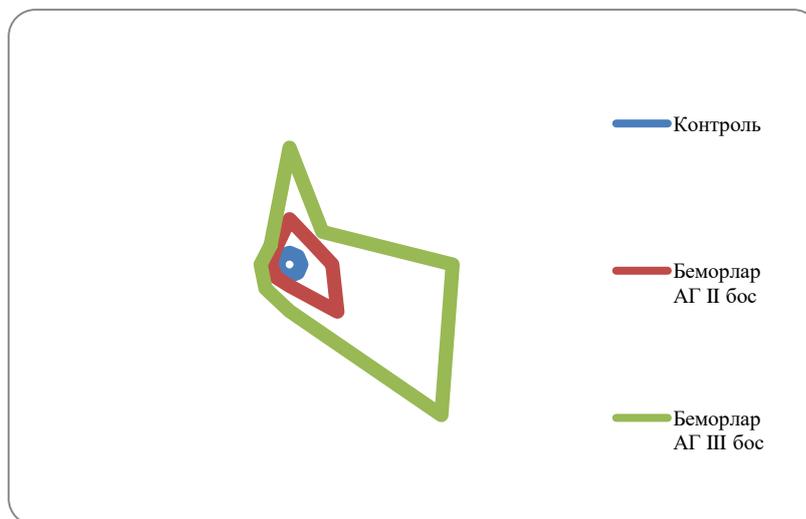
Изоҳ: * - контроль гуруҳига нисбатан (***) - P<0,001), ^ - АГШ босқич беморлар гуруҳига нисбатан (^^^ - P<0,001)

III босқич артериал гипертензияли носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда яллиғланиш чақирувчи цитокинларнинг энг юқори даражаси аниқланди. ТНФ α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ концентрацияси артериал гипертензияли беморларга нисбатан цитокинларнинг гиперэкспрессияси 1,6 марта, 2,5 марта, 3,6 мартага, 3,2 марта ва 1,9 марта камайди.

Носпецифик аортаартерит бўлган беморларда артериал гипертензиянинг III даражали босқичида қон зардобида ИЛ-1 β нинг концентрацияси юқори кўрсаткични кўрсатди. Шу билан бирга, эндотелиал дисфункциянинг ўзгариши билан носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларнинг яллиғланиш чақирувчи цитокинлари таркибида сезиларли фарқлар аниқланди. Шундай қилиб, III даражадаги эндотелиал дисфункциясида яллиғланишга чақирувчи цитокинларнинг юқори даражаси аниқланди, ушбу гуруҳдаги ТНФ α таркиби 78,1% (p<0,01), ИЛ-1 β 71,8% (p<0,01) II -босқич билан носпецифик аортаартерит бўлган беморларга нисбатан ИЛ-6 даражаси 80,1% (p<0,01) юқори. Эндотелиал дисфункциядаги ўзгариш носпецифик аортаартериит билан оғриган беморларда ИЛ-1 β даражасида ўртача ўсиш асосида кузатилди. Шу билан бирга, III -II даражали беморларда ИЛ-1 β нинг энг юқори концентрацияси кузатилди. ИЛ-6 концентрациясининг носпецифик аортаартеритнинг артериал гипертензиясининг ҳар хил босқичларида максимал даражада ошганлигини кўрсатди.

Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда яллиғланишга қарши цитокинларни ўрганишда қуйидаги ўзгаришлар аниқланди.

Носпецифик аортаартериит ва назорат гуруҳидаги беморларнинг ИЛ-4 таркибини солиштириш носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда ИЛ-4 даражасининг сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатди.



1-расм. НААда АГли беморлар қон зардобидаги яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдори

Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларнинг артериал гипертензиясига қараб, ИЛ-4 динамикасини таҳлил қилиш III босқич артериал гипертензияли беморларда II даражали артериал гипертензияга кўра, бу цитокин концентрацияси сезиларли даражада юқори эканлиги 68,9% 6,2 пг /мл ва $38,4 \pm 2,1$ пг / мл ни ташкил этди.

Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларнинг қон зардобида ТФР- β_1 концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан кўпайган. III даражали эндотелиал дисфункциясига ўзига носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда унинг миқдори энг катта - $89,4 \pm 5,2$ пг / мл ($p < 0,01$).

Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда ИЛ-10 даражаси $23,1 \pm 1,2$ пг / мл ни ташкил этди ва назорат гуруҳининг катталигига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди.

Артериал гипертензияли беморларда ИЛ-10 максимал концентрацияси $34,8 \pm 1,2$ пг/мл даражада аниқланди. Носпецифик аортаартеритларда ИЛ-10, ТНФ α ва ИЛ-1 β даражалари ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, корреляция коэффитцентлари қуйидагича: $r=0.63$, $p < 0.01$, $r=0.69$, $p < 0.01$. Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда биз томонимиздан аниқланган ИЛ-10, ТНФ-1 β нинг ҳаддан ташқари ишлаб чиқарилиши яллиғланиш фаоллашувига жавобан компенсатор ҳисобланади. Олинган маълумотлар носпецифик аортаартеритнинг фонида артериал гипертензияли беморларда иммунитет ва эндотелиал дисфункциясига таъсир кўрсатадиган дориларни қўллаш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлади.

Носпецифик аортаартеритли 74 нафар беморда ҳужайравий иммунитет ва қон томир эндотелийсининг функционал ҳолатини ўрганиш амалга оширилди. Барча беморларга гипертония (28 нафар бемор II босқичда, 46 нафар беморда III босқичда) бўлган.

Назорат гуруҳи 30 нафар соғлом донордан иборат эди. CD4 + -, CD8 + -, CD20 +, шунингдек, CD25+, CD95+, +-, CDHLADR+- лимфотцитлари қуйидаги иммунитетга мос ҳужайра белгилари аниқланди. Олинган

маълумотларга кўра, носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда периферик қон лимфотцитлари субпопуляцион таркибининг назорат гуруҳига нисбатан нисбати бузилган.

II босқич артериал гипертензияли носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда ҳам CD4 +, ҳам CD8 + хужайралари сонининг кўпайиши кузатилади. Носпецифик аортаартерит беморларнинг артериал гипертензия III босқичида CD20 + ва CD8 + лимфоцитларнингнинг мазмунини носпецифик аортаартерит артериал гипертензия II босқичида бўлган беморларга солиштирганда, мос келадиган индикаторларга нисбатан кўпайишига олиб келди.

Бу хужайраларнинг иммунитетини ўрганиш носпецифик аортаартеритлар, артериал гипертензияланган беморларнинг қондаги CD20 + лимфоцитлар миқдорининг ортиб бораётганлигини кўрсатди. Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда артериал гипертензия босқичига интерлейкин-2 рецепторининг алфа занжири (CD25+) ва кеч фаоллаштирувчи маркерларнинг (HLA-DR+) ифодаланиши лимфоцитларнинг бошланғич маркерларини фаоллаштиришнинг ошиши кузатилди.

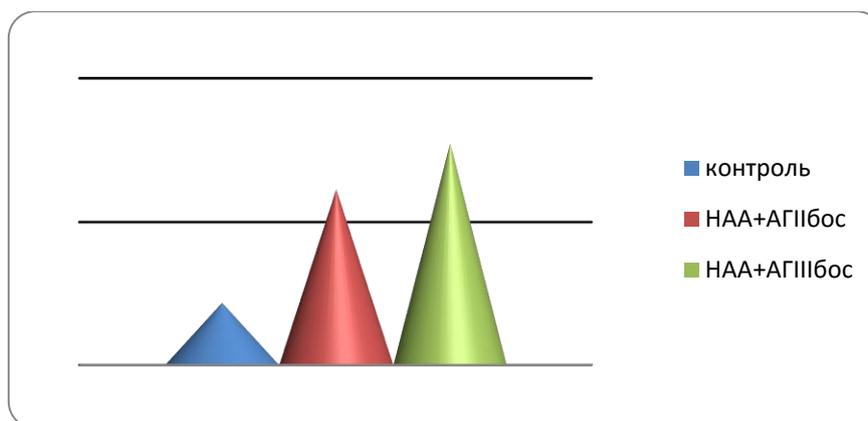
Артериал гипертензия босқичига параллел равишда ортиб боровчи носпецифик аортаартериит билан оғриган беморларда CD95+индекс факторини индуктор омилининг баҳолаши CD95 + ни аниқланмаган. Артериал гипертензия босқичи билан боғланган носпецифик аортаартериит билан оғриган беморларда хужайравий иммунитет бузилишларининг кучайиб бориши кузатилди.

CD4 + ($67,7 \pm 3,3\%$), CD8 + ($16,6 \pm 2,5\%$) фенотипи таркибидаги энг аниқ ўзгаришлар, CD20 + таркибида ($24,3 \pm 1,4\%$), шунингдек CD25 + ($34,3 \pm 1,4\%$), (HLA-DR+) + ($36,1 \pm 1,9\%$) фаоллаштирувчи белгилар ва индуктор омили апоптози CD95 + ($44,8 \pm 2,9\%$) носпецифик аортаартерит III даражали артериал гипертензиядир.

Носпецифик аортаартеритда иммунитетнинг яллиғланиши ривожланиши оқибатида зарарланган эндотелийси, эндотелин-1 секрециясининг ўсишида етишмовчилик кўринишида намоён бўлади, бу вазоконстрикцияни, тромбозни ва қон томир деворини қайта тиклашни фаоллашишига ёрдам беради. Артериал гипертензия турли босқичларида носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда ЭТ-1ни аниқланиш артериал гипертензия босқичига параллел равишда ЭТ-1 концентрациясини оширди. Носпецифик аортаартерит ва III босқич артериал гипертензияли беморларда ЭТ-1нинг максимал даражаси (15.29 ± 1.2 нг / л, $p < 0.01$) қайд этилди.

Эндотелиал функциясини (ЭВД) ноинвазив усул билан аниқланди барча артерияларнинг вазодилатациясини аниқлаш учун ва бронхиал артерияларнинг қон томир восита фаоллиги механик стимулга жавобан унинг диаметрининг ўсишини аниқлаш билан баҳоланди. Бронхиал артериянинг нормал реакцияси реактив гиперемиянинг фонида бошланғич диаметрининг

10% дан кўпроғида унинг кенгайиши сифатида баҳоланди [CelermajerD.S. et al., 1992].



2-расм. Носпецифик аортоартериитли беморлар қонида ЭТ-1 миқдори

Пастроқ қиймати ёки вазоконстрикция эндотелийнинг вазомотор функциясининг патологик реакцияси сифатида баҳоланди. Ўнг бронхиал артерия диаметри ўлчови 5,5-7 мм кенг чизиқли сенсор ёрдамида баҳоланди (SSI 5000 SonoScape). Носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларнинг ҳаммаси назорат гуруҳига нисбатан реактив гиперемия билан солиштириганда аниқланди ($4,0 \pm 1,2\%$ ва $10,6 \pm 2,4\%$).

Артериал гипертензияланган беморларда реактив гиперемия билан тест пайтида қон томир деворининг эндотелиясининг вазорганациялаш самарадорлигини аниқлаш назорат гуруҳига нисбатан бузилишини кўрсатди. Артериал гипертензияли беморларга, бронхиал артерия реактив гиперемия билан нисбий кенгайиши назорат гуруҳида $6.4 \pm 1.4\%$ га нисбатан $10.6 \pm 2.1\%$ га тенг бўлди. Ушбу тадқиқотда барча текширилган беморларда бронхиал артериянинг диаметри 10% дан кўпроғини ташкил қилди, бу беморларда вазомотор функция бузилишининг мавжудлигини кўрсатди.

Носпецифик аортоартерит билан оғриган беморларнинг 33% да пародоксал вазоконстрикция кузатилди. Эндотелиал функционал ҳолатини қон томир тизимини такомиллаштиришга таъсирини баҳолаш учун носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда ИМҚ аниқланди.

ИМҚни аниқлаш ускуна В-режимда ултарасоник дуплекс сканерлаш усули ёрдамида амалга оширилди (SSI 5000 SonoScape). Артериал гипертензия ўрганиш бўйича Америка ассоциациясининг тавсияларига биноан 0,9 мм дан кичик бўлган ИМҚ меъёр сифатида қабул қилинди ва 0,9 мм га тенг ёки ундан юқори интима қалинлашуви қабул қилинди.

II даражали носпецифик аортоартерит билан оғриган беморларда ИМҚнинг ўртача қиймати. ЭД- 0.94 ± 0.02 мм бўлиб, III- босқичли носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда назорат гуруҳидан (0.65 ± 0.03 мм) сезиларли даражада фаркланади. ЭД билан ИМҚ ўртача $1,1 \pm 0,03$ мм бўлган ва назорат гуруҳида ва II навбати билан носпецифик аортоартеритли беморларда сезиларли даражада юқори бўлган. ЭД ЭБВД

катталиги ва каротид артерияларнинг ИМҚ даражаси ($r = -0.89$, $p < 0.01$) ўртасида юқори тескари корреляцияси аниқланди. Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларнинг барча гуруҳларида эндотелиал дисфункциясининг ошишига қарамасдан, ИМҚ қийматлари назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан юқори бўлди ($p < 0,05$). Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункциясининг ривожланиши моноцитлар, макрофаглар, цитокинларнинг пароксидланишини (ТНФ α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши таъсирни (ИЛ-4, ИЛ-10, ЎТФ-1 β) ва носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда артериал гипертензиянинг ривожланиши ва кучайиши билан бирга ривожланади ва гипертензив беморларга эндотелиал дисфункция шаклланиши цитокин механизмларини аниқлаш, даволашни яхшилаш учун янги йўналишларни очиб беради.

Диссертациянинг «**Носпецифик аортаартеритли беморларни комплекс даволашда клиник симптоматикаси, иммун ҳолати ва қон-томир девори эндотелийяси фаолияти динамикаси**» деб номланган тўртинчи бобида носпецифик аортоартериит билан оғриган беморларда эндотелиал функция бузилишида иммунитет бузилишларининг ролини инобатга олган ҳолда экватор билан монотерапия ва экваторнинг плавикс билан комбинациясидан кейин иммунитет кўрсаткичлари текширилди. Экваторни ва плавикс антиагрегантини носпецифик аортаартеритда иммун ҳолат, эндотелиал функция, қон томир деворининг тромбозлашувига ва маркасий гемодинамикасига самарадорлигига баҳо берилган.

74 бемор тасодифан иккита гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ носпецифик аортоартериит билан оғриган 35 нафар беморни ташкил қилади, улар экватор препарати билан даволанишди: таркиби лизиноприл 10 мг/кунига + амлодипин 5 мг/кунига, иккинчи гуруҳга эса (39 нафар), экватор препарати : таркиби лизиноприл 10 мг/кунига + амлодипин 5 мг/кунига ва плавикс (клопидогрель) 75 мг/кунига; Даволашнинг давомийлиги 10 ойни ташкил қилди. Носпецифик аортаартерит билан текширилган барча беморлар патогенетик даволаш сифатида преднизалонни 40 мг/кунига ва иммуномодулинни касаллик даражасига мувофиқ қабул қилишди.

Экватор+плавикс комбинациясидан фойдаланиш яллиғланишга қарши фаолликни кучайтириши билан бирга ўтди, бу ўрганилган цитокинларнинг концентрациясининг пасайиши билан намоён бўлди (2 жадвал).

Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда фақат экваторни преднизалон билан асосий даволаш негизидан фойдаланиш яллиғланиш чақирувчи цитокинларни гиперсекрециясини пасайтиради ТНФ α 38,7%га пасайди, ИЛ-1 β 36,4%га, ИЛ-6 39,1%га, ИЛ-8 36,8%га. ИНФ- γ - 41,2%га.

Экватор+плавикс терапияси олган беморларда яллиғланишга ҳос цитокинлар даражасида сезиларли ўзгаришлар рўй берди ТНФ α 61,1%га, ИЛ-1 β - 60,4%га, ИЛ-6 - 61,7%га, ИЛ-8-56,8%га, ИНФ- γ - 44,2%га. Комплекс даволашни самарасини баҳолашда экваторни ва плавиксни турли хил артериал гипертензияларда яллиғланиш чақирувчи цитокинларни

концентрациясини аниқланди, ва бунда экватор, экватор+плавикс комбинациясидан фаркли ўлароқ носпецифик аортаартеритнинг III даражали артериал гипертензияли беморда яллиғланиш чақирувчи цитокинларга кам тасир қилади.

2- жадвал.

НАА ли беморлар қон зардобдаги яллиғланишга хосцитокинлар миқдори динамикаси.

Кўрсаткич	Текширилган беморлар			
	Контроль (n=30)	Даволашгача (n=74)	Экватор билан даволаш(n=35)	Экватор +плавикс биландаволаш (n=39)
ТНФа пг/мл	33,2±3,6	128,9±7,6***	99,1±8,2***^^	50,3±5,4***^^^
ИЛ-1β пг/мл	37,4±4,2	99,4±8,22***	63,4±9,2*^^	39,3±3,1^^^
ИЛ-6 пг/мл	16,1±3,4	58,3±6,1***	35,8±4,1***^^	24,1±3,6^^^
ИЛ-8	9,1±1,1	51,3±4,3***	32,1±3,6***^^^	22,1±3,6***^^^
ИНФ-γ	9,9±0,8	19,9±0,8***	12,1±3,6^	11,1±2,6^

Изоҳ: * - контроль гуруҳига нисбатан (** - P<0,01, *** - P<0,001), даволашгача бўлган беморлар гуруҳига нисбатан (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Экватор+плавикс терапияси бу гуруҳдаги беморларда яллиғланиш чақирувчи цитокинemiaни камайишига олиб келди, фақатгина экватор ёрдамида ТНФа, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-γ-гда сезиларли пасайиши кузатилди. Артериал гипертензиянинг III даражасининг комплекс даволашда(экватор+плавикс) яллиғланишга қарши цитокинemia бартараф қилинади ва ушбу гуруҳдаги беморларда яллиғланиш чақирувчи цитокинлар даражасининг меёрлашуви олиб келади.

Носпецифик аортаартеритнинг II даражали артериал гипертензиясида экватор базис терапия сифатида таъсир қилади, ИЛ-4, ИЛ-10 и ЎТФ-1β (48,1±4,8 пг/мл гача; 26,5±1,8 пг/мл ва 68,6±4,2 пг/мл) концентрациясининг пасайиши кузатилди. Экватор+плавиксдан фойдаланиш терапевтик фаолликнинг сезиларли даражада ошиш билан бирга яллиғланишга қарши цитокинларнинг концентрациясини пасайтирди (ИЛ-4-36,2±3,1 пг/мл, ИЛ-10-17,1±2,3 пг/мл, ЎТФ-1β -58,6±4,1 пг/мл.).

Ўрганилаётган дори-дармонларнинг ИЛ-4, ИЛ-10 и ЎТФ-1β даражалари га самарадорлиги ҳам артериал гипертензия даражасига боғлиқ эди. Артериал гипертензия II даражасида, экватор билан терапия цитокинлар даражасини камайишига олиб келади, экватор+плавикс терапия эса цитокинлар даражаси нормаллашади; артериал гипертензия III даражасида, комплекс терапия (экватор+плавикс) ИЛ-4, ИЛ-10 ва ТФР-β₁ (34,2%га, 18,3%га ва 44,6%га) гиперсекрециясини пасайтирган. Тадқиқотлар

натижасига кўра, носпецифик аортаартерит билан беморларда экватор+плавиксли терапия асосида иммунитет ҳолатига катта тасир қилади, лекин экваторни ўзи билан фойдаланса даволаш самарадорлиги эндотелиал дисфункциянинг (ЭД) даражасига ва кассаликнинг анамнезига боғлиқ; юқори самарадорлик носпецифик аортаартеритнинг ЭДнинг II даражали белгилари ва артериал гипертензиянинг II даражасида кузатилди. Носпецифик аортаартерити бор беморларнинг ушбу гуруҳида экватор монотерапияси туфайли иммунитет ҳолати индекслари нормадан фарқ қилмади. Артериал гипертензиянинг III даражасида экватор билан терапия иммунитет бузилишларини меъёрлашувига сабаб бўлди. Дори-дармон воситаларнинг комплекс қабул қилинишидан яллиғланишга қарши курашиш терапиясини самарадорлигини оширади, бу моноцитар-макрофагал иммунитет активлигини камайишига, носпецифик аортаартеритнинг ЭД III-IV даражаларида цитокининларнинг нормаллашувига ва носпецифик аортаартерит ЭД II даражасидаги иммунологик бузилишларнинг тормозланишувига олиб келади.

Бизнинг илмий ишимизда носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда кальций антагонистлари ва АПФ ингибиторларини қўллаш ва антигипертензив терапиянинг самарадорлигини, ушбу касалликнинг патогенезига таъсир қилиб ремиссиясини чўзишига олиб келади. Шундай қилиб, кальций антагонистлари, АПФ ингибиторлари ва антиагрегантларнинг биргаликдаги таъсири касалликнинг патогенезига тасир этиб ва эндотелиал дисфункцияни бартараф қилади, иммун яллиғланишнинг фаоллиги камайиб, қон томир деворининг деструкцияси тикланиб, консерватив терапия артериал гипертензияни синдромини носпецифик аортаартеритда даволайди.

ХУЛОСА

1. Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда CD4 + хелпер индукторлар, CD8 + цитотоксик лимфоцитлар, В-лимфоцитлар (CD20+) кўрсаткичларининг ўсиши ва фаоллаштирувчи маркелар экспрессиясининг (CD25+, CD95+ HLA-DR) ортиши кузатилади. Ушбу III босқич гипертензияли носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда ёрқин намоён бўлди.

2. Артериал гипертензияда паралел равишда эндотелин-1 концентрациясининг ортиши аниқланди. Носпецифик аортаартерит билан оғриган беморларда артериал гипертензия босқичи билан эндотелин-1 миқдори орасида тесқари корреляция ўрнатилди. ($r = -0.83$, $P < 0,01$, АГ II даража учун, III даража учун $r = -0,56$, $P < 0,01$)

3. Артериал гипертензияли носпецифик аортаартерити бўлган беморларда яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ТЎФ α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) цитокинлар гипермаксулоти ва яллиғланишга қарши (ИЛ-4, ИЛ-10, ЎТФ-1 β) цитокинлар миқдорининг ортиши аниқланди.

4. Артериал гипертензия синдромли носпецифик аортаартеритли беморларда экватор ва экватор+плавикс комбинациясини қўллашнинг самарадорлиги кўрсатилди. ДТнинг II-III босқичларида имунитет ўзгаришлари ва цитокинлар миқдорини коррегирлаши кузатилди.

5. Са антагонистлари, АПФ ингибиторлари ва дезагрегант препаратлар билан комплекс даволаш носпецифик аортаартерит патогенезининг турли бўғинларига таъсир қилиши билан унинг мультифакторлик муаммоларини ҳал қилишга имкон яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АБДУЛЛАЕВА МУСЛИМА АХАДОВНА

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ
АОРТОАРТРИТОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2018.4.PhD/Tib298

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet”(www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Абдурахманов Маъмур Мустафаевич**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Уразметова Маиса Дмитриевна**
доктор биологических наук, профессор

Гулямов Наримон Гулямович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в «_____» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 год.

(Протокол рассылки № _____ от _____ 2019 года).

Т.У.Арипова

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

З.С.Камалов

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

А.А.Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы во всех странах мира значительно увеличилась частота осложнения неспецифического аортоартериита, приводящих в итоге к формированию сердечно-сосудистой и артериальной гипертензии. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни пациентов и повышением смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, «...артериальная гипертензия как ведущий глобальный риск повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире»¹. «Артериальная гипертензия – это одна из неинфекционных пандемий в мире, которая диагностируется у 1/3 населения нашей планеты и ежегодно приводит к гибели почти 7 млн. человек»². Осложнения в виде сосудистых катастроф являются основными причинами смерти пациентов молодого возраста (36-40 лет), страдающих данным системным васкулитом. В свою очередь, высокая смертность при артериальной гипертензии у больных с неспецифическим аортоартериитом обуславливает разработку лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению ее осложнений.

В мировых масштабах придается особое значение научным исследованиям, направленным на совершенствование лечебно-профилактических методов ранней диагностики риска развития артериальной гипертензии у больных с неспецифическим аортоартериитом. В этом отношении происхождение фено-генотипических факторов риска развития и развития неспецифического аортоартериита у больных, выявление иммунологических механизмов эндотелиальной дисфункции и патогенеза артериальной гипертензии, своевременная диагностика осложнений коронарной болезни сердца, разработка много факторного лечебного алгоритма заболевания являются приоритетными направлениями научных исследований. Ранняя диагностика риска развития неспецифического аортоартериита, на основе биохимических, иммунологических определить проявления эндотелиальной дисфункции, а также определение необходимых профилактических мероприятий являются актуальными проблемами стоящими перед специалистами в этой области.

В нашей стране реализуются расширенные программы, направленные на социальную защиту населения и улучшение системы здравоохранения, в частности раннюю диагностику и профилактику осложнений у больных с неспецифическим аортоартериитом с артериальной гипертензией. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 гг. определены задачи по «...улучшению качества оказания социальных и медицинских услуг населению, формированию здорового образа жизни среди населения, реформированию системы

¹ Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению неспецифического аортоартериита, ВОЗ, 2014.

² Чазова И. Е., Данилов И.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертензия. Издательство «Атмосфера», 2014.-254 с.

здравоохранения, в первую очередь ее первичного звена, скорой и неотложной помощи, путем улучшения материально-технической базы медицинских учреждений, укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства»³. В связи с этим особое значение приобретает задачи по поднятию на новый уровень качества медицинской помощи, в частности, разработка новых подходов к лечению и диагностике риска развития неспецифического аортоартерита. В связи с этим особое значение приобретает задачи по поднятию на новый уровень качества медицинской помощи, в частности, разработка новых подходов к лечению и диагностике риска развития неспецифического аортоартерита.

При реализации задач, указанных в Указе Президента УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПП-2857 от 29 марта 2017 года «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» и ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 -2021 годы», также изложенных и в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности, может использоваться данная диссертационная работа.

Соответствие исследования приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Наряду с точкой зрения о том, что гипертензия служит компонентом воспалительного процесса, накоплено достаточно экспериментальных и клинических данных, подтверждающих потенциально важную роль воспаления в развитии гипертензии (Барсуков А.В. и др., 2013; Остроумова О.Д. и др., 2013). В условиях воспаления наблюдается эндотелиальная активация таких воспалительных медиаторов, как интерлейкин 6 (ИЛ-6), ИЛ-1, фактор некроза опухолей, С-реактивный белок, которые в свою очередь усиливают эндотелиальную дисфункцию, замыкая порочный круг (Кузьмина Е.Р. и др., 2014). В настоящее время ведущая роль дисфункции эндотелия в развитии артериальной гипертензии и ее осложнений не вызывает сомнения, а нормализация АД без коррекции эндотелиальной дисфункции не может характеризовать проведенную гипотензивную терапию, как адекватную современным требованиям (Mancia G. et al., 2013). Дисфункция эндотелия характеризуется ненормальной (нарушенной) эндотелий зависимой релаксацией сосудов (нарушенной способностью расширяться и обеспечивать увеличение кровотока) и повышенной адгезивностью (способностью привлекать элементы крови) эндотелиальной выстилки сосуда (Udani S. et al., 2011). Нарушение функций сосудистого эндотелия обуславливает соответствующие проявления

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

эндотелиальной дисфункции: снижение ЭЗВД, гиперкоагуляцию, повышенное тромбообразование, увеличение сосудистой проницаемости и миграцию липопротеидов по интиму сосудов, пролиферацию гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов (Барсуков А.В. и др., 2013). Воспалительный компонент служит объединяющим звеном гипертензии, эндотелиальной дисфункции и НАА. Комплексный подход к лечению гипертонической болезни, основанный на модификации образа жизни, коррекции сопутствующей патологии, применении средств-блокаторов РААС, способствует не только достижению устойчивой нормотензии, но и снижению активности воспалительного процесса (Forstermann U., Munzel T., 2006; Тимофеева Т.Н и др., 2005; Маколкин В.И., 2005). Данные Национального института здравоохранения США свидетельствуют о том, что для достижения эффективного контроля АД при НАА необходима комбинация не менее 2-3 групп гипотензивных препаратов. Терапевтические подходы при НАА в целом основываются на результатах небольших клинических исследований, поскольку крупномасштабные контролируемые сравнительные клинические исследования не проводились. Недостаточная доказательная база подчеркивается и в Рекомендациях по лечению Европейской лиги против ревматизма (EULAR, 2009). Кроме того, исследований, определяющих функциональное состояние эндотелия сосудов у больных артериальной гипертензией на фоне НАА в доступной литературе нет. Представления об этиологии и патогенезе этого патологического процесса неоднократно пересматривались, предлагались новые теории.

В Узбекистане достаточное внимание уделяется хирургическим аспектам стенозирующих поражений аорты и отходящих от неё ветвей при НАА (Шарапов Н.У., 2013, Бахриддинов Ф.Ш., Каримов Ш.И., 2016, Асамов Р.Э, 2014), неврологическим аспектам НАА (Мирджураев Э., 1998) а также фармакогенетическим аспектам антигипертензивных препаратов при лечении артериальной гипертензии (Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2017).

Однако анализ данных исследований показал, что в Республике недостаточно изучены иммунологические аспекты патогенеза развития НАА, формирования дисфункции эндотелия, взаимосвязь показателей иммунного статуса и эндотелиальной функции при НАА, их роль в формировании сердечно-сосудистого континуума. Изучение этих механизмов особенно актуально с позиций возможности оптимизации терапии больных НАА синдромом артериальной гипертензии, поскольку до настоящего времени не разработаны рекомендации по лечению данной категории больных.

Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института в рамках темы № 01.002 «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики

предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017-2021 гг).

Целью исследования является определение эндотелиальной дисфункции и иммунологических показателей до и после лечения у пациентов с неспецифическим аортоартеритом.

Задачи исследования:

определить состояние иммунного (клеточного и цитокинового) статуса при развитии неспецифического аортоартерита с синдромом артериальной гипертензии;

выявить концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- p_1) цитокинов у больных с неспецифическим аортоартеритом с артериальной гипертензией в сроки до и после комплексного лечения;

выявить взаимосвязь между показателями иммунного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных с неспецифическим аортоартериитом;

оценить эффективность влияния комбинации амлодипина, лизиноприла (экватора) и клопидогреля (плавикса) на иммунный статус и на функцию эндотелия у больных с неспецифическим аортоартериитом с артериальной гипертензией.

Объектом исследования явились 74 больных с диагнозом неспецифическим аортоартеритом с артериальной гипертензией и 30 практических здоровых лиц, находящихся под наблюдением в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре.

Предметом исследования явились венозная кровь и сыворотка крови больных для биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследований. В работе были использованы общеклинические, функциональные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено пропорциональное повышение уровня показателей иммунной системы и дисфункции эндотелия сосудистой стенки у больных неспецифическим аортоартеритом;

впервые выявлено связь достоверного повышения эндотелина-1 в крови со стадией артериальной гипертензии у больных с неспецифическим аортоартеритом;

впервые выявлено влияния резкого увеличения провоспалительных цитокинов на нарушения реологии крови, повышения тонуса сосудов и периферического сопротивления, а также усиления процессов ремоделирования;

выявлена повышенная степень выраженности изменений в эндотелии сосудистой стенки прямо пропорционально зависит процессам вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов и образования тромба.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлено повышение в сыворотке крови у больных неспецифическим аортоартеритом концентрации провоспалительных (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- p_1) цитокинов;

выявлено, что у больных с тяжелой степенью неспецифического

аортоартерита эндотелиальная дисфункция приводит к появлению симптомов ремоделирования миокарда левого желудочка;

впервые доказано эффективность применения препаратов амлодипина, лизиноприла (экватора) и клопидогреля (плавикса) в комбинации у больных неспецифическим аортоартериитом с артериальной гипертензией.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом, методически правильным планированием исследований, достаточным числом больных, взаимодополняющими клиническими, лабораторными, иммунологическими, генетическими методами; данные обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследований. Научная значимость результатов исследования заключается в определении изменений показателей иммунной системой и эндотелиальной дисфункцией сосудов у больных с неспецифическим аортоартериитом создадут основу для проведения глубоких исследований. Развитие артериальной гипертензии при данном заболевании свидетельствует о взаимосвязи между увеличением эндотелин-1 и провоспалительными цитокинами, который приводит к усилению нарушения функции сосудов, реологии крови, вазоконстрикции сосудов, лейкоцитарной адгезии, приводящий к образованию тромба. Этот механизм открывает новые аспекты неспецифического аортоартерита.

Практическое значение результатов исследования заключается в определении у больных с неспецифическим аортоартериитом увеличением концентрации про- (ИЛ-1; ИЛ-6; ФНО α ИЛ-8, IFN- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4; ИЛ-10; TGF- β 1) цитокинов в сыворотке крови, приводящий к тяжелой эндотелиальной дисфункции, может в дальнейшем привести к развитию ремоделирования миокарда левого желудочка и эффективности применения комбинации амлодипина, лизиноприла (экватора) и клопидогреля (плавикса) у больных с артериальной гипертензией при неспецифическом аортоартерите, профилактики и повышению эффективности лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования данных по определению эндотелиальной дисфункции и иммунологических показателей у больных с неспецифическим аортоартериитом после проведенной лечений:

утверждена методическая рекомендация «Динамика показателей иммунного статуса и функции эндотелия у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне комбинированной терапии экватором и плавикс» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/220 от 23 октября 2018 года). Данная рекомендация служит для прогнозирования течения болезни, у больных с неспецифическим аортоартериитом, своевременного назначения

лечебных мероприятий, диагностики, определения иммунологических показателей и эндотелиальную дисфункцию в динамике;

научные результаты, полученные по определению эндотелиальной дисфункции и иммунологических показателей у больных с неспецифическим аортоартеритом после проведенной лечения внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и Бухарского городского медицинского объединения (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/76 от 22 мая 2019 года). Внедренные результаты исследования позволили достичь 30% экономической эффективности повысить качество медицинской помощи за счёт предотвращения гипертензивных изменений, снижения показателей смертности и снижение пребывания больных в стационаре.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 17 научных работ, из них 7 журнальных статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в частности, 6 - в республиканских и 1 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие диссертационной работы с приоритетными направлениям и науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты диагностики, классификации и лечения неспецифического аортоартерита»** диссертации представляется обзор литературы, состоящий из четырёх подглав, в которых приводятся сведения о истории проблемы, частоте, течении и классификации неспецифического аортоартериита; роли нарушений иммунной системы в развитии неспецифического аорто-артериита; влияние изменений иммунного статуса на формировании дисфункции эндотелия сосудов; участие дисфункция эндотелия в прогрессировании неспецифического аортоартериита; иммуноориентированных подходах к коррекции нарушений иммунного статуса и дисфункции эндотелия;.

Во второй главе **«Характеристика обследованного контингента и**

использованных методов исследования» диссертации, приведены данные общей характеристики обследованных больных, исследования иммунного статуса, эндотелиальной функции сосудов и методы статистической обработки полученных материалов.

По протоколу исследования проведено комплексное обследование 74 больных НААс артериальной гипертензией в период с 2012 по 2018 гг. Научное исследование выполнено на базе Бухарского областного многопрофильного центра. Диагноз больных верифицировали в соответствии с классификацией ESC/ESH(2013г.).

В исследование включено 74 больных НАА, 25 мужчин и 49 женщин, в возрасте от 24 до 39 лет. Средний возраст $28,3 \pm 4,1$ Группа контроля включала 30 здоровых доноров: 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 22 до 38 лет, средний возраст составил $24,2 \pm 6,3$ года.

Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие НАА Пост. активности, I и II типа (по А.В.Покровскому); отсутствие сопутствующей патологии; пациенты, получавшие комплексное лечение с включением экватора и плавикса в индивидуально подобранных дозировках.

Критерии исключения пациентов из исследования: все виды симптоматических артериальных гипертензий; сахарный диабет или ассоциированные клинические состояния; воспалительные процессы любой локализации, хроническая сердечная недостаточность выше II фк по NYHA.

Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее общеклинические методы, ультразвуковое дуплексное сканирование аорты и ее магистральных ветвей, определение уровня артериального давления в соответствии с рекомендациями ВОЗ, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование сердца и почек, осмотр глазного дна, определение острофазовых показателей, клеточного иммунитета, субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового статуса, определение содержания эндотелина-1 в крови, проба эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии с созданием реактивной гиперемии, определение толщины интима медиасосудов (ТИМ).

Все пациенты методом случайной выборки были рандомизированы на две группы: первую группу составили 35 больных НАА, терапия которых включала прием экватора в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки, во вторую группу вошли пациенты (39 чел.), принимавших экватор в дозе лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки и плавикс (клопидогрель) 75 мг/сутки; Продолжительность терапии составила 10 месяцев. Все обследованные больные с НАА получали патогенетическую терапию соответственно со степенью активности заболевания.

Для оценки качества терапии использовали: динамический контроль жалоб при каждом визите, определение уровня артериального давления, клинико-лабораторного исследования пациентов. Определение иммунного статуса, эндотелиальной функции, проводилось дважды: при первом визите и после 10 месяцев терапии. Эффективность комплексной консервативной терапии

оценивали через 10 мес по данным, интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИНФ- γ , трансформирующего фактора роста-1 β (ТФР-1 β), показателей ДЭ, С-реактивного белка (СРБ), тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), где сравнению подлежало состояние каждого больного до и после лечения, что значительно повышало чувствительность статистических критериев, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003; Statistica v. 6,0; Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz 1998. Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применялся t-критерий Стьюдента с отдельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки различия между центральными параметрами несвязанных выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

В третьей главе «Иммунные нарушения и развитие дисфункции эндотелия сосудистого русла у больных неспецифическим аортоартериитом» диссертации освещены результаты, содержания провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИНФ- γ -, а также, противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1 в сыворотке крови больных НАА. Обследовано 74 больных с артериальной гипертензией при НАА. Группа контроля была представлена 30 здоровыми донорами. Исследование иммунных показателей, включавших определение уровня провоспалительных (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β_1) цитокинов проводилось дважды при поступлении в стационар и после проведенного лечения.

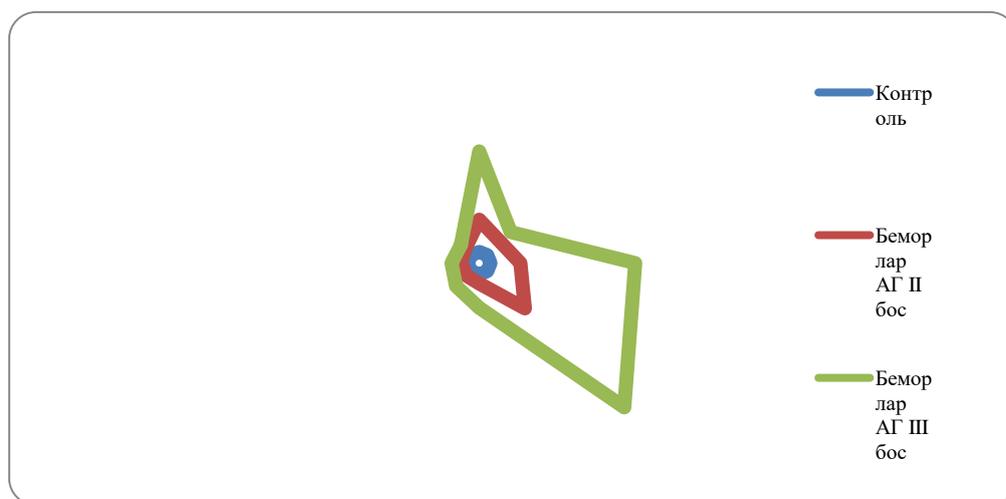


Рис.1. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных АГ при НАА

Проведенная оценка содержания цитокинов провоспалительного действия (IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО α , ИНФ- γ) у больных НАА и АГ показала достоверное увеличение их концентрации в сравнении с контрольной группой (табл. 1). Наибольший уровень провоспалительной цитокинемии выявлен у больных НАА с III ст. артериальная гипертензия. Концентрация ФНО α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ИНФ- γ превышала, таковы показатели у больных артериальная гипертензия II ст., соответственно в 1,6 раза, в 2,5 раза, в 3,6 раза, в 3,2 раза, и в 1,9 раза. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов потенцирует нарушения в системе реологии крови, что сопровождается ростом периферического сосудистого сопротивления, способствует процессам ремоделирования сосудистого русла, нарушению сосудистого тонуса, являющихся пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ.

Оценка содержания IL-1 β в сыворотке крови больных с различной длительностью НАА показала максимальную его концентрацию на поздних этапах развития заболевания, у больных НАА+ артериальная гипертензия III ст. При этом выявлены достоверные различия в содержании провоспалительных цитокинов в группах больных НАА с различной тяжестью эндотелиальной дисфункции. Так при III степени эндотелиальной дисфункции выявлен наиболее высокий сывороточный уровень цитокинов провоспалительного действия, содержание ФНО α в этой группе больных было на 78,1% ($p < 0,01$), ИЛ-1 β на 71,8% ($p < 0,01$), ИЛ-6 на 80,1% ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов НАА со II ст. эндотелиальной дисфункции.. Отмечено умеренное повышение уровня IL-1 β у больных НАА. При этом наиболее высокая концентрация IL-1 β в сыворотке крови имела место у больных с III степенью ДЭ. Изучение концентрации ИЛ-6 у больных НАА различной длительности показало наибольшее его содержание при НАА+артериальная гипертензия III ст.

Нами выявлены следующие изменения содержания провоспалительных цитокинов у больных НАА с различной степенью тяжести АГ и ДЭ.

Уровень содержания ИЛ-4 в сыворотке крови больных НАА в сравнении с группой контроля, выявило достоверно более высокие показатели ИЛ-4 в группе больных НАА.

Изучение динамики показателей ИЛ-4 в сыворотке крови больных НАА в зависимости от степени развития АГ показал, что у больных с АГ III ст, концентрация ИЛ-4, выявлялась достоверно выше, в сравнении с больными НАА с АГ I ст. Высокий уровень корреляционной связи отмечен у больных НАА с III степенью ДЭ ($68,9 \pm 6,2$ пг/мл, $p < 0,01$).

При определении показателей ТФР- β_1 в сыворотке крови больных НАА также были определены высокие цифры данных в сравнении с группой контроля. В группе больных НАА с III степенью ДЭ его величина была высокой - $89,4 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,01$).

При исследовании у больных НАА уровня ИЛ-10 выявлены показатели $23,1 \pm 1,2$ пг/мл, которые оказались достоверно выше, чем показатели группы контроля (табл. 1). Более высокий уровень ИЛ-10 выявлен у больных НАА с АГ III ст. Определена прямая зависимость между показателями ИЛ-10,

ФНО α и ИЛ-1 β при НАА, при этом коэффициенты корреляции составили: $r=0,63, p<0,01$, $r=0,69, p<0,01$ соответственно.

Гиперпродукция ИЛ-10, ТФР- β_1 , установленная нами у больных НАА, является компенсаторной в ответ на активацию воспаления. Полученные данные обосновали целесообразность использования медикаментозных препаратов, обладающих коррегирующим влиянием на иммунный статус и эндотелиальную дисфункцию у больных артериальная гипертензия на фоне НАА.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных АГ при НАА

	Контроль, n=30	Больные АГ II ст, n=28	Больные АГ III ст, n=46
ФНО- α	33,2 \pm 3,6	128,9 \pm 7,6***	328,9 \pm 8,1***^^^
ИЛ-1 β	37,4 \pm 4,2	99,4 \pm 8,2***	2146,9 \pm 9,2***^^^
ИЛ-6	16,1 \pm 3,4	58,3 \pm 6,1***	219,8 \pm 5,9***^^^
ИЛ-8	9,1 \pm 1,1	51,3 \pm 4,3***	163,4 \pm 6,2***^^^
ИНФ- γ	9,9 \pm 0,8	19,9 \pm 0,8***	39,1 \pm 4,3***^^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P<0,001$, ^ - различия относительно данных группы больных АГIII значимы (^^^ - $P<0,001$)

Проведено исследование клеточного иммунитета и функционального состояния сосудистого эндотелия 74 пациентам с НАА. У всех пациентов было наличие артериальной гипертензии (у 28 человек – II стадия, у 46 человек – III стадия). Группа контроля состояла из 30 здоровых человек. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток (ИКК): CD4+ $^-$, CD8+ $^-$, CD20+ $^-$, а также CD25+ $^-$, CD95+ $^-$, CDHLADR+ $^-$ лимфоцитов. Полученные данные показывают, что у больных НАА имеет место нарушение соотношения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови по сравнению с группой контроля. У больных НАА со II стадией артериальная гипертензия отмечается увеличение числа как CD4+ $^-$, так и CD8+ $^-$ клеток. В группе больных НАА с III ст. артериальная гипертензия отмечалась тенденция к повышению содержания CD4+ $^-$ и CD8+ $^-$ лимфоцитов в сравнении с соответствующими показателями у больных с НААи II стадии. Изучение В-клеточного звена иммунитета выявило увеличение содержания CD20+ $^-$ лимфоцитов в крови больных с НАА, нараставшее с тяжестью артериальная гипертензия. Выявлено повышение экспрессии раннего маркера активации лимфоцитов – альфа цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25+ $^-$) и экспрессии поздних активационных маркеров (HLA-DR+) у больных НАА, сопоставимое со стадией артериальной гипертензии. Оценка экспрессии индукторного фактора апоптоза CD95+ $^-$ на лимфоцитах установила увеличение CD95+ $^-$ у пациентов с НАА, нараставшее параллельно со стадией артериальная гипертензия. Исследования показали усугубление нарушений клеточного иммунитета у больных НАА, коррелировавших со стадией артериальной гипертензии. Максимально

выраженные изменения содержания CD4+ ($67,7\pm 3,3\%$), CD8+ ($16,6\pm 2,5\%$) фенотипа, увеличение содержания CD20+ ($24,3\pm 1,4\%$), а также нарушение ими экспрессии ранних CD25+ ($34,3\pm 1,4\%$), поздних HLA-DR+ ($36,1\pm 1,9\%$) маркеров активации и индукторного фактора апоптоза CD95+ ($44,8\pm 2,9\%$) имели место у больных с НАА и III стадией артериальная гипертензия.

Поврежденный, в результате развития иммунного воспаления при НАА эндотелий проявляет дисфункцию в виде увеличения секреции эндотелина-1 и уменьшения продукции NO, что способствует развитию вазоконстрикции, тромбообразования и активации процессов ремоделирования сосудистой стенки. Определение содержания ЭТ-1 у больных НАА с различными стадиями артериальной гипертензии выявило нарастание концентрации ЭТ-1 параллельно стадии артериальной гипертензии. Максимальный уровень ЭТ-1 ($15,29\pm 1,2$ нг/л, $p<0,01$) отмечен у больных НАА и III стадией артериальной гипертензии.

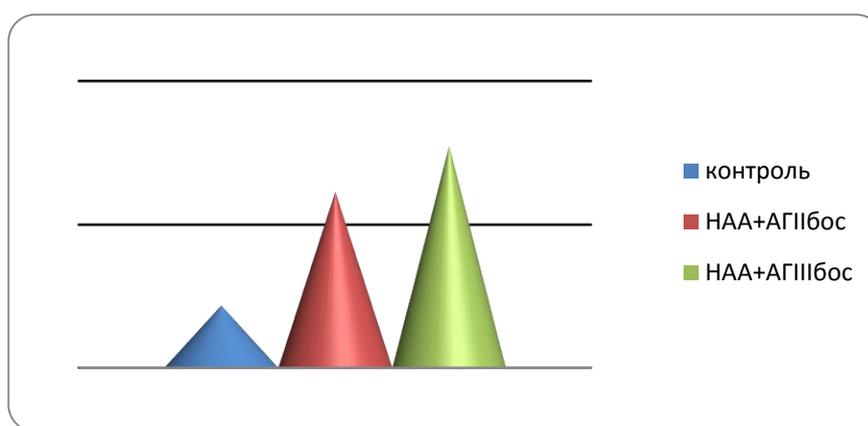


Рис.2. Содержание ЭТ-1 в крови больных НАА

Эндотелиальную функцию определяли неинвазивным методом определения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД), при этом оценивали сосудодвигательную активность плечевых артерий путем определения прироста ее диаметра в ответ на механический стимул. Нормальной реакцией плечевой артерии считали её дилатацию на фоне реактивной гиперемии более, чем на 10% от исходного диаметра [Celermajer D.S. et al., 1992]. Меньшее значение или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию сосудодвигательной функции эндотелия. Измерение диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью широкополосного датчика 5,5 – 7 МГц (SSI 5000 SonoScape.). У всех обследованных больных с НАА определено достоверное снижение ЭЗВД при проведении пробы с реактивной гиперемией в сравнении с контрольной группой ($4,0\pm 1,2\%$ и $10,6\pm 2,4\%$ соответственно).

Определение вазорегулирующей активности эндотелия сосудистой стенки при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных артериальной гипертензией показало ее нарушение в сравнении с контрольной группой. У больных артериальной гипертензией относительное расширение плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией было достоверно меньшим $6,4\pm 1,4\%$

против $10,6 \pm 2,1\%$ в контрольной группе. В настоящем исследовании у всех обследованных больных диаметр плечевой артерии увеличивался менее, чем на 10%, что свидетельствовало о наличии у этой группы больных сосудодвигательной дисфункции. У 33% обследованных больных с НАА отмечалась парадоксальная вазоконстрикция.

Для оценки влияния функционального состояния эндотелия на процессы ремоделирования сосудистой системы проведено определение ТИМ у больных НАА. Определение ТИМ проводили методом ультразвукового дуплексного сканирования сосудов в В-режиме на аппарате (SSI 5000 SonoScape.). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению Артериальной гипертензии нормой считали ТИМ менее 0,9 мм, а за утолщение принимали толщину интимы, равную или превышавшую 0,9 мм.

Среднее значение ТИМ у больных НАА со II ст. ДЭ составило $0,94 \pm 0,02$ мм и достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($0,65 \pm 0,03$ мм), у больных НААс III-IV ст. ДЭ ТИМ в среднем равнялось $1,1 \pm 0,03$ мм и достоверно превосходила по величине показатели в группе контроля и у больных НААсо II ст. ДЭ. Установлена с высокой степени обратная корреляционная зависимость между величиной ЭЗВД и ТИМ сонных артерий ($r = -0,89$, $p < 0,01$). Во всех группах больных НАА, независимо от степени выраженности эндотелиальной дисфункции, значения ТИМ были выше соответствующих показателей в группе контроля ($p < 0,05$).

Выявлено, что прогрессирование эндотелиальной дисфункции у больных НАА сопряжено с активацией моноцитов, макрофагов, гиперпродукцией цитокинов про- (ИЛ-1; ИЛ-6; ФНО α ИЛ-8, ИНФ- γ) и противовоспалительного действия (ИЛ-4; ИЛ-10; ТФР- β_1), а ДЭ у больных НАА, прогрессирует с развитием и возрастанием степени тяжести артериальной гипертензии. Определение цитокиновых механизмов формирования ДЭ у больных АГ открывает новые направления совершенствования терапии.

В четвёртой главе **«Динамика клинической симптоматики, иммунного статуса и функции эндотелия сосудистой стенки у больных неспецифическим аортоартериитом в результате комплексного лечения»** диссертации с учетом роли иммунных нарушений в прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных НАА проведено контрольное исследование показателей иммунного статуса после монотерапии экватором и в комбинации экватора с плавиксом. Дана оценка эффективности влияния экватора и антиагреганта плавикса на показатели иммунного статуса, эндотелиальную функцию, тромборезистентность сосудистой стенки и центральную гемодинамику больных НАА.

Были исследованы 74 больных НАА. Все больные разделены на две группы: первую группу составили 35 больных НАА, которым был назначен прием экватора в дозе: лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки, во вторую группу вошли пациенты (39 чел.), которым был назначен экватор в дозе лизиноприл 10 мг/сутки + амлодипин 5 мг/сутки и плавикс (клопидогрель) 75 мг/сутки; Продолжительность терапии составила 10 месяцев.

Все обследованные больные с НАА получали патогенетическую терапию преднизолоном в дозе 40 мг/сутки в соответствии со степенью активности заболевания и иммуномодулин.

В группе больных, которым была рекомендована комбинации экватора+плавикса, отмечена эффективная противовоспалительная активность использования комбинаций препаратов, что сопровождалось более выраженным снижением показателей цитокинов в сыворотке крови (табл 2).

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов противовоспалительного действия в сыворотке крови больных НАА

Показатель	Группы обследованных			
	Контроль (n=30)	До лечения (n=74)	Терапия экватором (n=35)	Терапия экватор +плавикс (n=39)
ФНО α пг/мл	33,2 \pm 3,6	128,9 \pm 7,6***	99,1 \pm 8,2***^^	50,3 \pm 5,4***^^^
ИЛ-1 β пг/мл	37,4 \pm 4,2	99,4 \pm 8,22***	63,4 \pm 9,2*^^	39,3 \pm 3,1^^^
ИЛ-6 пг/мл	16,1 \pm 3,4	58,3 \pm 6,1***	35,8 \pm 4,1***^^	24,1 \pm 3,6^^^
ИЛ-8	9,1 \pm 1,1	51,3 \pm 4,3***	32,1 \pm 3,6***^^^	22,1 \pm 3,6***^^^
ИНФ- γ	9,9 \pm 0,8	19,9 \pm 0,8***	12,1 \pm 3,6^	11,1 \pm 2,6^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001), различия относительно данных группы до лечения значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

В группе больных, которым была рекомендована комбинация экватора+плавикса, отмечена эффективная противовоспалительная активность использования комбинаций препаратов, что сопровождалось более выраженным снижением показателей цитокинов в сыворотке крови.

У больных первой группы НАА с III-IV степенью ДЭ, где использована терапия только экватором, на фоне базисной терапии преднизолоном наблюдалось снижение показателей провоспалительных цитокинов, содержание ФНО α снизилось на 38,7%, ИЛ-1 β на 36,4%, ИЛ-6 на 39,1%, ИЛ-8 на 36,8%, ИНФ- γ - на 41.2%.

В второй группе больных, получавших терапию экватор + плавикс, выявлено более эффективное снижение уровня цитокинов провоспалительного действия. Показатели ФНО α в результате комбинированного лечения экватором и плавиксом уменьшились на 61,1%, ИЛ-1 β - на 60,4%, ИЛ-6 - на 61,7% ИЛ-8 - на 56,8%. ИНФ- γ - на 44,2%.

Оценивая влияние комбинированной терапии с использованием экватора и плавикса на динамику показателей провоспалительных цитокинов у больных с различной степенью тяжести АГ установлено, что

экватор в сравнении с комбинацией экватора и плавикса менее влиял на динамику исследуемых цитокины у больных НАА с АГ III ст.

Терапия с использованием экватор+плавикс у больных НАА с АГ III ст. приводила к снижению показателей цитокинов провоспалительной действия до уровня контроля, использование только экватора сопровождалось достоверным снижением содержания ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ . У больных НАА с АГ III ст. комбинированная терапия (экватор+плавикс) дала положительные результаты урегулирования цитокинов провоспалительного действия, но достижение нормализации уровня провоспалительных цитокинов у больных НАА с АГ III ст не было..

Нами выявлено эффективное влияние экватора и базисной терапии по снижению противовоспалительных цитокинов у больных НАА со II степенью ЭД, которое характеризовалось достоверным уменьшением концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР β_1 (до 48,1 \pm 4,8 пг/мл; 26,5 \pm 1,8 пг/мл и 68,6 \pm 4,2 пг/мл соответственно). Использование больными НАА с АГ, комбинация экватор+плавикс сопровождалось достоверным увеличением терапевтической активности по снижению АД, снижением показателей противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4-36,2 \pm 3,1 пг/мл, ИЛ-10-17,1 \pm 2,3 пг/мл, ТФР- β_1 -58,6 \pm 4,1 пг/мл.).

Эффективность использования экватора и комбинации экватора с плавиксом на динамику показателей ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 зависела также от степени АГ. У больных НАА с АГ II ст., терапия экватором вызывала достоверное уменьшение уровня данных цитокинов, комбинированная терапия экватор+плавикс приводила к нормализации показателей цитокинов противовоспалительного действия, у больных НАА с АГ III ст., комбинированная терапия (экватор+плавикс) достоверно снижала показатели ИЛ-4, ИЛ-10 и ТФР- β_1 (на 34,2%, 18,3% и 44,6% соответственно).

Проведенные исследования показали, что назначение экватора с плавиксом больным НАА на фоне базисной глюкокортикостероидной и иммуноориентированной терапии сопровождается большей результативностью коррегирующим влиянием на показатели иммунного статуса, в сравнении с применением только экватора, при этом эффективность лечения зависит от тяжести ДЭ и длительности анамнеза НАА; наибольшая результативность терапии отмечена у больных НАА с признаками ДЭ II степени тяжести и артериальной гипертензией II ст. У этой группы больных НАА показатели иммунного статуса после монотерапии экватором не отличались от нормы. У больных с артериальной гипертензией III ст., на фоне применения экватора была достигнута коррекция иммунных нарушений. Отмечено увеличение противовоспалительного действия терапии при комплексном применении препаратов, что проявлялось уменьшением активности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, коррекцией нарушений цитокинового профиля у больных НАА с III-IV степенью ДЭи купированием иммунных нарушений у больных НАА с признаками ДЭ II степени.

Результаты проведенных нами исследований показывают эффективность и преимущество комбинированной терапии

экватором+плавиксом, и это происходит не механическим сложением эффективности назначаемых совместно препаратов, а усилением их совместного действия. Это происходит в связи с тем, что разные по точкам приложения препараты действуют на разные патогенетические звенья развития НАА, потенцируя взаимные действие. Комбинированное применение экватора и плавикса позволяет убедительно улучшить их эффективность. Таким образом, комбинированная терапия антагонистами кальция, и АПФ, и антиагрегантами позволяет сразу воздействовать на главные звенья патогенеза НАА - активацию РААС, САС, дисфункцию эндотелия, иммунологические сдвиги, ремоделирование сосудистой стенки. Данная комбинированная терапия помогает улучшить результаты антигипертензивного лечения больных НАА с АГ.

Нами также проведено изучение эффективности влияния терапии экватором и плавиксом на клиническую симптоматику и дисфункцию эндотелия сосудов у больных НАА.

Наряду с лабораторными иммунологическими исследованиями, нами дана оценка динамике клинических проявлений в результате комбинированной терапии. У больных НАА с АГ на фоне проводимой комбинированной терапии отмечен, положительный клинический эффект. Отмечалось улучшением общего самочувствия, уменьшение головных болей, головокружений. В 33,2% случаев достигнут целевой уровень АД (130/90 мм.рт.ст.). У всех больных НАА с АГ II ст., у 66,2%, и у пациентов НАА + АГ III у 25,7% больных достигнуто снижение уровня АД более чем на 20% от исходного уровня.

Нами проведено исследование влияния экватора и плавикса на содержание ЭТ-1, повышение уровня которого, служит маркером развития эндотелиальной дисфункции. Установлено достоверное снижение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных НААсо II степенью тяжести ДЭ после 10 месяцев терапии экватором, более значимое при применении экватора и плавикса. Применение экватора в сочетании плавиксом, сопровождалось нормализацией концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови у больных НААсо II степенью тяжести ДЭ. Только сочетанное применение экватора и плавикса приводило к более значимому снижению уровня ЭТ-1 (до $38,7 \pm 0,7$ нг/л).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности влияния на уровень ЭТ-1, экватора, а также комбинации экватора и плавикса, у больных НАА, при этом комплексная терапия экватором и плавиксом показало более эффективное корригирующее действие на эндотелинемию.

Таким образом, исследования показали, что экватор и комбинация экватор+плавикс наряду с противовоспалительной активностью обладают корригирующим влиянием на ДЭ у больных НАА, результативность которого напрямую зависит от тяжести ДЭ и ст. Использование экватора в сочетании с плавиксом у больных НААс III - IV степенью ДЭ достоверно повышало эффективность вазопротективного действия терапии, что проявлялось коррекцией показателей, характеризующих функциональное состояние

эндотелия. При этом следует отметить, что вазопротективная активность препаратов коррелировала с их противовоспалительным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлено повышение показателей CD4+ хелперов индукторов, CD8+ цитотоксических лимфоцитов, рост В-лимфоцитов (CD20+) увеличение экспрессии маркеров активации (CD25+, CD95+ HLA-DR). Максимально выраженные изменения наблюдались у больных НАА с III стадия АГ.

2. Установлено нарастание концентрации эндотелин-1 параллельно стадии АГ. Установлена обратная корреляция между величиной АГ и эндотелин-1. ($r=-0,83$, $P<0,01$; $r=-0,56$, $P<0,01$ при АГ II степ III степени соответственно)

3. Установлена гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1; ИЛ-6; ФНО α ИЛ-8, IFN- γ) и рост противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4; ИЛ-10; TGF- β 1), коррелирующие с выраженностью дисфункция эндотелия при НАА и тяжестью АГ.

4. Показано высокая эффективность комплексной терапии больных с НАА с включением экватора и в комбинации экватор+плавикс. При этом наблюдалось коррекция иммунных нарушений, включая цитокины у больных с признаками II-III степени ДЭ.

5. Комбинированная терапия антагонистами Ca, ингибиторами АПФ и дезагрегантами воздействует на различные звенья патогенеза НАА, что позволяет решить проблему мультифакториальности НАА.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND
HUMAN GENOMICS**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

ABDULLAEVA MUSLIMA AHADOVNA

**IMMUNOLOGIC PARAMETERS AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH NONSPECIFIC
AORTOARTERITIS AS A RESULT OF TREATMENT**

14.00.36-Allergy and immunology

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

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.1.PhD/Tib589

The dissertation has been carried out in Bukhara state medical institute

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

Scientific chief: **Abdurakhmanov Mamur Mustafaevich**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Urazmetova Maisa Dmitrievna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Gulyamov Narimon Gulyamovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medicalinstitute**

Protection will be held "____" _____ 2019 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on «_____» _____ 2019 y.
(Mailing report number ___ on «_____» _____ 2019 y).

T.U. Aripova

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

Z.S. Kamalov

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to determine endothelial dysfunction and immunological parameters before and after treatment in patients with nonspecific aortoarteritis.

The tasks of the research are:

to determine the state of the immune (cellular and cytokine) status during the development of nonspecific aortoarteritis with arterial hypertension syndrome;

identify the concentrations of pro-inflammatory (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, INF- γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, TGF-p1) cytokines in patients with nonspecific aortoarteritis with arterial hypertension before and after complex treatment;

identify the relationship between indicators of immune status and endothelial dysfunction in patients with nonspecific aortoarteritis;

to assess the effectiveness of the effect of the combination of amlodipine, lisinopril (equator) and clopidogrel (plavix) on the immune status and endothelial function in patients with nonspecific aortoarteritis with arterial hypertension.

The object was 74 patients with a diagnosis of nonspecific aortoarteritis with arterial hypertension and 30 practical healthy individuals under observation at the Bukhara regional multidisciplinary medical center.

The subject of the study was venous blood and serum of patients for biochemical and immunological studies.

Research methods. In the work were used clinical, functional, immunological and statistical research methods.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, a proportional increase in the level of indicators of the immune system and endothelial dysfunction of the vascular wall in patients with nonspecific aortoarteritis;

for the first time, a connection was found between a significant increase in endothelin-1 in the blood and the stage of arterial hypertension in patients with nonspecific aortoarteritis;

for the first time, the effects of a sharp increase in proinflammatory cytokines on impaired blood rheology, vascular tone enhancement and peripheral resistance, as well as enhancement of remodeling processes;

revealed, increased severity of changes in the endothelium of the vascular wall is directly proportional to the processes of vasoconstriction, leukocyte adhesion and thrombus formation.

The introduction of research results. Based on the results of a scientific study of data on the determination of endothelial dysfunction and immunological parameters in patients with nonspecific aortoarteritis after treatment:

approved the methodical recommendation “Dynamics of indices of immune status and endothelial function in patients with nonspecific aortoarteritis against the background of combination therapy with iplavixequator” (Ministry of Health report 8n-d / 220 dated October 23, 2018). This recommendation serves to predict the course of the disease in patients with nonspecific aortoarteritis, timely

assignment of therapeutic measures, diagnosis, determination of immunological parameters and endothelial dysfunction over time;

scientific results obtained by the definition of endothelial dysfunction and immunological parameters in patients with nonspecific aortoarteritis after the treatment were implemented in practical health care, in particular, in practical activities of the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid and the Bukhara City Medical Association (Ministry of Health 8n-z / 76 dated May 22, 2019). The implemented results of the study allowed to achieve 30% of economic efficiency and improve the quality of medical care by preventing hypertensive changes, reducing mortality rates and reducing the number of patients in the hospital.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, inferences, practical recommendations and a list of used sources and applications. The volume of the thesis is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Эндотелиальная дисфункция в хирургии и методы её коррекции // Nazariy va klinik tibbiot jurnali. - Ташкент, 2011. -№3. - С.64-66. (14.00.00.№3)

2. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А., Абдурахманов З.М. Корреляционная связь и функционального состояния сосудистого эндотелия у больных НАА // Nazariy va klinik tibbiot jurnali. Ташкент, 2011. -№6. - С.26-29. (14.00.00.№3)

3. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Динамика показателей иммунного статуса у больных неспецифическим аортоартериитом на фоне комбинированной терапии // Медицинские новости. Беларусь, 2012. -№7(214). - С.78-80 (14.00.00.№82)

4. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А., Абдурахманов З.М. Эффективность терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональное состояние эндотелия сосудов у больных НАА //Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд. 2013. 4.1 (76), -С.6-8. (14.00.00.№19)

5. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных артериальной гипертензией при неспецифическом аортоартериите //Nazariy va klinik tibbiot jurnali. Ташкент, 2015. -№4. - С.120-124 (14.00.00.№3)

6. М.А.Абдуллаева. Поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при неспецифическом аортоартериите//Tibbiyotda yangi kun. Ташкент, 2016. - №3-4. - С.13-15 (14.00.00.№22)

7. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А., Умаров Б.Я. Состояние эффекторного звена иммунитета у больных НАА//Tibbiyotda yangi kun. Ташкент, 2018. -№2(22).-С.16-19(14.00.00.№22)

II бўлим (II часть; part II)

8. Абдуллаева М.А., Муйидинова Е.Г.Таиров Ш.М. Влияние терапии экватором и тессироном на клиническую симптоматику и функциональную состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аорто-артериитом. //Наука молодых научно-практический журнал г. Рязань 2015-№3.- С. 40-44

9. Абдуллаева М.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения экватора и антиагреганта клопидогреля (тессирона) у больных неспецифическим аортоартериитом. //Актуальные проблемы медицины Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 23-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета. Гомель,13-14 ноября 2014.–С. 3-5

10. Абдуллаева М.А., Абдулхакимов Ш.А. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных неспецифическим аортоартериитом. //Научный медицинский вестник Югры, г. Ханты-мансийск. 2014. -№ 1-2. - С.15-18 .

11. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Динамика показателей иммунного статуса у больных НАА на фоне терапии экватором. //Ўзбекистон терапия ахборотномаси. Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний». 18-19 ноября, Ташкент, 2011.-№2-3.-С.-144

12. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Иммунологические аспекты эндотелиальной дисфункции при неспецифическом аортоартериите //Ўзбекистон терапия ахборотномаси. Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний». 18-19 ноября, Ташкент, 2011 №2-3.-С. -145

13. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А. Показатели цитокинового статуса и эндотелиальной дисфункции сосудов у больных неспецифическим аорто-артериитом //Сборник научных трудов, посвященный 20-летию БухГосМИ. Бухара, 2011. -С.15-16.

14. Абдурахманов М.М., Абдуллаева М.А., Ширинов Д.К., Ахмедова Г.И. Медицинская реабилитация гемодинамических нарушений в послеоперационном периоде с сопутствующей гипертонической болезнью // I съезд терапевтов Забайкальского края. 14-15 марта г. Чита. 2013. -С.93-94

15. Абдуллаева М.А. Корректирующее действие экватора и тессирона на эндотелинемию у больных НАА//Сборник научных трудов Республиканской научно-практической VI конференции - Современные достижения молодых учённых в медицине. Беларусь, г. Гродно. 2014. -С.6-8

16. Абдуллаева М.А., Турсунова Д.Э. Показатели эндотелиальной функции и цитокинового статуса у больных артериальной гипертензией при неспецифическом аортоартериите// Здоровье-основа человеческого потенциала проблемы и пути их решения. Труды 10 Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 19-21 ноября 2015. -Т.10 -С.532-534

17. Абдуллаева М.А. Поражение эндотелиального слоя сосудистой стенки при неспецифическом аортоартериите. // Аёл-фаол тадбиркорлик субъекти ва инновацион ғоя ташаббускори. Республика илмий-назарий конференцияси материаллари. Бухоро. 2018 йил 19 январь,С.115-116.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 18.06.2019
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи 2,75. Адади: 100. Буюртма: № 39

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.

