

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЮСУПОВ ДОНИЁРЖОН МАДАМИНОВИЧ

**МИОКАРД ИНФАРКТИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ:
КЛИНИК-ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Юсупов Дониёржон Мадаминович

Миокард инфарктида эндотелий дисфункцияси:
клиник-генетик аспектлари 3

Юсупов Дониёржон Мадаминович

Дисфункция эндотелия при инфаркте миокарда:
клинико-генетические аспекты 19

Yusupov Doniyorjon Madaminovich

Endothelial dysfunction in myocardial infarction:
clinical and genetic aspects 33

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 36

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

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ЮСУПОВ ДОНИЁРЖОН МАДАМИНОВИЧ

**МИОКАРД ИНФАРКТИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ:
КЛИНИК-ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib340 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий раҳбар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахимов Шухрат Маликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.26.04.2018.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871) 237-31-57.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Р.Д. Курбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

Г.У. Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Х. Абдуллаев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда сўнгги йилларда миокард инфаркти (МИ) диагностикаси ва даволашнинг самарали йўллари излашда эришилган ютуқларига қарамасдан, у мамлакатлар аҳолиси касалланиш ва ўлим структурасида етакчи ўринни эгаллаши билан тавсифланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига 2016 йилда 17,9 миллион ўлим юрак-қон томир тизими касалликлари туфайли келиб чиқди ва бу дунёдаги барча ўлим кўрсаткичларининг 31%ни ташкил қилди. Охириги миокард инфаркти бўйича тавсияномалар маълумотларига кўра «ривожланган мамлакатларда миокард инфарктини даволашда реперфузион терапия, эндоваскуляр ёндошув ва замонавий антитромбоцитар дори воситалари қўлланилганда ҳам ўлим кўрсаткичи 4% дан 12% гача учрайди»¹. Юрак қон-томир касалликларининг, шу қаторда миокард инфарктининг учраши ортиши ва унинг салбий прогнози, ҳамда юқори ўлим сабаби бўлиши муаммонинг долзарблигини белгилайди.

Жаҳонда МИ билан хасталанган беморларни ташхислаш, эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва даволаш усуллари такомиллаштириш натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. МИ ривожланишининг асосий патогенетик механизмларини ўрганиш, эрта ташхислаш усуллари мақбуллаштириш касаллик профилактикаси ва даволашда, асоратларни камайтиришда муҳим аҳамият касб этади. Бу борада МИ ривожланишида эндотелий дисфункциясининг функционал-гуморал ва генетик маркерларининг прогностик аҳамиятини ўрганиш, NO синтаза гени полиморфизмини турли хил этник гуруҳларда аниқлаш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. МИда клиник-генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда касаллик клиник кечиши ва асоратларини прогнозлашга замонавий ёндашувни оптималлаштириш ҳозирги кунда долзарб масалалардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини тубдан яхшилаш бўйича кенг кўламли комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегиясида «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга қаратилган бирламчи бўғин, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, аҳолининг соғлом турмуш тарзини шакллантириш, аҳоли касалланиш кўрсаткичларини камайтириш ва ҳаёт давомийлигини узайтиришни таъминлаш» белгилаб берилган². Бу борада кардиология соҳасини изчил ривожлантириш юрак қон-томир касалликларини олдини олиш, хавф омилларини эрта аниқлаш ва

¹ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2017. European Heart Journal, 2018; 39 (2): 119-177.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

касалликни даволаш самарадорлигини ошириш, шу жумладан МИ эрта ташхислаш, касаллик клиник кечишини прогнозлаш ва бунинг натижасида касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, бемор ҳаёт сифати ва прогнозини яхшилаш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сони «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021-йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши бўйича бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўплаб олимларнинг ишлари миокард инфарктининг патогенези, эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришга бағишланган (Braunwald E. et al., 2014; Roffi M. et al., 2017; Руда М.Я., 2015; Бойцов С.А., 2018 ва ҳаммуал, 2017; Терещенко С.П. ва ҳаммуал, 2019). Кўп юрак қон-томир касалликлари, шу жумладан МИ ривожланиши патогенезида катта аҳамиятга эга бўлган эндотелий функциясини баҳолаш муҳим роль ўйнайди (Patrono S. et al., 2017; Mueller Ch. et al., 2017; Кузнецова О.Я. 2017; Марцевич С.Ю. ва ҳаммуал., 2017). Натижада, миокард инфарктида эндотелий дисфункцияси кучайиши билан касаллик кечиши ёмонлашиши, асоратлар ривожланиши ва ноҳуш прогноз хавфи ҳам ортади.

Миокард инфарктли беморларда юқори хавф гуруҳли беморларни эрта аниқлаш, даволаш самарадорлигини ошириш ва асоратларини олдини олиш генетик маркерларни аниқлаган ҳолда профилактика қилиш ва прогнозни яхшилаш тамойилларига асосланган (Mann D.L. et al., 2016; Catapano A.L., 2018; Бубнова М.Ю., 2016; Гиляревский С. Р. ва ҳаммуал., 2016; Шилова А.С. ва ҳаммуал., 2017). Сўнгги пайтларда касалликни клиник-генетик хусусиятларини ўрганган ҳолда касаллик прогнозини баҳолаш, асоратларини камайтириш мақсадида даволашни оптималлаштириш ва рентгенэндоваскуляр усулларни такомиллаштириш умр кўриш давомийлигига, ҳаёт сифатига ҳамда прогнозга ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган. Миокард инфарктини эрта диагностика қилиш ген полиморфизмини ўрганган ҳолда клиник кечиши хусусиятларини башорат қилиш ва асоратларини олдини олишни такомиллаштириш бўйича тадқиқотларни давом эттиришни талаб қилади.

Ўзбекистонда миокард инфаркти муаммоси бўйича Курбонов Р.Д., Никишин А.Г., Гадаев А.Г., Тулабоева Г.М., Юлдошев Н.П. ва бошқалар илмий изланишлар олиб бормоқдалар. Аввал МИ кечиши, прогнози, медикаментоз ва эндоваскуляр даволашнинг самарадорлиги аниқланган. Юрак қон-томир

касалликларида 10 дан ортиқ ген-кандидатларини аниқлаш бўйича тадқиқотлар Хамидуллаева Г.А., Шек А.Б., Абдуллаев Т.А., Камилова У.К. ва бошқалар томонидан ўтказилган. Аммо миокард инфаркти ривожланиши, клиник кечиши ва прогнозида генетик омилларнинг хусусиятлари ва аҳамияти ўрганилмаган. Миокард инфарктида эндотелиал синтаза гени полиморфизми хусусиятларини аниқлаш, уларнинг касаллик клиник кечиши ва прогнозидаги аҳамиятини ўрганиш беморларда асоратларни башоратлаш ҳамда уни олдини олишга имкон беради.

Юқорида баён қилинганларни ҳисобга олиб, замонавий кардиологиянинг долзарб муаммоси бўлиб республика шароитида миокард инфарктида генетик маркерларни хусусиятларини ҳисобга олган касаллик клиник кечиши ва асоратларини прогнозлашни оптималлаштириш ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ АДСС 15.5 «Буйрак функционал ҳолатини, нейрогуморал параметрларини ва юрак-қон томир хавфини прогнозлашни ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилигининг фармакотерапиясини ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш» амалий лойиҳаси доирасида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади ўткир миокард инфарктида эндотелий дисфункцияси ривожланишининг клиник-генетик мезонларини аниқлаш ва касалликни эрта ташхислаш, клиник кечишини прогнозлашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

миокард инфаркти билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг гуморал маркерларини аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб шахсларда NO – синтаза генининг T786C полиморфизминини баҳолаш;

миокард инфаркти билан хасталанган беморларда эндотелиал NO – синтаза генининг T786C полиморфизми хусусиятларини аниқлаш;

эндотелиал NO – синтаза генининг T786C полиморфизми хусусиятларининг МИ клиник кечишидаги ўрнини баҳолаш;

миокард инфаркти билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси ва NO – синтаза гени T786C полиморфизмининг прогностик мезонларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Фарғона филиалида стационар шароитда даволанган ва кузатувда бўлган 210 нафар миокард инфарктли беморлар.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва уни зардоби биокимёвий ва генетик таҳлиллар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, биокимёвий, генетик, статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

МИ билан хасталанган беморларда NO-синтаза экспрессияси камайиши, эндотелин-1 миқдори ошиши билан МИ тури ва локализацияси ўртасида ўзаро боғлиқлик асосланган;

илк маротаба ўзбек миллатига мансуб МИ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган;

NO-синтаза гени T-786C полиморфизмининг T/C генотиби билан касаллик клиник кечиши ҳамда эрта ва кеч асоратлар орасидаги корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари ва NO-синтаза гени T-786C полиморфизмининг нохуш генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда МИ ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлашга ёндашув такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

МИ билан хасталанган беморларда касалликнинг клиник кечиши мезонлари асосида касаллик зўрайиши ва асоратларини олдини олиш чора-тадбирлари такомиллаштирилган;

Эндотелий функцияси бузилишлари ва клиник-генетик кўрсаткичларни инобатга олган ҳолда МИ кечишини эрта прогнозлаш усуллари ишлаб чиқилган;

МИ ривожланишини эрта аниқлаш, касаллик клиник кечиши ва нохуш асоратларини ўз вақтида прогнозлаш чора-тадбирлари механизми такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари 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 тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, миокард инфарктида муҳим ўрин тутган эндотелий дисфункцияси ва NO синтаза гени полиморфизмини учраши хусусиятлари ва касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларини ўрганишга катта ҳисса қўшади, миокард инфаркти ривожланиши ҳамда клиник кечишининг нохуш прогноз кўрсаткичларини эрта аниқлаш ва асоратларини олдини олиш тўғрисидаги назарий ва амалий билимларни такомиллаштириш имконини бериш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МИ ривожланишини эрта аниқлаш, касаллик асоратлари хавфини ўз вақтида прогнозлашни оптималлаштириш услуби ишлаб чиқилган. Бу натижалардан фойдаланиш МИ билан хасталанган беморларда касаллик кечиши ва прогнозни яхшилаш, асоратлар ривожланиши олдини олиш, такрор госпитализациялар сонини ва асоратларини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. МИ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясини эрта аниқлашга янгича ёндашувлар ва касаллик кечишини прогнозлаш тамойилларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Миокард инфарктида эндотелий дисфункцияси» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 30 июлдаги 8н-з/143-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома МИДа клиник-генетик омилларнинг аниқлаш касаллик ривожланиши олдини олиш чоратадбирларини такомиллаштириш имконини берган. МИДа касаллик ривожланиши ва кечишининг эрта предикторларини баҳолашга ёндашувни оптималлаштириш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, Бухоро вилояти кардиология диспансери, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Фарғона филиали амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 30 июлдаги 8н-з/143-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг амалиётга тадбиқ қилиниши МИ ривожланиши ва нохуш клиник кечишини эрта аниқлашга, касаллик асоратларини олдини олишни такомиллаштиришга, касаллик кечишини, ҳаёт сифати кўрсаткичи ва прогнозни яхшиланишига, МИ билан хасталанган беморларда асоратлар хавфини 1,3 мартага камайтиришга имкон берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 23 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 102 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва талабга мослиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети билан тавсифланади, республика илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Миокард инфарктида эндотелий дисфункциясининг замонавий патогенек аспектлари**» деб номланган биринчи бобида эндотелий функцияси, юрак қон-томир тизими касалликларида эндотелий дисфункцияси ва эндотелий дисфункцияси билан боғлиқ генлар полиморфизми таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Миокард инфарктида эндотелий дисфункциясини диагностикаси ва прогнозлаш методологияси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларни баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

МИ билан хасталанган 35-60 ёшдаги 210 та бемор касаллик 10 кунгача Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Фарғона филиалида стационар даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $51,6 \pm 8,6$ ёшни ташкил этди. Беморлар стационар шароитда текширувдан ўтган, стенокардия, юрак етишмовчилиги, ҳамроҳ касалликлар бўйича клиник-анамнестик маълумотлар баҳоланган. Назорат гуруҳини ёш, жинс жиҳатдан мос 34та соғлом киши ташкил қилди.

Истисно мезонлари қуйидагилардан иборат: II-III даражали синоатриал ёки атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилиши; хилпирок аритмиянинг доимий шакли; ўпка, жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар; қандли диабет; бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари; анамнезида қон айланиш етишмовчилик симптомлари мавжудлиги.

Беморларда электрокардиограмма, клиник ва биокимёвий таҳлиллар, эхокардиография текшириши ўтказилди. Эндотелиал функцияси биокимёвий усул билан NADPH-диафораза (eNOS), нитрит редуктаза (iNOS), ва эндотелин - 1 миқдорини баҳолаш орқали ўрганилди. Молекуляр-генетик текширув эндотелиал NO синтаза (eNOS, NOS3) генининг -T-786C промотори полиморфизми ўзбек миллатига мансуб МИли 117 нафар беморда ва 104 соғлом донорларда ишлаб чиқарувчилар қўлланмасига мувофиқ CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) дастурланган термоциклерларда полимераз занжир реакцияси усулида ўтказилди (Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институти, молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологияси илмий бўлими). Касалликнинг эрта ва кеч асоратлари баҳоланди. Якуний нукталар 1 йилдан сўнг қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: қайта госпитализация, такрор фатал ва нофатал МИ ривожланиши, ўлим кўрсаткичлари.

ЎМИ стационар босқичда даволаш ST сегменти элевацияси билан МИ беморларини олиб бориш тавсиялари (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017) бўйича олиб борилган кўрсатма бўйича тромболитик терапия, антикоагулянтлар, антиагрегантлар, ААФ ингибиторлари, бета-адреноблокаторлар, статинлар тавсия этилди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2017 дастурий пакети ёрдамида

статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (SD), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (учраши, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларидадан фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилиқ даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти (r) ҳисобланди. Генетик текшириш натижалари OpenEpi version 9.2 пакет дастури орқали амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Беморларда миокард инфарктини клиник кечиши ва ЧҚ ремоделланиш жараёнларини хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида МИ билан хасталанган беморларда касалликнинг клиник кечишини баҳолаш натижалари, юрак ремоделланиш ва касаллик асоратлари кўрсаткичларининг таҳлили келтирилган.

МИ билан хасталанган 210 та бемор тадқиқотда қатнашди. Q тишли МИ 98 (46,7%) беморда ва Q тишсиз МИ 112 (53,3%) беморда аниқланди (1-жадвал). Беморлардан 97тасини эркак беморлар ва 113тасини аёл беморлар ташкил этди. Жадвалдан кўриниб турибдики, МИ олд девори зарарланиши 132 (57,5%)та беморда, МИ орқа девори зарарланиши 78 (42,5%) та беморда кузатилди. Анамнезида артериал гипертензия 158 (78,8%) беморда, миокард госпитализациядан олдинги стенокардия 121 (58,8%) беморда аниқланди. 73 (33,8%) беморда касалликнинг ўткир даври Killip бўйича I-IV синф юрак етишмовчилиги клиник белгилари билан асоратланди. Аритмиялар 166 (79%) беморда кузатилди ва улардан потенциал хавфли қоринчалар аритмиялари (ПХҚА) 114 (54,3%) ҳолда аниқланди. ЎМИнинг ўткир даврида 5 (2,5%) беморда қоринчалар фибрилляцияси(ҚФ) кузатилди. Қон айланиш етишмовчилиги клиник белгилари (NYHA бўйича II-III ФС) бўлимга ўтказилгандан кейин 66 (41,5%) беморда, бунда ЮЕ II«А» босқичи белгилари (ўпкада димланиш, нам хириллашлари ёки жисмоний ҳаракатда ҳансираш) 32 (66,7%)та беморда, ЮЕ II«Б» босқичи 16 (33,3%) беморда қайд этилди. 51 (36,3%) беморда эрта инфарктдан кейинги стенокардия(ЭИКС) хуружларининг тикланиши кузатилди.

10-12 суткадаги ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлиliga кўра, ЧҚ нинг систолик дисфункцияси (ОФ<40%) 17 (13,1%) беморда кузатилди. Яна 52 (40%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40<ОВ<50%) кузатилди. Қолган 61 (46,9%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юкори эди.

Диастолик функциянинг бузилиши дастлаб 73,8% (96 бемор)да аниқланди. Шунингдек I тип (секинлашган релаксация) 40,8% (53 бемор), II тип – (псевдонормал тип) 26,1% (34), III тип (рестриктив тип) – 14,6% (19) беморларда қайд қилинган.

ЧҚ нинг эрта локал ремоделланишининг эхокардиографик белгилари – (чўққининг юмалоклашуви, зарарланиш соҳасида деворнинг парадоксал ўзгариши) 36 (27,7%) беморда, митрал регургитация (МР) I даража – 24 (18,5%) беморда, МР II даража – 14 (10,8%) беморда аниқланди. Умумий гуруҳларда салбий ЭхоКГ белгиларнинг бири ва уларнинг комбинацияси

1 - жадвал

МИли беморларнинг клиник тавсифи

Кўрсаткичлар	Беморлар сони n=210	%
Ўртача ёши (йил)	51,6±8,6	
Бирламчи МИ	173	82,4%
Такрорий Ми	37	17,6%
Q тишли МИ	98	46,7%
Q тишсиз МИ	112	53,3%
Орқа девор МИ	78	42,5%
Олд девор МИ	132	57,5%
Анамнезда АГ	158	78,8%
Анамнездастенокардия	121	58,8%
ЎЮЕ (Killip I-IV)	73	33,80%
Аритмиялар (ПХҚА, ҚТ, ҚФ, БФ, КУЭ)	166	79,04%
МИ ўткир даврида ҚФ	5	2,5%
ПХҚА (Bigger)	114	54,28%
ЭИКС	51	36,3%
ЧҚ аневризмаси	20	9,5%
ЮЕ белгилари (NYHA II-III ФС)	66	41,45%

(30%<ОВ<40% ва/ёки МР ва/ёки инфаркт соҳасининг локал ремоделланиши) 58 (44,6%)га беморда кузатилди. Бунда систолик дисфункция 21 (16,2%) ҳолатда, МР 16 (12,3%) ҳолатда, эрта локал ремоделланишнинг ўзи 15 (11,5%) ҳолатда кузатилди. Бир вақтнинг ўзида 2 та белги 19 (14,6%)га беморда, 3 та белги 4 (3,1%) да систолик дисфункция МРнинг I даражаси билан қўшилиб 11 (8,5%)да систолик дисфункция локал ремоделланиш билан бирга учради. 9 (6,9%) беморда бир вақтда 3та белги аниқланди:ОФ<40%, инфаркт соҳасида локал ремоделланиш ва МР II даражаси.

ЭхоКГ параметрларини таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: миокард ремоделланиши параметрлари ўМИ олди деворда локализациясида ва такрорий

МИда чап қоринча систолик ва диастолик функцияларини бузилиши кўпроқ аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг «Миокард инфаркти билан хасталанган беморларда NO-синтаза ва NO-синтаза T786C гени полиморфизми хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида NO-тизими кўрсаткичлари ва NO-синтаза T786C гени полиморфизми хусусиятлари келтирилган.

МИ билан хасталанган беморлар эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан характерланди ва назорат гуруҳига нисбатан eNOSнинг Q тишли МИда 42,7%га ($P<0,001$) ва Q тишсиз МИда 24,7% ($P<0,05$)га камайиши аниқланди ҳамда улар $6,25\pm 0,08$ ва $8,21\pm 0,06$ мкмоль/мин/л ни ташкил этди (2-жадвал). Бу ўз навбатида нитрит редуктаза кўрсаткичи – iNOSнинг ортиши билан характерланди: Q тишли МИли беморларда бу кўрсаткич миқдори назорат гуруҳига нисбатан, Q тишли МИда 3,4 маротаба ошиши кузатилди ва $2,31\pm 0,04$ мкмоль/мин/л ни ташкил этди. Q тишсиз МИда бу кўрсаткич $1,76\pm 0,06$ мкмоль/мин/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробар ортиши билан характерланди. Эндотелин 1 кўрсаткичи миқдори назорат гуруҳига нисбатан Q тишли МИ ўтказган беморларда 2,3 баробарга ($P<0,01$) ва Q тишсиз МИли беморларда 1,6 баробарга ($P<0,05$)га ошиши кузатилди.

Бунда Q тишли МИ ва эндотелий функцияси кўрсаткичлари орасида юқори даражадаги корреляцион боғланиш аниқланди.

2- жадвал

МИ билан беморларда NO тизими кўрсаткичлари($M\pm SD$)

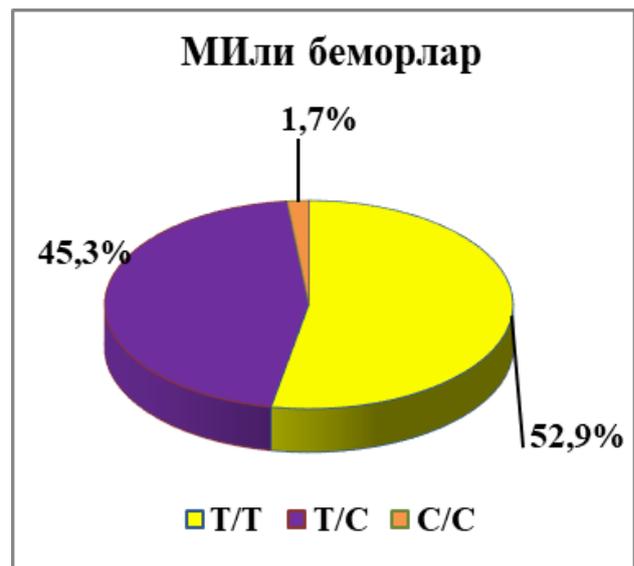
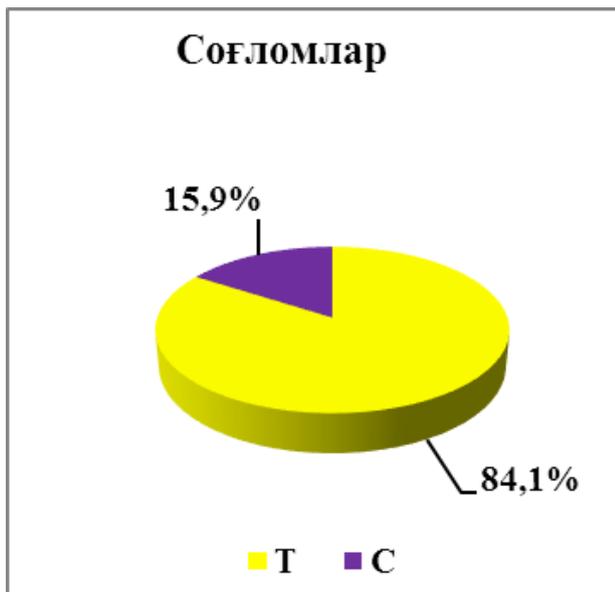
Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=22)	Q тишли МИ (n=43)	Q тишсиз МИ (n=52)
NADPH-диафораза (eNOS), мкмоль/мин/л	$10,91\pm 0,65$	$6,25\pm 0,08^{***}$	$8,21\pm 0,06^{**}$
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/мин/л	$0,68\pm 0,07$	$2,31\pm 0,04^{**}$	$1,76\pm 0,06^*$
Эндотелин -1, пг/мл	$5,4\pm 0,56$	$12,5\pm 0,35^{**}$	$8,5\pm 0,31^*$

Изох: P – бошланғич кўрсаткичга нисбатан ишончлилиги *- $P<0,05$; ** - $P<0,01$; ***- $P<0,001$

Шундай қилиб, МИ билан хасталанган беморларда эндотелий функцияси бузилиши аниқланди, бу Q тишли МИли беморларда яққол намоён бўлди, ҳамда NO-синтаза экспрессиясининг кўрсаткичлари - eNOS миқдори пасайиши билан характерланди ва эндотелин-1 миқдори ошиши кузатилди. Эндотелиал NO-синтаза азот оксиди (NO) синтезига жавоб берувчи, қон-томирлар девори силлиқ мушаклари фаолиятида ва улар тонуси регуляциясида, тромб ҳосил бўлиши жараёнларига иштирок этувчи муҳим фермент ҳисобланади.

Ўзбек миллатига мансуб 104 шахсда (назорат гуруҳи) эндотелиал дисфункциянинг генетик детерминантларини ўрганиш натижаларида NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг аллель ва генотиплари қуйидагича тақсимлангани кузатилди: T аллель 84,1% ва C аллель 15,9%; генотиплар: T/T – 68,3 ва T/C – 31,7%ни ташкил этди.

МИ бор беморларда T аллель учраши 75,6% ва C аллель 24,4%ни ташкил этиб, бунда C аллель назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробар кўпроқ учради. Ўзбек миллатига мансуб МИ бор гуруҳ беморларда генотиплар қуйидагича тақсимланди: T/T генотип 52,9% , T/C генотип 45,3% ва C/C генотип 1,7% беморларда (1-расм).



1-расм. Эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизмида аллель ва генотиплар учраши

Бунда назорат гуруҳидаги популяцион учраши таҳлили кўрсатишича: ХВР бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.84$; $C=0.16$; назорат гуруҳида ХВР бўйича генотиплар кутилаётган тақсимланиши: $T/T=0.71$; $T/C=0.27$; $C/C=0.02$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T=0.68$; $T/C=0.32$; $C/C=0.00$ ($\chi^2=3.7$; $P=0.054$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди. МИли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизми таҳлили шуни кўрсатдики: ХВР бўйича аллеллар тақсимланиш хусусиятлари $T=0.76$; $C=0.24$ ни ташкил этди. ХВР бўйича генотипларнинг кутилаётган учраши МИ ли беморлар гуруҳида: $T/T=0.57$; $T/C=0.37$; $C/C=0.06$ ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилиши беморлар гуруҳида: $T/T=0.53$; $T/C=0.45$; $C/C=0.02$ ни ташкил этди ($\chi^2=6.1$; $P=0.01$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). Натижалар таҳлили МИли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/T генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (52,9% беморлар гуруҳида ва 68,3% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; OR=0.5; 95% CI 0.302-0.907). Нисбат коэффициент бўйича нохуш T/C генотип учраганда МИ ривожланиш хавфи 1,8 марта ошади $\chi^2=4.3$; $P=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), шу сабабли бу генотипни ИМ ривожланиш хавфи прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин (3-жадвал).

3- жадвал

Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ва МИ билан хасталанган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизми аллель ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллель ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Беморлар гуруҳи		Назорат гуруҳи							
	Abs	%	Abs	%						
T	177	75.6	175	84.1	4.9	0.03	1.5	1.04- 2.25	1.7	1.06- 2.751
C	57	24.4	33	15.9						
T/T	62	52.9	71	68.3	5.4	0.02	0.8	0.62 -0.96	0.5	0.302-0.907
T/C	53	45.3	33	31.7	4.3	0.04	1.4	1.01-2.016	1.8	1.02- 3.09
C/C	2	1.7	0	0.0	1.8	0.2	-	-	-	-

NO-синтаза гени T786C полиморфизмини МИнинг клиник кечишига боғлиқ ҳолда ўрганишда бирламчи МИ беморларда T аллель учраши 75,8%ни ташкил этса, такрорий МИли беморларда 67,3%ни ташкил этди. C аллель такрорий МИли беморларда 1,5 марта кўпроқ учради ва 32,7% ҳолатда ҳамда бирламчи МИда 22%да аниқланди. Бирламчи МИли беморларда T/C генотип

учраши 41,8%ни ва такрорий МИда 57,7%ни ташкил этди (4-жадвал). eNOS T786C (rs2070744) полиморфизмида аллель ва генотиплар учраш хусусиятларининг таҳлили нохуш генотипларнинг такрорий МИли беморларда 1,9 дан 3,6 мартагача кўпроқ учрашини аниқлади.

4-жадвал

Бирламчи ва такрорий МИда NO-синтаза гени T786C полиморфизми аллель ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллель ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Бирламчи ИМ		Такрорий МИ							
	Abs	%	Abs	%						
T	142	78.0	35	67.3	2.5	0.1	1.5	0.92- 2.39	1.7	0.875- 3.39
C	40	22.0	17	32.7						
T/T	52	57.1	10	38.5	2.8	0.09	0.7	0.4- 1.13	0.5	0.19- 1.144
T/C	38	41.8	15	57.7	2.1	0.1	1.4	0.91- 2.08	1.9	0.786- 4.59
C/C	1	1.1	1	3.8	0.9	0.3	3.5	0.23-54.05	3.6	0.217- 59.61

Юқоридаги параметрларнинг МИ нинг жойлашганига боғлиқ равишда таҳлили шуни кўрсатдики: МИда олдинги девор зарарланишида T аллель учраши 74,5%ни ташкил этса, орқа девор зарарланишида 76,5%ни ташкил этди. МИ олдинги девори инфарктида T/T генотип учраши 51% ва орқа деворида – 54,4%ни ташкил этди. МИнинг олдинги деворда учрашида T/C генотип 46,9% ва орқа деворда учрашида 44,1%да учраши билан характерланди. C/C генотипнинг учраши мос равишда 2% ва 1,5% ни ташкил ташкил этди ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг учрашини МИ кечиши билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда T/C генотипли беморларда МИ нинг эрта асоратлари – ритм бузилишлари, ЎЮЕ, тромбоземболиялар T/T генотипли беморларга нисбатан ишончли кўпроқ учраши аниқланди (5-жадвал).

5 - жадвал

NOS-3 гени –T786C полиморфизми генотиплари ва касаллик эрта асоратлари таҳлили

Асоратлар	T/T (n=62)	T/C(n=53)	P
Аритмиялар (n=82)	31 (37,8%)	51 (62,8%)	0,001
ЎЮЕ (n=51)	15 (29,4%)	36 (70,6%)	0,05
СЮЕ (n=24)	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,001

Бир йиллик беморларни кузатиш натижаларини баҳолаш 32та бемор такрорий госпитализация бўлганини кўрсатди, улардан 14та беморда такрорий нофатал МИ ва 5та фатал МИ қайд этилди (6-жадвал). МИ билан такрорий госпитализациялар сони кўпроқ Q тишли МИ беморларда кузатилди: 10та беморда нофатал миокард инфаркти ва 4та беморда фатал МИ. Ўлим кўрсаткичи 11тани ташкил этди ва 6та ҳолатда тўсатдан ўлим қайд этилди.

Генетик модель асосида МИ беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидаги ахамиятини баҳолаш МИ нохуш прогностик омили сифатида T/C генотип эканлиги аниқланди.

6- жадвал

**NO синтаза гени –T786C полиморфизми генотиплари
ва 1 йиллик прогноз таҳлили**

Прогноз кўрсаткичлари	T/T (n=62)	T/C (n=53)
Такрорий госпитализация (n= 32)	15 (46,8%)	17 (53,2%)
Такрорий МИ нофатал (n= 14)	5 (35,7%)	9 (64,3%)
Такрорий МИ фатал (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Ўлим (n=11)	2 (18,2%)	8 (81,8%)
Тўсатдан ўлим (n=6)	2(33,3%)	4 (66,7%)

Шундай қилиб, МИ билан хасталанган беморларда эндотелиал дисфункция эндотелиал NO – синтаза эспрессия камайиши, эндотелин-1 миқдори ошиши билан характерланади ҳамда МИ тури ва локализацияси билан ассоцирланади. Ўзбек миллатига мансуб МИли беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени нохуш аллель ва генотиплари назорат гуруҳига нисбатан ишончли кўпроқ учради. Эндотелиал NO – синтаза гени T786C полиморфизмини NO-синтаза тизими кўрсаткичлари - NO-синтаза ва эндотелин-1 миқдори орасида ассоциация мавжудлиги аниқланди: T/T генотипли беморларда эндотелин 1 миқдори $8,34 \pm 0,17$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, T/C генотипда бу кўрсаткич 60%га юқори бўлиб $13,38 \pm 0,59$ пг/мл ни ташкил этди. Генетик модель асосида МИ беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидаги ахамиятини баҳолаш МИ нохуш прогностик омили сифатида T/C генотип эканлиги аниқланди.

ХУЛОСА

1. МИ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси МИ тури ва локализацияси билан ассоцирланиб, эндотелиал NO-синтаза эспрессияси пасайиши ҳамда эндотелин-1 миқдори ортиши кузатилади.

2. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C аллелларини ташиш частотаси T- аллеллар 84,1%, C- аллеллар 15,1% ва эндотелиал NO-синтаза гени T786C генотипи тарқалиш частотаси эса - T/T генотип - 68,3%, T/C генотип – 31,7% ни ташкил этди. Ўзбек миллатига мансуб

МИ билан хасталанган беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C аллели учраши - T аллеллар - 75,6%, C аллеллар – 24,4% ва эндотелиал NO-синтаза гени T786C генотиби тарқалиш частотаси эса - T/T генотип – 52,9%, T/C генотип – 45,3%, C/C генотип – 1,7%да учраши билан характерланади.

3. МИ билан хасталанган беморларда эндотелиал NO-синтаза генининг генетик детерминантлари тахлили эндотелиал NO-синтаза T786C гени полиморфизми T/C генотиби ва МИ такрорий учраши ўртасида ассоциация мавжудлиги аниқланди. Q-тишли МИ ўтказган беморларда T/C генотиби 71,4%ни, МИ олд девор зарарланишида эса – 67,9%ни ташкил этади. Нохуш T/C генотиби нохуш генотиби учраши МИ ривожланиш хавфини 1,8 марта оширади, ҳамда такрорий МИли беморларда бу генотипнинг 1,9 дан 3,6 мартагача кўпроқ учраши кузатилади.

5. Ўзбек миллатига мансуб МИ билан хасталанган беморларда генетик модель асосида NO–синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида NO-синтаза ва эндотелин-1 миқдори орасида ассоциация мавжудлиги аниқланди: T/T генотипли беморларда эндотелин-1 миқдори $8,34 \pm 0,17$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, T/C генотипда бу кўрсаткич 60%га юқори бўлиши билан намоён бўлади. NO–синтаза T786C гени полиморфизмининг T/C генотипининг аниқланиши МИ нохуш прогноз ривожланишидан далолат беради.

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

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

ЮСУПОВ ДОНИЁРЖОН МАДАМИНОВИЧ

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА:
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (PhD) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (PhD) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан № В2017.3.PhD/Tib340.

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

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

Научный руководитель: **Камилова Умида Кабировна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна**
доктор медицинских наук, профессор
Рахимов Шухрат Маликович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита состоится « ____ » _____ 2019 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2018.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Осиё 4. Тел./факс (99871)237-38-16, e-mail: scardio@cardiology_uzb).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул.Осиё 4. Тел./факс (99871)237-38-16.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2019 года
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2019 года)

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

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

А.Х. Абдуллаев
председатель научного семинара по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и значимость темы диссертации. Инфаркт миокарда (ИМ) несмотря на достигнутые успехи в последние годы по профилактике и лечению, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в мире. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний по оценке Всемирной организации здравоохранения в 2016 году составил 17,9 миллиона случаев, что составило 31% всех случаев смерти в мире. По данным последних рекомендаций «в развитых странах при лечении ИМ с применением реперфузионной терапии, эндоваскулярных подходов и современных антитромбоцитарных препаратов показатели смертности составляют от 4 до 12%»¹. Увеличение распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ, имеющий плохой прогноз и высокие показатели смертности определяют актуальность проблемы.

В мире ведутся ряд научных исследований, направленных на диагностику, раннее выявление и достижение высокой эффективности в подходах к тактике диагностики и лечения больных ИМ. Изучение основных патогенетических механизмов развития ИМ, оптимизация методов ранней диагностики имеет важное значение при профилактике и лечении заболевания, снижении осложнений. Приоритетными направлениями научных исследований на сегодняшний день остаются изучение прогностической значимости функционально-гуморальных и генетических маркеров, полиморфизма гена NO синтазы у различных этнических групп при ИМ. Оптимизация к современным методам прогнозирования клинического течения и осложнений ИМ с учетом клинико-генетических факторов является актуальной проблемой настоящего времени.

В нашей стране проводятся широкомасштабные комплексные мероприятия по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи населению. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы определены следующие задачи такие, как «в первую очередь, в качестве первого звена повышения доступности и качества оказания населению медицинских и социально-медицинских услуг, реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи, формирование здорового образа жизни у населения, обеспечения снижения заболеваемости населения и увеличение продолжительности жизни»². поэтапное развитие кардиологии, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, раннее выявление факторов риска и повышение эффективности лечения, в том числе ранняя диагностика ИМ, прогнозирование течения заболевания, разработка лечебных мер и в результате этого снижение показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, улучшение качества жизни и прогноза больных имеет приоритетное значение.

¹ ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2017. European Heart Journal, 2018; 39 (2): 119-177.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Данное диссертационное исследование служит для выполнения задач, отмеченных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в других нормативно-правовых документах.

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

Степень изученности проблемы. Исследованию патогенетических механизмов и оптимизации лечения при ИМ посвящены труды многих ученых (Braunwald E. et al., 2014; Roffi M. et al., 2017; Руда М.Я., 2015; Бойцов С.А., 2018 и соавт., 2017; Терещенко С.П. и соавт., 2019). В развитии ИМ важная роль отводится эндотелиальной дисфункции, являющихся ключевым фактором в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний (Patrono C. et al., 2017; Mueller Ch. et al., 2017; Кузнецова О.Я. 2017; Марцевич С.Ю. и соавт., 2017). В результате с прогрессированием эндотелитальной дисфункции растет риск ухудшения и прогрессирования заболевания, развития осложнений и неблагоприятного прогноза.

У больных ИМ раннее выявление группы больных с высоким риском, повышение эффективности лечения и профилактика осложнений основана на принципах улучшения профилактики и прогноза с оценкой генетических маркеров (Mann D.L. et al., 2016; Catapano A.L., 2018; Бубнова М.Ю., 2016; Гиляревский С. Р. И соавт., 2016; Шилова А.С. и соавт., 2017). В последнее время изучение клинико-генетических особенностей заболевания, оценка прогноза заболевания, оптимизация лечения и совершенствование рентгенэндоваскулярных вмешательств способствует снижению осложнений заболевания, удлинению продолжительности жизни, улучшению качества жизни и прогноза. Необходимо продолжить научные исследования, направленные на путем оптимизации ранней диагностики и изучения полиморфизмов генов. Необходимо продолжение исследований по совершенствованию прогнозирования отдаленных результатов и профилактики осложнений ИМ с учетом особенностей клинического течения, полиморфизма генетических факторов.

В Узбекистане по проблеме ИМ ведут научные исследования Курбанов Р.Д., Никишин А.Г., Гадаев А.Г., Тулабоева Г.М., Юлдошев Н.П. и др. Ранее была изучена течение, прогноз ИМ, эффективность медикаментозной и эндоваскулярных методов лечения. Хамидуллаева Г.А., Шек А.Б., Абдуллаев Т.А., Камилова У.К. и др. определены более 10 генов-кандидатов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Но не изучены особенности и роль генетических факторов роль при развитии, клиническом течение и прогнозе ИМ. Определение особенностей полиморфизма гена эндотелиальной синтазы, изучение их взаимосвязи с клиническим течением заболевания т прогнозом дает возможность прогнозировать осложнения заболевания и предотвратить их

В связи с вышеизложенным, актуальной задачей современной кардиологии является оптимизация прогнозирования клинического течения и осложнений при ИМ с учетом особенностей генетических маркеров.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации АДСС 15.5 «Разработка и оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек, нейрогуморальных параметров и прогнозирования сердечно-сосудистого риска».

Целью исследования является определить клиничко-генетические критерии эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда и совершенствование прогнозирования ранней диагностики, клинического течения заболевания.

Задачи исследования:

определить гуморальные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных ИМ;

оценить T786C полиморфизм гена NO – синтазы у лиц узбекской национальности;

определить особенности T786C полиморфизма гена NO – синтазы в у больных ИМ узбекской национальности;

оценить роль T786C полиморфизм гена NO – синтазы в клиническом течение ИМ;

определить прогностические критерии дисфункции эндотелия и T786C полиморфизма гена NO – синтазы у больных ИМ.

Объектом исследования явились 210 больных инфарктом миокарда, которые лечились в Ферганском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка для определения основных биохимических и генетических показателей.

Методы исследования. В работе использованы клинические, инструментальные, биохимические, генетические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана взаимосвязь между снижением экспрессии NO-синтазы, повышением уровня эндотелин-1 и типом и локализацией ИМ у больных ИМ;

впервые у больных ИМ узбекской национальности определены молекулярно-генетические детерминанты развития эндотелиальной дисфункции;

доказано корреляционная взаимосвязь между T/C генотипом T-786C полиморфизма гена NO-синтазы и клиническим течением заболевания, ранними и поздними осложнениями;

оптимизированы подходы к ранней диагностике и прогнозированию развития ИМ с учетом показателей эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных генетических маркеров и T-786C полиморфизма гена NO-синтазы.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

оптимизированы меры профилактики ухудшения течения заболевания и осложнений у больных ИМ на основе критериев течения заболевания;

разработаны методы раннего прогнозирования течения ИМ с учетом дисфункции эндотелия и клинико-генетических показателей;

оптимизированы механизмы мер своевременного прогнозирования ранней диагностики развития ИМ, клинического течения и неблагоприятных осложнений.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов, достаточным объемом выборки больных, применением современных статистических, клинических, функциональных, биохимических, генетических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с международным и отечественным опытом, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается во внесении существенного вклада в изучении патогенетических механизмов определения роли эндотелиальной дисфункции и особенностей встречаемости полиморфизма гена NO-синтазы в течении ИМ и характеризуется возможностью совершенствования теоретических и практических знаний по раннему выявлению и профилактике осложнений, выявления показателей неблагоприятного клинического течения и прогноза инфаркта миокарда.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке метода раннего выявления развития ИМ, оптимизации своевременного прогнозирования риска заболевания. Использование этих результатов позволяет улучшить течение заболевания и прогноза у пациентов с ИМ, с предотвращением и уменьшением числа осложнений и повторных госпитализаций.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке новых подходов к раннему выявлению эндотелиальной дисфункции и прогнозированию течения заболевания при ИМ:

Утверждено и выпущено методические рекомендации «Дисфункция эндотелия у больных инфарктом миокарда (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/143 от 30.07.2019 года). Данная методическая рекомендация дала возможность оптимизации мер по профилактике развития ИМ с определением клинико-генетических факторов. Полученные результаты по оптимизации подходов оценки ранних предикторов развития и течения заболевания у больных ИМ были внедрены в практическое здравоохранение, в практику отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, кардиологического диспансера Бухарской области, Ферганский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

№8н-з/143от 30.07.2019 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволили улучшить раннюю диагностику развития и неблагоприятного течения заболевания, оптимизации профилактики осложнений, улучшению клинического течения заболевания и прогноза, снижению риска осложнений в 1,3 раза у больных ИМ.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 23 научных работ, из них 5 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные патогенетические аспекты эндотелиальной дисфункции при ИМ»** приводится обзор литературы, с анализом исследований по функции эндотелия, дисфункции эндотелия и полиморфизма генов связанных эндотелиальной дисфункции при ИМ.

Во второй главе диссертации **«Методология диагностики и прогнозирования эндотелиальной дисфункции при ИМ»** представлены общая характеристика включенных в исследование больных, методы исследования и статистические методы, применённые при оценке результатов исследования больных.

Обследованы 210 больных ИМ в возрасте 35-60 лет (средний возраст - $51,6 \pm 8,6$ лет), которые получали стационарное лечение в Ферганском филиале РНЦЭМП. У больных собраны клиничко-anamnestические данные по наличию стенокардии, сердечной недостаточности, сопутствующим заболеваниям. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 34 человек, сопоставимых по полу, возрасту с основной группой. В обследование не включались больные с синоатриальной блокадой II-III степени, с заболеваниями лёгких, печени и почек, сахарным диабетом, с

острыми нарушениями мозгового кровообращения, наличие в анамнезе симптомов нарушения кровообращения.

Всем больным проводили электрокардиограмму, комплекс клинических, биохимических исследований, эхокардиография. Показатели эндотелиальной дисфункции изучались определением уровня NADPH-диафоразы (eNOS), нитрит редуктазы (iNOS), ва эндотелин -1. Молекулярно-генетические исследования – изучение полиморфизма T786C) гена эндотелиальной синтазы азота (eNOS, NOS3) проводилась у 117 больных ХСН узбекской национальности и у 104 здоровых доноров с использованием полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США) согласно инструкциям производителей (в отделе молекулярной медицины и клеточной технологии НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз). Оценены ранние и поздние осложнения заболевания.

Конечные точки изучались через 1 год: частота госпитализации, частота повторных нефатальных и фатальных инфарктов миокарда, летальность.

В схему стандартной терапии больных ОИМ с элевацией ST сегмента на стационарном этапе согласно (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017) входили тромболитическая терапия, антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel – 2017. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота,%), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения приняли уровень достоверности $P < 0,05$. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерии χ^2 . Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистическая обработка результатов генетических исследований проводилась с применением пакета Open Epi 2 version 9.

В третьей главе диссертации **«Особенности клинического течения заболевания и процессов ремоделирования ЛЖ у больных ИМ»** представлены результаты анализа клинического течения заболевания, процессов ремоделирования ЛЖ и показатели осложнений.

В исследовании участвовали 210 больных ОИМ. ИМ с зубцом Q зарегистрирован у 98(46,7%) больных и без зубца Q у 112(53,3%) больных (табл.1). 97 больных составили мужчины и 113 женщины. Как видно из таблицы повреждение передней стенки выявлялись у 132(57,5%) больных и

задней стенки – у 78 (42,5%) больных. В анамнезе артериальную гипертензию (АГ) имели 158(78,8%) больных, стенокардию до ИМ 121(58,8%) больных. У 73(33,8%) больных острый период заболевания осложнился ОСН по Killip I-IV. Аритмии наблюдались у 166 (79%) больных, из них ПОЖА у 114(54,3%). В остром периоде у 5(2,5%) больных наблюдалась фибрилляция желудочков (ФЖ). Клинические признаки СН(ФК по NYHA II-III) после перевода в отделение наблюдались у 66(41,5%) больных, из них СН II«А» стадии (застой в легких, хрипы и одышка при физической нагрузке) у 32 (66,7%) больных, СН II«Б» стадии у 16 (33,3%) больных. У 51(36,3%) больных зафиксирована ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ

Показатели	Количество больных n=210	%
Средний возраст(лет)	51,6±8,6	
Первичный МИ	173	82,4%
Повторный Ми	37	17,6%
С зубцом Q ИМ	98	46,7%
Без зубца Q ИМ	112	53,3%
Задний ИМ	78	42,5%
Передний ИМ	132	57,5%
АГ в анамнезе	158	78,8%
Стенокардия в анамнезе	121	58,8%
ОСН (Killip I-IV)	73	33,80%
Аритмии (ПОЖА, ЖТ, ЖФ, ФП, НЭ)	166	79,04%
ЖФ в остром периоде ИМ	5	2,5%
ПОЖА (Bigger)	114	54,28%
РПИС	51	36,3%
Аневризма ЛЖ	20	9,5%
Признаки СН (NYHA II-III ФК)	66	41,45%

По данным ЭхоКГ, выполненной на 10-12 сутки Q-ИМ, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ<40%) имело место у 17(13,1%) больных, у 52 (40%) больных отмечалось умеренное снижение сократительной функции ЛЖ (40<ФВ<50%) и у 61 (46,9%) больных величина ФВ ЛЖ была выше 50%. Нарушения диастолической функции наблюдалось в 73,8% (96 бемор) случаях. При этом I тип ДДЛЖ (замедленная релаксация) встречалась у 40,8% (53 больных), II тип – (псевдонормальный тип) 26,1% (34 больных), III тип (рестриктивный тип) – 14,6% (19 больных) случаях.

ЭхоКГ-признаки раннего локального ремоделирования ЛЖ (закругление верхушки, парадоксальное выбухание стенки в зоне повреждения) были выявлены у 36 (27,7%) больных, митральная регургитация (МР) I степени – у

24(18,5%), МР II степени – у 14(10,8%) больных. ЧК нинг эрта локал ремоделланишининг В целом по группе один из этих неблагоприятных ЭхоКГ-признаков или их комбинацию (30%<ФВ<40% и/или МР и/или локального ремоделирования зоны инфаркта) имели 58 (44,6%) больных. При этом только систолическая дисфункция отмечена в 21(16,2%) случаях; только МР - в 16(12,3%) случаях, только признаки раннего локального ремоделирования - 15(11,5%) случаях. Одновременно 2 признака выявлено у 19(14,6%) пациентов: по 4(3,1%) случая сочетания систолической дисфункции с МР I степени и признаков раннего локального ремоделирования с МР I степени, и 11(8,5%) случаев сочетание систолической дисфункции с локальным ремоделированием. У 9(6,9%) больных были обнаружены одновременно все 3 признака: ФВ<40%, локальное ремоделирование в зоне инфаркта и МР II степени.

Оценка параметров ЭхоКГ в зависимости от локализации ИМ показала, что параметры ремоделирования миокарда, степень нарушения как систолической, так и диастолической функции миокарда при передней локализации ОИМ и повторном ИМ носят более значимый характер.

В четвертой главе диссертации «Оценка показателей NO- системы и особенностей T786C полиморфизма гена NO-синтазы у больных ИМ» показано изучение особенностей показателей NO- системы и T786C полиморфизма гена NO-синтазы у больных ИМ.

У больных ИМ при оценке показателей эндотелиальной дисфункции выявлено снижение экспрессии NO-синтазы: при этом у больных с Q ИМ наблюдалось снижение данного показателя на 42,7%га (P<0,001) по сравнению с показателями контрольной группы, а снижение данного показателя у больных с ИМ без Q соответственно составило 24,7% (P<0,05) (таблица 2). Это в свою очередь сопровождалось увеличением уровня нитрит редуктазы: при Q ИМ iNOS увеличился в 3,4 раз и ИМ без Q соответственно в 2,6 раз по сравнению с контрольной группой и составили соответственно 2,31±0,04 и 1,76±0,06 мкмоль/мин/л. Показатель эндотелин-1 у больных с Q ИМ составил 12,5±0,35 пг/мл и был увеличен в 2,3 раза (P<0,01) и у больных без Q ИМ составил 8,5±0,31 пг/мл и был выше в 1,6 раз (P<0,05) по сравнению с показателями контрольной группой.

Таблица 2

Показатели NO- системы у больных ИМ(M±SD)

Показатели	Контрольная группа (n=22)	Q ИМ (n=43)	Без Q ИМ (n=52)
NADPH-диафороза (eNOS), мкмоль/мин/л	10,91±0,65	6,25±0,08***	8,21±0,06**
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/мин/л	0,68±0,07	2,31±0,04**	1,76±0,06**
Эндотелин-1, пг/мл	5,4±0,56	12,5±0,35**	8,5±0,31*

Примечание: P- достоверно по сранению с контрольной группы *- P<0,05; ** -P<0,01; ***- P<0,001

При этом между ИМ с зубцом Q и показателями эндотелиальной функции наблюдалась высокая корреляционная зависимость.

Таким образом, у больных ИМ нарушения эндотелиальной функции сопровождалось снижением экспрессии NO-синтазы – характеризуется снижением eNOS и увеличением уровня эндотелин-1, которое было достоверно выше у больных с Q ИМ.

Изучение генетических детерминант развития ДЭ – аллели и генотипы T786C гена эндотелиальной NO-синтазы у 104 лиц узбекской национальности (контрольная группа) выявило: распределение T аллелей составило 84,1% и C аллелей 15,9%, генотипов: T/T – 68,3 и T/C – 31,7%.

Частота распределения T аллелей у больных ИМ составила 75,6% и C аллелей 24,4%, при этом встречаемость C аллелей превышал в 1,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы. В группе больных ИМ узбекской национальности выявили следующее распределение генотипов: T/T генотип встречался у 52,9%, T/C генотип у 45,3% и C/C генотип у 1,7% больных ИМ (рис.1).

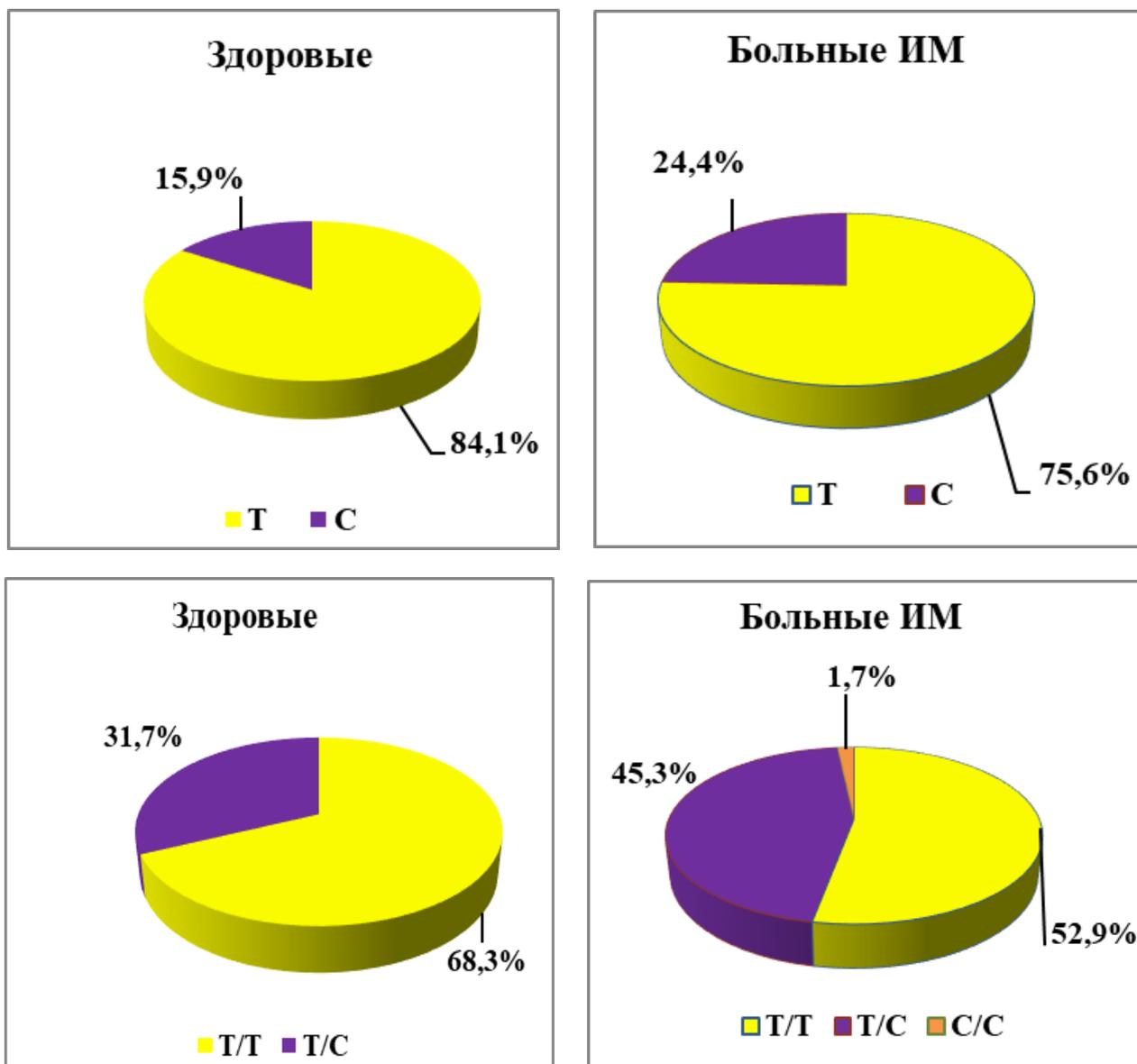


Рис.1. Частота встречаемости T786C полиморфизма гена NO-синтазы

При этом популяционная частота распределения аллелей по PХВ в контрольной группе составила: T=0.84; C=0.16, при этом ожидаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе контроля: T/T=0.71; T/C=0.27; C/C=0.02; наблюдаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе контроля: T/T=0.68; T/C=0.32; C/C=0.00. Достоверность ($\chi^2=3.7$; P=0.054 между ожид. и набл.).

У больных ИМ частота распределения аллелей по PХВ в группе больных составила T=0.76; C=0.24. Ожидаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе больных: T/T=0.57; T/C=0.37; C/C=0.06. Наблюдаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе больных: T/T=0.53; T/C=0.45; C/C=0.02 ($\chi^2=6.1$; P=0.01 между ожид. и набл.).

Анализ результатов исследования выявил, что у больных ИМ наблюдалось достоверное снижение частоты встречаемости T/T генотипа T786C полиморфизма гена NO-синтаза по сравнению с контрольной группой (52,9% у больных и 68,3% в контрольной группы, $\chi^2=5.4$; P<0,02; OR=0.5; 95%CI0.302-0.907). Анализ генетических исследований показал, при встречаемости неблагоприятного T/C генотипа риск развития ИМ повышается в 1,8 раз $\chi^2=4.3$; P=0.04 (95% CI1.02- 3.09), что дает возможность принятия данного генотипа в качестве прогностического маркера (табл.3).

Таблица 3

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T786C гена NO синтазы в общей группе больных ИМ и лиц узбекской национальности

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Группа больных		Контроль							
	Abs	%	Abs	%						
T	177	75.6	175	84.1	4.9	0.03	1.5	1.04- 2.25	1.7	1.06- 2.751
C	57	24.4	33	15.9						
T/T	62	52.9	71	68.3	5.4	0.02	0.8	0.62 -0.96	0.5	0.302-0.907
T/C	53	45.3	33	31.7	4.3	0.04	1.4	1.01-2.016	1.8	1.02- 3.09
C/C	2	1.7	0	0.0	1.8	0.2	-	-	-	-

При изучении T786C полиморфизма гена NO-синтазы с учетом связи с клиническим течением ИМ при первичном ИМ встречаемость T аллеля составила 75,8%, при повторном ИМ - 67,3%. C аллель при повторном ИМ встречался в 1,5 раза чаще составляя 32,7%, при первичном ИМ данный аллель определен в 22%.. T/C генотип при первичном ИМ обнаружен у 41,8% и при повторном ИМ у 57,7% больных (табл.4). Анализ особенностей встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма eNOS T786C (rs2070744) выявил, что при повторном ИМ повышается встречаемость данного неблагоприятного генотипа с 1,9 до 3,6 раз.

Таблица 4

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T786C гене NO синтазы в подгруппах пациентов с ИМ

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Первичный		Повторный							
	Abs	%	Abs	%						
T	142	78.0	35	67.3	2.5	0.1	1.5	0.92- 2.39	1.7	0.875- 3.39
C	40	22.0	17	32.7						
T/T	52	57.1	10	38.5	2.8	0.09	0.7	0.4- 1.13	0.5	0.19- 1.144
T/C	38	41.8	15	57.7	2.1	0.1	1.4	0.91- 2.08	1.9	0.786- 4.59
C/C	1	1.1	1	3.8	0.9	0.3	3.5	0.23-54.05	3.6	0.217- 59.61

Анализ вышеуказанных параметров в зависимости от локализации ИМ показал: при переднем ИМ T аллель встречается в 74,5%, при заднем ИМ в 76,5% случаях. При ИМ передней стенки T/T генотип определен у 51%, а при ИМ задней стенки у 54,4% больных. При ИМ передней стенки T/C генотип определен у 46,9%, а при ИМ задней стенки у 44,1% больных. C/C генотип встречается 2% и 1,5%, соответственно ($\chi^2 < 3.8$; $P > 0.05$).

При анализе показателей T786C полиморфизма гена NO-синтазы во взаимосвязи с клиническим течением выявлено более частая встречаемость ранних осложнений ИМ у больных с генотипом T/C по сравнению с группой больных с генотипом T/T (табл. 5).

Таблица 5

Анализ генотипов полиморфизма T786C гена NOS-3 и осложнений ИМ

Осложнения	T/T (n=62)	T/C(n=53)	P
Аритмии (n=82)	31 (37,8%)	51 (62,8%)	0,001
ОСН (n=51)	15 (29,4%)	36 (70,6%)	0,05
ХСН (n=24)	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,001

Оценка результатов наблюдения больных в течении года показала, что 32 больных были повторно госпитализированы, из них 14 больных с нефатальным ИМ и 5 больных с фатальным ИМ (табл.6).

Таблица 6

Анализ генотипов полиморфизма T786C гена NOS-3 и 1 годичного прогноза

Прогноз	T/T (n=62)	T/C (n=53)
Повторная госпитализация (n= 32)	15 (46,8%)	17 (53,2%)
Повторный нефатальный ИМ (n= 14)	5 (35,7%)	9 (64,3%)
Повторный фатальный ИМ (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Летальность (n=11)	2 (18,2%)	8 (81,8%)
ВС (n=6)	2(33,3%)	4 (66,7%)

Повторная госпитализация наблюдалась чаще у больных ИМ с зубцом Q: 10 больных с нефатальным ИМ и 4 больных с фатальным ИМ. Показатель смертности составил 11 и 6 из них внезапная смерть. Оценка прогностически значимости T/C -T786C полиморфизма гена NO – синтазы на основе генетической модели у больных ИМ выявила как неблагоприятный генотип - T/Cгенотип T786C полиморфизма гена NO – синтазы.

Таким образом, у больных ИМ эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением экспрессии эндотелиальной NO – синтазы, увеличением уровня эндотелин-1 и ассоциируется типом и локализацией ИМ. Изучение T786C полиморфизма гена эндотелиальный NO - синтазы у больных ИМ узбекской национальности выявило, что неблагоприятные аллель и генотипы достоверно чаще встречались по сравнению с контрольной группы. Была выявлена ассоциация полиморфизма гена T786C NO - синтазы с уровнями NO-синтазы и эндотелина-1: эндотелин-1 у пациентов с генотипом T/T составлял $8,34 \pm 0,17$ пг/мл, тогда как в группе с генотипом T/C этот показатель был на 60% выше и составлял $13,38 \pm 0,59$ пг/мл. На основании генетической модели оценкой прогностической значимости T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO – синтазы установлено, что генотип T/C является неблагоприятным прогностическим маркером в течение ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ИМ эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением экспрессии эндотелиальной NO – синтазы, увеличением уровня эндотелин-1 и ассоциируется типом и локализацией ИМ.

2. У лиц узбекской национальности частота носительства аллелей T786C гена эндотелиальной NO-синтазы составила: T- аллели 84,1%, C- аллели 15,1% и частота распространенности генотипов гена эндотелиальной NO-синтазы: T/T генотип – 68,3%, T/C генотип – 31,7%. У больных ИМ узбекской национальности частота встречаемости аллелей T786C гена эндотелиальной NO-синтазы составила: T аллелей -75,6%, C аллелей – 24,4%. Частота распределения генотипов T786C гена эндотелиальной NO-синтазы составила - T/T генотип – 52,9%, T/C генотип генетических детерминант - 45,3%, C/C генотип – 1,7%.

3. Анализ эндотелиальной NO-синтазы у больных ИМ выявил ассоциацию между T/C генотипом гена NO-синтазы и типом ИМ: при Q ИМ частота встречаемости T/C генотипа составил 71,4% и при передней локализации ИМ – 67,9%. Встречаемость неблагоприятного T/C генотипа повышает риск развития ИМ в 1,8 раз и при повторном ИМ наблюдается повышение встречаемости данного генотипа с 1,9 до 3,6 раз.

5. У больных ИМ узбекской национальности на основании генетической модели по оценке прогностического значения встречаемости T786C полиморфизма гена NO–синтазы и уровнем NO-синтазы, эндотелин-1 при ИМ выявлена ассоциация: при встречаемости T/T генотипа уровень эндотелин-1 составил $8,34 \pm 0,17$ пг/мл, при T/C генотипе данный показатель был на 60% выше, что определяет T/C генотип как генетический маркер неблагоприятного прогноза.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITAION**

YUSUPOV DONIYORJON MADAMINOVICH

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MYOCARDIAL INFARCTION:
CLINICAL AND GENETIC ASPECTS**

14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No B2017.3.PhD/Tib340.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

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

Scientific supervisor: **Kamilova Umida Kabirovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Hamidullaeva Gulnoz Abdusattarovna**
Doctor of Medicine, Professor

Rakhimov Shukhrat Malikovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**

The defense of the dissertation will be held on «____» _____ 2019, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Address: 4 Osiyo street, Mirzo Ulugbek district, 100052, Tashkent, 4. Tel. /Fax (+99871) 234-16/657, e-mail: info@cardiocenter.uz)

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of Republican specialized scientific and practical medical center of Cardiology (registered under the number ____). Address: 4 Osiyo street, Mirzo Ulugbek district, 100052, Tashkent, 4. Tel.(+99871) 234-16-67.

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

(Registry record №____ dated «____» _____ 2019)

R.D.Kurbanov
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of e in Medicine, professor, academician

G.U.Mullabaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine

A. Kh.Abdullaev
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medicine

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research was to determine the clinical and genetic criteria for endothelial dysfunction in myocardial infarction and to improve the prognosis of early diagnosis and the clinical course of diseases.

The object of the research was 210 patients with myocardial infarction.

The subject of the study was venous blood and serum to determine the main biochemical and genetic indicators.

Research Methods. The work used clinical, instrumental, biochemical, genetic, statistical research methods.

The scientific novelty of the research is as follows:

the relationship between a decrease in the expression of NO synthase, an increase in the level of endothelin-1 and the type and localization of MI in MI patients has been proved;

for the first time in patients with MI of Uzbek nationality, the molecular genetic determinants of the development of endothelial dysfunction have been determined;

the correlation between T/C genotype T-786C polymorphism of the NO synthase gene and the clinical course of the disease, early and late complications is proved;

optimized approaches to early diagnosis and prognosis of MI development taking into account indicators of endothelial dysfunction and unfavorable genetic markers and T-786C polymorphism of the NO synthase gene.

Implementation of the research results: Based on the obtained scientific results on the development of new approaches to the early detection of endothelial dysfunction and predicting the course of the disease in MI:

The methodological recommendations «Endothelial Dysfunction in Patients with Myocardial Infarction» were issued and implemented (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/143 dated June 30, 2019). This methodological recommendation made it possible to optimize measures for the prevention of MI with the identification of clinical and genetic factors. The results obtained on the optimization of approaches for assessing early predictors of the development and course of the disease in patients with myocardial infarction were introduced into practical public health, into the clinical practice Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Republican Scientific Center for Emergency Medical Care, Cardiology Dispensary of Bukhara Region, Ferghana Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care.

Publication of research results: 23 scientific works, of which 5 in the form of articles in journals, 3 of which are in republican and 2 in foreign journals.

Structure and the scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, conclusion and bibliography. The scope of the dissertation is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Роль генетических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции // Терапевтический вестник Узбекистана. – Тошкент, 2016. – №2-3. – С.217-223. (14.00.00, №7)
2. Kamilova U., Yusupov D. Evaluation of endpoints in patients with myocardial infarction //European Science Review. – Austria, Vienna, 2016. – №3-4. – P.106-107. (14.00.00, №19)
3. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Процессы ремоделирования левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // Терапевтический вестник Узбекистана. – Тошкент, 2017. – №4. – С.57-59. (14.00.00, №7)
4. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Миокард инфарктида NO – синтаза генининг T786C полиморфизмини баҳолаш //Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – Тошкент, 2019. – №3. –Б.15-19 (14.00.00, №7)
5. Yusupov D.M., Kamilova U.K. Prognosis in Patients with Myocardial Infarction //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2019. – Vol. 9, №10. – P. 405-408. (14.00.00, №2)

II Бўлим (II часть, II part)

6. Юсупов Д.М. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваний //Научный обозреватель. Научно-аналитический журнал. – 2016. – Том 7, № 1. – С.52-55.
7. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Миокард инфарктида эндотелий дисфункцияси. Услубий тавсиянома. – Тошкент. – 2019. – 20С.
8. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Оценка прогноза у больных, перенесших острый инфаркт миокарда //3-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца». Материалы форума. Москва 15-17 апреля 2015 г. – С.114.
9. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Прогноз у больных, перенесших острый инфаркт миокарда //Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 27-29 мая 2015г. Профилактическая медицина. – 2015. – Том 18 №2 (выпуск 2). – С. 122.
10. Юсупов Д.М., Пулатов О.Я., Камилова У.К. Оценка конечных точек у больных, перенесших инфаркт миокарда // X Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. Москва. 14-16 октября 2015г. – С.208.
11. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Оценка показателей нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда //Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология 2016: итоги и перспективы» 2-3 июня 2016 г. г.Москва, Россия. – С.30.

12. Юсупов Д.М. Изучение показателей конечных точек у больных перенесших острый инфаркт миокарда //Тезисы IX Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2016». 22-23 ноября, 2016 г. Москва. – С.16.
13. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Изучение процессов раннего ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда // Материалы VI Международного Форума кардиологов и терапевтов 28-30 марта 2017 г. Россия, Москва. – С.317.
14. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Изучение сократительной способности миокарда левого желудочка в зависимости от ранних осложнений у больных инфарктом миокарда //Материалы V Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 30 марта 1 апреля 2017 г. Россия, Санкт-Петербург. – С.86.
15. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Оценка процессов ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда //Материалы V Международного образовательного форума «Российские дни сердца» 30 марта 1 апреля 2017г. Россия, Санкт-Петербург. – С.161.
16. Камилова У.К., Юсупов Д.М. Миокард инфарктида эндотелий функцияси ҳолатини баҳолаш //«Ўзбекистонда кардиология ва кардиохирургияни ривожлантиришнинг биринчи навбатдаги вазифалари» халқаро иштирокли Республика илмий-амалий анжумани. Тошкент ш. 24-25 май, 2017й. Ўзбекистон кардиологияси. – 2017. – №2. – Б.167.
17. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Изучение взаимосвязи процессов раннего ремоделирования левого желудочка и эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда //Материалы VII съезда терапевтов Узбекистана «Современные технологии диагностики и лечения при заболеваниях внутренних органов» 24-25 ноября 2017 г. г.Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2017. – №3. – С.71.
18. Юсупов Д.М. Оценка процессов ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда //Международная научно-практическая конференция «Задачи и перспективы развития кардиологии: от центра к регионам», 22-23 мая 2018 г. Ташкент. Кардиология Узбекистана – 2018. – №2. – С.14-15.
19. Kamilova U., Yusupov D. Endpoints in patients with myocardial infarction //Journal of the American College of Cardiology. – 2018. –Vol. 72, №16. – P.111.
20. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции у больных инфарктом миокарда //V Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов 28-29 ноября 2018 г. Рязань. Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2018. – 17. – С. 45-46.
21. Юсупов Д.М. Эндотелиальная функция у больных инфарктом миокарда.//Сборник материалов VIII Международного форума кардиологов и терапевтов. 27-29 марта 2019 г. Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – 18. дополнительный выпуск. – С.176.
22. Юсупов Д.М. Изучение прогноза у больных инфарктом миокарда //Материалы 15-й Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи:

Современные принципы и перспективы развития догоспитального звена экстренной медицинской помощи». Фергана, 17 мая 2019 г. Вестник экстренной медицины. – 2019, XII (3). – С.212-213.

23. Юсупов Д.М., Камилова У.К. Показатели эндотелиальной функции у больных инфарктом миокарда. //Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27 апреля 2019 г. Таджикистан, Душанбе, Приложение к журналу «Вестник Академии медицинских наук». – 2019. – С.489.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (12.08.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: 15.08.2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 2,5. Адади: 100. Буюртма: № 110.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.