

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХУСАНОВ РАВШАН АХРОРОВИЧ**

**2- ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА МИОКАРД  
ИНФАРКТИДАН КЕЙИНГИ РЕМОДЕЛЛАШУВ ЖАРАЁНЛАРИНИ  
РИВОЖЛАНИШИДА МАТРИКС МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАЛАРНИНГ  
РОЛИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Хусанов Равшан Ахрорович**

2- тур қандли диабетли беморларда миокард инфарктидан кейинги  
ремоделлашув жараёнларини ривожланишида матрикс  
металлопротеиназаларнинг роли..... 3

**Хусанов Равшан Ахрорович**

Роль матриксных металлопротеиназ в развитии  
постинфарктного ремоделирования у больных  
сахарным диабетом 2 типа..... 23

**Khusanov Ravshan Akhrorovich**

Role of matrix metalloproteinases in the development  
of post-infarction remodeling in patients with  
type 2 diabetes mellitus..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ХУСАНОВ РАВШАН АХРОРОВИЧ**

**2- ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БЕМОРЛАРДА МИОКАРД  
ИНФАРКТИДАН КЕЙИНГИ РЕМОДЕЛЛАШУВ ЖАРАЁНЛАРИНИ  
РИВОЖЛАНИШИДА МАТРИКС МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАЛАРНИНГ  
РОЛИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.2.PhD/Tib1665 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашининг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Нуриддинов Нуриддин Анварходжаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Ахмедов Холмурод Саъдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Муллабаева Гузаль Учқуновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.Л. Аляви**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) юрак ишемик касаллигининг асосий кўриниши бўлиб, ўлимнинг энг кенг тарқалган сабаби ҳисобланади, ҳар йили 1,8 миллион ўлим ёки барча ўлимларнинг 20 фоизини ташкил қилади. Миокард инфаркти (МИ) дан кейин чап қоринчанинг (ЧҚ) салбий ремоделланиши ишемик юрак етишмовчилигининг (ЮЕ) структуравий асосини ташкил қилади ва унинг ҳажми, шакли, функцияси ва хужайра таркибидаги мураккаб қисқа ҳамда узоқ муддатли ўзгаришларга олиб келади. Бундан ташқари, 2- тур қандли диабетли (ҚД 2-тур) беморларда юрак етишмовчилигининг ҳатто субклиник шакллариининг мавжудлиги касалликнинг салбий оқибатининг меъзони бўлиб, шифохонага ётиш ва ўлим даражасини сезиларли даражада ошишига олиб келади. Касалликнинг дастлабки босқичларида асоратлар бошланишидан олдин анъанавий функционал юқори сезгирликдаги усуллардан фойдаланган ҳолда гуморал бузилишларни ва унинг ривожланишига олиб келадиган генетик предикторларни ўз вақтида аниқлаш долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда МИ ўтказган беморларни эрта ташхислаш ва даволаш тамойилларида юқори самарадорликка эришишга қаратилган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Унинг эрта ташхисига ёндашувларни ишлаб чиқишда клиник-гемодинамик, юрак ремоделланиши ва гуморал кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнларини эрта ташхислаш мезонларини такомиллаштириш, касалликнинг ривожланиши ва кечишини башорат қилиш бугунги куннинг долзарб вазифаларидан биридир.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимини жаҳон андозаларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>1</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда 2-тур қандли диабетли бор сурункали юрак етишмовчилиги беморларида клиник-генетик ўзгаришларни ташхислаш ва касаллик ривожланиш хавфини башоратлашни такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

сабабларни камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019-2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги қарори, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, 2022 йил 27 январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бир қатор тадқиқотлар юрак-қон томир касалликларининг патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган [Czubryt M.P., Hale T.M. (2021); Frangogiannis N.G. (2015-2021); Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018); Tallquist M.D. (2011-2021)]. 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишнинг шаклланиши, кечиши ва оқибатида муҳим ҳисобланган гуморал омилларни баҳолаш, даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. (2018), Mason T., Coelho-Filho O.R., Verma S. et al. (2021), Pan K.L., Hsu Y.C., Chang S.T., Chung C.M., Lin C.L. (2023), Tarquini R., Pala L., Brancati S. et al. (2018)]. Нисбатан яқинда матрикс металлопротеиназаларнинг (ММП) миокард инфарктининг кечишига таъсири далили аниқланди, ўткир ва узок муддатли даврда улар концентрациясининг кескин ошиши миокардни ремоделланиш жараёнларида ММПларнинг муҳим ролини кўрсатади. СЮЕ билан оғриган беморларда симпатoadренал ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимларининг фаоллиги юқори бўлиб, бу касалликнинг ривожланиши ва салбий оқибати хавфини оширади. [Бойцов С.А. (2022), 27; 153-159].

Бир қатор марказларда ўтказилган когорт тадқиқотларда МИдан кейин СЮЕ ривожланишининг асосий сабаби миокарднинг нотўғри ремоделланиши, патологик чандиқнинг шаклланиши, юрак бўшлиқларининг кенгайиши ва отиш фракциясининг (ОФ) пасайиши, шунингдек, ММП ген полиморфизмининг ўлим хавфини ва ёмон оқибатини оширишга таъсири аниқланди [Барбараш О.Л., Воевода М.И., Галстян Г.Р.

и др. (2019-2022), Ефремова Л. С., Васильева Л. В. (2021-2022), Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018)]. Бироқ, МИ ўтказган 2- тур қандли диабетли беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишни шакллантиришда иштирок этадиган номзод генларнинг тарқалиши, уларнинг касаллик ва башоратлашдаги ролини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар етарли эмас.

Ўзбекистонда юрак қон-томир (ЮҚТ) касалликлари кечишининг хусусиятларини ва патогенетик омилларнинг роли, шунингдек, уларнинг ривожланишида генетик полиформизмнинг аҳамиятини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: касалликнинг ривожланишида номзод генларнинг полиморфизмидаги ўзгаришларнинг ўзига хослиги баҳоланган [Аляви А.Л. Камилова У.К.], сурункали юрак етишмовчилигининг турли фенотиплари юзага келишида номзод генлар мажмуасини аниқлаш тўғрисида сўнги замонавий маълумотлар ёритилган [Гадаев А.Г., Қурбанов А.К., Тўрақулов Р.И. (2019), Камилова У.К., Икрамова Ф.А., Хусанов Р.А. (2021), Юлдашев С. Ж. ва бошқалар (2019)], аммо гуморал омиллар - матрикс металлопротеиназаларнинг ролини, МИ ўтказган 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш ривожланишида уларнинг генлари полиморфизмининг хусусиятларини илмий асослаш бўйича илмий тадқиқотлар ўтказилмаган.

Юқоридагиларни инобатга олиб, миокард инфаркти ўтказган 2- тур қандли диабетли беморларда касалликлар кечишини башоратлашда гуморал ва молекуляр-генетик омилларни янги тамойилларини асослаб бериш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг №011100158 «Ички касалликларни ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг янги йўллари» излаш. Профилактиканинг рационал йўллари» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқод мақсади** 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёни ривожланиши ва башоратлашда матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 ролини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

2- тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморлар қон плазмасида матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 кўрсаткичларини баҳолаш;

2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёни ривожланишида матрикс металлопротеиназа-9 (rs17576) ва матрикс металлопротеиназа-2 (rs243865) ген полиморфизмлари хусусиятларини ўрганиш;

генетик маркерлар бўлган матрикс металлопротеиназа-9 (rs17576) ва матрикс металлопротеиназа-2 (rs243865) ген полиморфизмлари ва касалликнинг клиник кечиши ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш;

қандли диабет негизида миокард инфаркти ривожланиш хавфи даражаси юқори бўлган ва салбий башоратли бўлган беморларни аниқлаш учун башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида шифохона шароитида даволанган 116 нафар миокард инфаркти ўтказган беморлар жалб қилинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник, лаборатор-функционал, молекуляр-генетик ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи марта 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнининг ўзига хос хусусиятлари ва унинг матрикс металлопротеиназалар даражаси билан боғлиқлиги аниқланган;

биринчи марта ўзбек миллатига мансуб 2- тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморларда матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми ва матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизмининг тарқалиши ва иштирок этиш даражаси ўрганилган;

биринчи марта 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнининг ривожланишида ММП 2 генининг rs243865 ва ММП 9 генининг rs17576 молекуляр генетик детерминантларининг хусусиятлари аниқланган;

2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишнинг клиник, гуморал, тасвирий ва генетик предикторларининг хусусиятлари очиб берилган;

2- тур қандли диабет негизида миокард инфаркти кечиши салбий оқибати хавфини баҳолаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган бўлиб, унга кўра салбий оқибат хавфи 2- тур қандли диабет бор беморларда 62,2%, диабет йўқ беморларда - 2,8% ни ташкил қилади.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш ривожланишининг клиник, гемодинамик, тасвирий, иммунофермент ва генетик мезонлари ишлаб чиқилган;

2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишни клиник-гуморал омиллар ва генетик детерминантларни ҳисобга олган ҳолда диагностика алгоритмлари ва прогнозлашнинг математик модели яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилганларнинг сони етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, 2- тур қандли диабетли миокард инфаркти билан оғриган беморларда юрак ремоделланишининг турли хил шакллари, чап қоринча систолик ва диастолик дисфункцияси ривожланишининг клиник, патогенетик ҳамда генетик жиҳатларини таҳлил қилинганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнининг клиник-функционал ўзига хослигини ўрганиш, касалликнинг кечишида клиник-гуморал ва генетик предикторларни эрта аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти замонавий диагностик текширувларга асосланганлиги, диастолик дисфункция билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилигини клиник кечиш, визуализация, нейрогуморал, генетик мезонларига таяниб эрта ташхислаш алгоритмлари ишлаб чиқилганлиги, 2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишни клиник-гуморал омиллар ва генетик детерминантларни ҳисобга олган ҳолда диагностика алгоритмлари ва прогнозлашнинг математик модели ишлаб чиқилганлиги, беморларни касаллик ривожланиши сабабидан келиб чиққан ҳолда касалликнинг профилактик самарадорлигини оширувчи, иқтисодий харажатларни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш алгоритмлари ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тошкент тиббиёт академиясининг Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2023 йил 14 декабрдаги 12/052 сон хулосасига кўра:

2- тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморларда матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми ва матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизмининг тарқалиши аниқлаш миокард инфарктидан кейинги ремоделланишни асоратли кечиш ҳавфини башоратлаш имконини берган.

2-тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморларда матрикс металлопротеиназа-9 генининг (rs17576) полиморфизмини ўрганиш миокард инфарктидан кейинги ремоделланишни асоратли ривожланиш ҳавфини башоратлаш, эрта босқичларида ташхислаш ва урларнинг умр давомийлигини узайтириш, касалликнинг кейинги босқичига ўтиши натижасида келиб чиқадиган ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

матрикс металлопротеиназа-9 (rs17576) ва матрикс металлопротеиназа-2 (rs243865) генлари мутацион типларини биргаликда келиши ва металлопротеиназалар фаоллигини ўзгартириши миокард инфарктидан кейинги ремоделланишни асоратли кечиш ривожланиш ҳавфини башоратлаш, эрта босқичларида ташхислаш ва беморларнинг умр давомийлигини узайтириш, касалликнинг кейинги босқичига ўтиши натижасида келиб чиқадиган ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

2-тур қандли диабет негизида миокард инфаркти ўтказган беморларда салбий оқибати ҳавфини баҳолаш учун балл тизими ва компьютер дастуридан фойдаланиш асоратлар ривожланиш ҳавфини башоратлаш, эрта босқичларида ташхислаш ва уларни умр давомийлигини узайтириш, касалликнинг кейинги босқичига ўтиши натижасида келиб чиқадиган ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бераган ва кўшимча сарф харажатларни камайтирган.

“2-тур қандли диабетли беморларда миокард инфарктидан кейинги ремоделлашув жараёнларини ривожланишида матрикс металлопротеиназаларнинг роли” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2024-йил 25-мартдаги 09-14969-сонли хати юборилган.

**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 20 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 4 таси Республика ва 1 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 5 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг «**Инфарктдан кейинги юрак ремоделланиши патогенетик механизмига замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида чап қоринча миокардининг инфарктдан кейинги ремоделланиши хусусиятларини, миокард фиброзининг ривожланишида матрикс металлопротеиназаларнинг роли таҳлил қилинган. Илмий ишда келтирилган барча адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, тизимлаштирилган ва ўрганилган. Қўшимча ечимларни талаб қиладиган долзарб муаммолар кўриб чиқилган. Адабиётларни таҳлил қилиш натижасида ушбу масала бўйича ҳал қилинмаган муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Текширувга 116 нафар Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасида стационар ва амбулатор шароитда даволанган миокард инфарктли эркак беморлар киритилган. Бу беморлар 2 гуруҳга ажратилган. Биринчи гуруҳни МИ ўтказганига 6 ойдан 3 йилгача бўлган ҚД 2 типли беморлар (45 нафар бемор), иккинчи гуруҳни эса МИ ўтказган қандли диабет йўқ беморлар (71 нафар бемор) ташкил қилган. Бу беморларнинг ўртача ёши 1-гуруҳда  $59,45 \pm 1,36$  ва 2-гуруҳда  $61,89 \pm 1,22$  ёш, иккала гуруҳдаги беморларнинг ёш чегараси бир хил. ҚД 2-тур ташҳиси Европа эндокринология жамияти мезонлари асосидаги анамнестик, клиник ва лаборатория тадқиқотлари асосида қўйилган. ҚД босқичи гликозириланган гемоглобин даражасига қараб аниқланган. ИККС ташҳиси Россия кардиологлар жамиятининг тавсияларига мувофиқ анамнестик, клиник, асбобий ва биокимёвий тадқиқотлар асосида амалга оширилди. Истисно мезонлари кўйидагилардан иборат бўлди: жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар мавжудлиги, сурункали ўпка обструктив касаллиги, мураккаб аритмиялар, анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

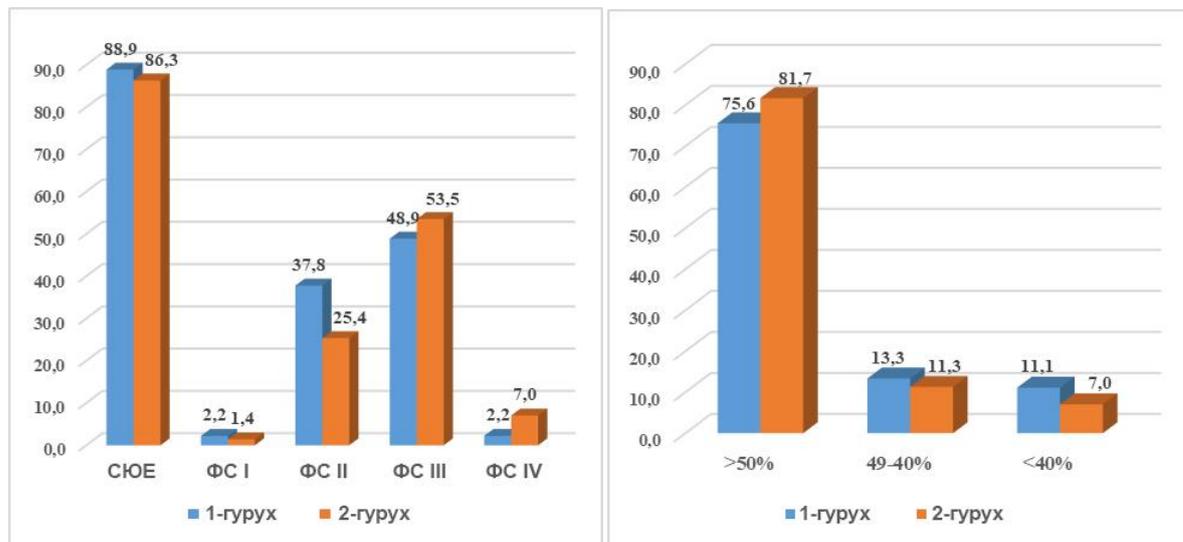
Барча беморларда комплекс клиник текширувлар ўтказилди, олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), беморлар клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи (КХБШ), юрак систолик ва диастолик функцияси эхокардиография (ЭхоКГ) усули билан «PHILIPS Affiniti 30» (Голландия) аппаратида 3,25МГц датчиклардан фойдаланган ҳолда (ASE тавсиялари асосида (2016)) стандарт эхокардиографик позицияларда ёрдамида текширилди. Қон зардобиди ММП 2 ва ММП 9 ни аниқлаш «ELISA» (Германия) реагентлари ёрдамида «Humareader HS» (HUMAN, Германия) иммунофермент анализаторида амалга оширилди. Назорат гуруҳини 35 та соғлом кишилар ташкил этди. Молекуляр – генетик текшириш орқали матрикс металлопротеиназа -2 гени rs243865 полиморфизми, матрикс металлопротеиназа -9 гени rs17576 полиморфизмининг полимер занжир реакцияси (ПЗР) усули билан Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази молекуляр-генетика лабараториясида

профессор Бобоев К.Т. рахбарлигида ўрганилди. Статистик маълумотларни қайта ишлаш учун STATISTICA-13,3 дастури ёрдамида ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланган ҳолда, Microsoft Office Excel – 2020 дастурий тўплами ишлатилди.

**Диссертациянинг «2- тур қандли диабет билан оғриган беморларда ИККС кечишининг хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда 2- тур қандли диабет билан боғлиқ ривожланиш хусусиятлари таҳлилини ўз ичига олади. Ассосий хавф омиллари гиподинамия (мос равишда ҚД+МИ ва МИ гуруҳларида 73,3 ва 77,5%), дислипидемия (71,1 ва 71,8%), наслий омил (66,7 ва 59,2 %) эканлиги маълум бўлди. Текширувга олинган беморларнинг қарийб ярмида стресс омиллари тенг равишда аниқланди, ҚД 2 + МИ ва МИ бўлган текширилган беморларнинг мос равишда 35,6 ва 46,5 фоизида семизлик хавф омили сифатида қайд этилди. Биринчи гуруҳдаги беморларда енгил даражадаги 2-тур қандли диабет 4,4%, ўртача - 82,2% ва оғир даражаси - 13,3% ҳолатда аниқланган. Ортиқча тана вазни, семизлик биринчи, иккинчи ва учинчи даражалари мос равишда 64,4; 17,8; 11,1 ва 6,7% беморларда кузатилди, ТВИ  $30,08 \pm 0,79$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил қилди. МИ гуруҳида эса семизлик биринчи, иккинчи ва учинчи даражалари мос равишда 27,2; 7,0 ва 5,6% беморларда кузатилди, ТВИ  $29,81 \pm 0,48$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил қилди. Келтирилган маълумотлар кўрсатадики 1-гуруҳ беморларда семизликнинг турли даражалари ва ТВИ сезиларли равишда ошган бўлиб, бизнинг фикримизча бу юрак қон томир касалликлари юқори ривожланиш хавфи сифатида баҳоланади. 1-гуруҳдаги 93,3% беморларда гипертония касаллиги аниқланди: артериал гипертензия 1-даражаси 53,3% беморда, 2-даражаси – 24,4% ва учинчи даражаси – 15,6% беморларда кузатилди. 2-гуруҳда эса 94,4% беморларда гипертония касаллиги аниқланди: артериал гипертензия 1-даражаси 54,9% беморда, 2-даражаси – 29,6% ва учинчи даражаси – 9,9% беморларда кузатилди.

Текширилаётган гуруҳлардаги беморларнинг функционал параметрларини таҳлил қилиш амалий соғлом кишилар кўрсаткичларига солиштирганда нафас олиш ва пульснинг биров ошганлиги, САБ ва ДАБ даражасининг нисбатан ошишини кўрсатди. Шу билан бирга, биринчи гуруҳдаги беморларда юқоридаги кўрсаткичларининг иккинчи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан биров ўсиши аниқланди. ОДЮС кўрсаткичини таҳлил қилиш 1-гуруҳдаги беморларда қандли диабетсиз МИ билан оғриган беморларга нисбатан юқори қийматларни (18,3%,  $P > 0,05$ ) кўрсатди. Беморларнинг биринчи гуруҳидаги КХБШ қийматлари иккинчи гуруҳга қараганда бир оз пастроқ натижаларни кўрсатди, аммо бу статистик жиҳатдан аҳамиятсиз даражада. Бу кўрсаткичлар асосан қандли диабетни оғир кечиши кузатилган беморларга хос. Биздаги маълумотлар ўрганилаётган гуруҳлардаги беморларда аритмия ривожланиш частотаси ҳолатларини акс эттиради. Ҳар хил даражада ривожланган СЮЕ клиник кўринишлари биринчи ва иккинчи гуруҳдаги текширилган беморларнинг

88,9 ва 86,3 % ида аниқланган (1а расм). Биринчи ва иккинчи гуруҳдаги беморларда мос равишда ФС I 2,2 ва 1,4%), ФС II – 37,8 ва 25,3%, ФС III – 48,9 ва 53,5% ҳамда ФС IV – 2,2 ва 7,0% ҳолатларда учради.



**1-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги ва унинг функционал синфлари учраш частотаси (а); текширилган беморларда отиш фракциясининг сезиларли даражада пасайиши (б).**

1-гуруҳдаги беморларда ОФ кўрсаткичи  $55,24 \pm 1,55$  ни ташкил этди, ОФ 50% дан юқори 75,6% ҳолатда, 13,3% да 49 дан 40% гача ва 11,1% беморларда 40% дан кам. 2-гуруҳдаги беморларда эса ОФ кўрсаткичи  $56,19 \pm 1,24$  ни ташкил этди, ОФ 50% дан юқори 81,7% ҳолатда, 11,3% да 49 дан 40% гача ва 40% дан кам ҳолатлар 7,0% беморларда кузатилди (1б-расм). Бу ЧҚ ремоделланишининг (ЧҚР) 2 ва айниқса 3 типларининг юқори частотаси билан тасдиқланади. Шундай қилиб, 1-гуруҳдаги беморларда ЧҚР нинг 1, 2 ва 3-типлари 15,6, 40 ва 44,4% да аниқланган, 2-гуруҳдаги беморлар текширилганда бу кўрсаткичлар мос равишда - 29,6, 38,0 ва 32,4%да аниқланди. 1 ва 2-гуруҳлардаги беморларда 1 тип чап қоринча диастолик дисфункцияси текширилганларнинг 13,3 ва 15,4%, 2 тип ЧҚ ДД - 42,2 ва 43,7%, 3 тип - 44,4 ва 40,8% да аниқланган. Юракни ремоделланиш жараёнларини ўрганишда ЧҚР нинг қуйидаги турлари аниқланди: концентрик ремоделланиш 29,3% ҳолатда, ЧҚ концентрик гипертрофияси 38,8% да ва эксцентрик ремоделланиш 31,9% беморда кузатилди. Текширилаётган беморларда ЧҚ диастолик дисфункцияси турларини тақсимлаш таҳлили шуни кўрсатдики, беморларнинг 43,9% релаксациянинг бузилиши, 30,2% псевдонормал, 25,9% беморларда рестриктив типни аниқланган. Шу билан бирга, ЧҚ систолик функцияси пасайган беморларда ЧҚ диастолик функциясида жиддий бузилишлар кўпроқ учрайди. Миокард инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнлари миокарддаги фиброз жараёнлар билан боғлиқ бўлиб, унинг шаклланишида матрикс металлопротеиназаларнинг роли катта аҳамиятга эга. Ўтказилган текширувлар кўрсатдики миокард инфаркти ўтказган 2- тур қандли

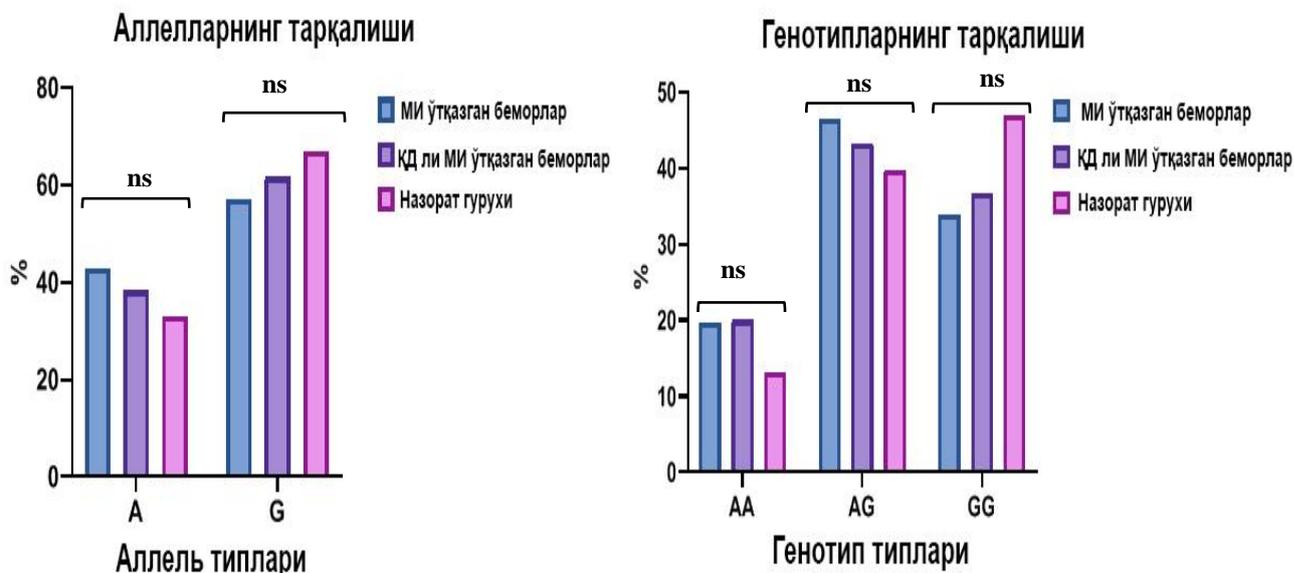
диабетли беморларда матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 даражалари  $15,1 \pm 0,54$  ва  $17,7 \pm 0,63$  нг/мл ни ташкил этди. Улар юракнинг систолик дисфункцияси билан ассоцирланган: ОФ 50% дан юқори бўлган беморларда матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 даражаси  $10,9 \pm 0,56$  ва  $12,7 \pm 0,72$  нг/мл ни, ОФ 40-49% -  $12,3 \pm 0,95$  ва  $15,2 \pm 1,79$  нг/мл, ОФ <40% ҳолатларда эса бу кўрсаткичлар  $15,7 \pm 1,48$  ва  $17,4 \pm 1,79$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) ни ташкил қилди. матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 билан ЧҚ ОФ ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди (мос равишда  $r = -0,63$ ;  $r = -0,70$ ).

Амалий тиббиётда профилактик ва даволаш чора-тадбирларини танлашда беморнинг хавф табақаланишини эрта диагностикаси муҳим аҳамиятга эга. Шу муносабат билан биз касалликнинг оғирлик даражасини ва салбий кечишини прогнозлаш учун диагностика жадвалига киритилган индивидуал белгилар тўпламини ифодаловчи прогностик моделни ишлаб чиқдик. Ушбу вазифани ҳал қилиш учун биз кенг қўлланиладиган клиник, анамнестик, функционал ва биокимёвий кўрсаткичлардан фойдаландик, улар балл билан баҳоланади. Бу кўрсаткичлар минимал 16 баллни, максимал – 41 баллни ташкил қилади. Унинг асосида дастур ишлаб чиқилди - беморларнинг индивидуал хавф табақаланишини баҳолаш ва касалликнинг кечишини прогнозлаш учун калькулятор. Компьютер дастурига кўра, ижобий прогноз 16 дан 32 баллгача, салбий прогноз - 33 дан 41 баллгачани ташкил этади. 2-гуруҳдаги касаллик оқибати прогнозини баҳолашда ушбу дастур самарадорлигининг қиёсий таҳлили ўртача прогноз кўрсаткичи  $28,41 \pm 0,41$  баллни ташкил этди, 12,8% салбий прогноз, 87,2% ҳолларда ижобий прогноз аниқланди. 1-гуруҳдаги беморларда эса ўртача прогноз кўрсаткичи  $22,58 \pm 0,68$  баллни ташкил этди, 62,2% салбий прогноз, 37,8% ҳолларда ижобий прогноз аниқланди. Шундай қилиб, биз ишлаб чиққан компьютер дастури ўрганилаётган гуруҳларда МИ нинг оқибатларини тахмин қилиш имконини беради. Бу коморбид касалликлари бор беморларни даволашни индивидуаллаштириш ва уларни олиб бориш тактикасини ишлаб чиқиш имконини беради.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Матрикс металлопротеиназа-9 гени (rs17576) ва матрикс металлопротеиназа-2 гени (rs243865) полиморфизмларининг миокард инфаркти ва инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнидаги аҳамияти**» деб номланган бўлиб, матрикс металлопротеиназа -9 гени (rs17576) ва матрикс металлопротеиназа -2 гени (rs243865) полиморфизмлари маълумотларини ўз ичига олади. Текширувлар 116 нафар миокард инфаркти ўтказган беморларда (асосий гуруҳ) ва 83 нафар амалий соғлом кишиларда (назорат гуруҳи) ўтказилган. Асосий гуруҳдаги беморлар 2 тоифага бўлинди: биринчи гуруҳга қандли диабетни бўлмаган миокард инфаркти ўтказган беморлар кирган бўлса, иккинчи гуруҳга 2-тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморлар киритилди.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, асосий гуруҳда ёввойи турдаги А аллелининг улуши 42,2% ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига

нисбатан 1,28 баравар юқори (33%) (2-расм). МИ ўтказган беморларда G аллелининг улуши (57,7%) назорат гуруҳидагига нисбатан пастроқ (67,0%). МИ ўтказган асосий гуруҳдаги беморларни қайта гуруҳлашда биринчи кичик гуруҳда ёввойи турдаги ва кичик аллелларнинг нисбати 42,9 ва 57,1% ни, иккинчи кичик гуруҳда бу кўрсаткичлар мос равишда 38,3 ва 61,7% ни ташкил этди.



**2-расм. Матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизми аллеллари ва генотипларини биринчи (миокард инфаркти ўтказган беморлар), иккинчи (қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморлар) ва назорат гуруҳларида тақсимланиши.**

*Изоҳ: ns -  $p > 0,05$ .*

Назорат гуруҳидаги матрикс металлопротеиназа -9 генининг rs17576 генотипларини тақсимлаш таҳлини шуни кўрсатдики, AA, A/G ва GG генотиплари 13,2; 39,8 ва 47,0% ҳолатларда аниқланди (2-расм). Шу билан бирга асосий гуруҳдаги худди шу генотипларни учраш частотаси 19,8; 44,8 ва 35,3% ҳолатларда аниқланди. Худди шундай AA, AG и GG генотипларининг фоизлари биринчи гуруҳчада 19,6; 46,4 ва 33,9% ни, иккинчи гуруҳчада эса мос равишда - 20,0; 43,3 ва 36,7% ни ташкил этди. Полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши иккала кичик гуруҳда ўхшаш бўлганлиги сабабли ( $p > 0,05$ ), кейинги таҳлиллар асосий гуруҳлар сифатида иккала кичик гуруҳда биргаликда ўтказилди.

Миокард инфаркти ўтказган беморларда матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизмининг патогенетик аҳамиятини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, OR G кичик аллел ташувчиларда касалликнинг ривожланиш эҳтимоли 32% га камайди (OR=0,68, 95% CI: 0,447-1,03), яъни кичик аллел G юрак ишемик касаллиги асоратли ривожланишида ҳимоя таъсирига эга. Бошқа томондан, матрикс металлопротеиназа -9 rs17576 ген полиморфизмининг ёввойи аллели A миокард инфарктдан кейинги ремоделлашув жараёнларини асоратли кечиш хавфини ривожланиш эҳтимолини 47% га оширди (OR = 1,47; 95% CI: 0,975-2,23) ва миокард инфаркти ривожланиши учун муҳим хавф омили бўлиб чиқди.  $\chi^2$  MMP-9

генининг rs17576 полиморфизми аллелларининг тарқалиши ва МИ касаллиги ривожланиши ( $\chi^2 = 3,4$ ,  $p = 0,065$ ) ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим ижобий боғланишга яқин бўлсада,  $\chi^2$  индекси омил ва касаллик ўртасидаги тасодифий ўзгаришлардан, шунингдек матрикс металлопротеиназа -9 генининг ёввойи аллелидан юқори бўлган, бу полиморфизм rs17576 (A) миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли ривожланиши тенденциясини кўрсатади. Бу шуни кўрсатадики, бизнинг тадқиқотимиздаги матрикс металлопротеиназа -9 гени ўртасидаги заиф боғланиш сабаби ўрганилган беморларнинг нисбатан камлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизмини турли генотипларнинг касалликнинг ривожланишида патогенетик аҳамияти таҳлил қилинганда, A/A генотиби миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини ривожланиш эҳтимолини 62% га (OR=1,62, 95% CI 0,741-3,54) оширилганлигини кўрсатди. Худди шундай, гетерозиготали A/G генотиби касалликнинг ривожланиш эҳтимолини 23% га оширади (OR=1,23; 95% CI 0,695-2,18), гомозиготали G/G генотиби эса миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини ривожланиш эҳтимолини 38% га камайтиради (OR=0,62; 95% CI 0,347-1,10). Бу шуни англатадики, ёввойи гомозиготали A/A ва гетерозиготали A/G генотиплари миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли ривожланиш хавфини оширади, бошқа томондан, гомозигот G/G генотиби касалликнинг ривожланишига ҳимоя таъсирига эга, аммо тақдим этилган натижалар статистик жиҳатдан ишончсиз аҳамиятга эга ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ).

Тадқиқот давомида беморларнинг асосий гуруҳи ( $n=116$ ) ФС бўйича қайта гуруҳланган. ФС II гуруҳида ( $n=61$ ) G аллели касалликнинг ривожланиш хавфидан кучсиз ҳимоя қилади (OR = 0,79; 95% CI: 0,48 - 1,29), A аллели эса касалликнинг ривожланиш эҳтимолини кучсиз даражада оширади (OR = 1,26; 95% CI: 0,77 – 2,06) ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). Шунингдек матрикс металлопротеиназа -9 генининг rs17576 полиморфизми генотипларининг A/A ва A/G генотиплари МИдан кейинги асоратлари юзага келишидаги аҳамиятини таҳлил қилганда II ФС ривожланиш даражасини 44% (OR = 1,44; 95% CI: 0,580 – 3,58) ва 5% (OR = 1,05; 95% CI: 0,537 – 2,06) га оширди, мос равишда G/G генотиби II ФС билан асоратланиш эҳтимолини 22% га камайтирди (OR = 0,78; 95% CI: 0,402 – 1,53) ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). МИдан кейинги III ФС билан асоратланган беморларда ( $n=55$ ) ёввойи аллел - A ва ушбу даражадаги МИ асоратларининг пайдо бўлиши ўртасида статистик жиҳатдан муҳим ижобий боғлиқлик аниқланди. Унга кўра, имкониятлар кўрсаткичи нуқтаи назаридан қараганда минор аллель (G) ҳимоя ҳисобланади, бу турдаги асоратлар келиб чиқишини 43% га пасайтиради (OR=0,57, 95% CI 0,349-0,94), ёввойи аллель (A) эса касаллик келиб чиқиш эҳтимолини 1,74 мартага ошириб (OR=1,74, 95% CI 1,064-2,86) касалликни келтириб чиқарувчи таъсир қилди ва бу қийматлар статистик аҳамиятга эга бўлиб чиқди ( $\chi^2=4,89$ ,  $p=0,027$ ). Генотипларнинг миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли таъсирига кўра, A/A ва A/G генотиплари миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш

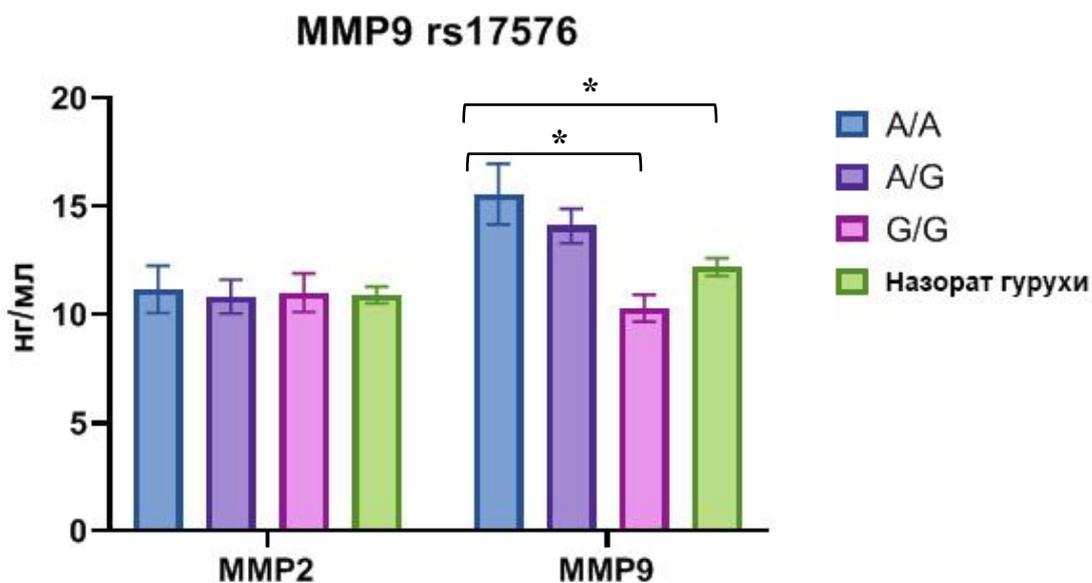
жараёнларини асоратли кечиш хавфини 1,83 (95% CI 0,742-4,50) ва 1,46 марта (95% CI 0,735-2,91) оширди ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). Ёввойи гомозиготали G/G генотиби ФС III асорати ривожланишида химоя ролини ўйнайди, касаллик ривожланиш эҳтимолини 54% га камайтирди (OR=0,46, 95% CI 0,224-0,95) ( $\chi^2 = 4,42$ ,  $p = 0,036$ ).

МИ билан оғриган беморларда ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,044$ ) MMR-9 генининг rs17576 полиморфизмининг A- аллели ва ЧҚ ОФ индекси 40-49% бўлганлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли ижобий боғлиқлик аниқланди, шунингдек ЧҚ ОФ индекси <40% бўлганлар билан ҳам. Унга кўра, A аллелини ташувчиларда МИ натижасида ЧҚ ОФнинг 40-49% гача камайиши эҳтимоли 1,70 марта ортади (95% CI 0,961-3,01,  $\chi^2 = 4,13$ ,  $p = 0,044$ ) ва A/A генотипини ташувчиларда ушбу турдаги асоратларнинг юзага келиш эҳтимоли статистик жиҳатдан 2,62 баравар ортиши аниқланди (95% CI 0,993-6,90,  $\chi^2 = 3,95$ ,  $p = 0,047$ ). Худди шундай, A аллелини ташувчиларда МИ натижасида ЧҚ ОФ <40% нинг пасайиши эҳтимоли 2,16 марта ортади (95% CI 1,17-3,97,  $\chi^2 = 6,31$ ,  $p = 0,013$ ). G/G генотиби ташувчиларда ушбу турдаги асоратларнинг юзага келиш эҳтимоли статистик жиҳатдан 4,34 мартага камаяди (95% CI 0,082-0,67,  $\chi^2 = 13,4$ ,  $p = 0,001$ ). Бу шундан далолат берадики rs17576 полиморфизми ва ЧҚ ОФнинг нисбатан сезиларли пасайиши ўртасидаги боғланиш юқори мойилликка эга, бу эса миокард инфарктдан кейинги ремоделланишни асоратли кечиш хавфини келтириб чиқаради.

МИ ўтказган беморларни инфарктдан кейинги ремоделланиши турига ва матрикс металлопротеиназа -9 генининг rs17576 бошланғич полиморфизмларига қараб асосий гуруҳга қайта гуруҳланганда ёввойи турдаги аллел (A) ва гомозиготали A/A генотиби ўртасида биринчи турдаги ремоделланиш ривожланиши билан статистик жиҳатдан муҳим ижобий боғлиқлик аниқланди (мос равишда  $\chi^2 = 6,38$ ,  $p = 0,01$  2 ва  $\chi^2 = 4,01$ ,  $p = 0,046$ ). Бу шуни кўрсатадики, ёввойи типдаги аллел ва гомозиготали A/A генотиби биринчи турдаги инфарктдан кейинги ремоделланиш эҳтимолини оширади (мос равишда  $\chi^2 > 3,84$ ,  $p < 0,05$ ; OR=2,02, 95% CI 1,165-3,49 ва OR=2,57, 95% CI 1,002-6,60), кичик аллел G ва G/G гомозиготали генотиби эса бу эҳтимолни камайтиради ( $\chi^2 > 3,84$ ,  $p < 0,05$ ; OR=0,49, 95% CI 0,286-0,85 ва OR=0,44, 95% CI 0,195-1,00).

Ҳар хил турдаги юрак чап қоринчаси диастолик дисфункцияси бўлган беморларда ва назорат гуруҳида матрикс металлопротеиназа 9 генининг rs17576 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимланиши статистик аҳамиятга эга эмас ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ).

Шунингдек, асосий гуруҳдаги текширувлардаги беморлар матрикс металлопротеиназа -9 генининг rs17576 гполиформизмини турлича генотиплари (A/A, A/G и G/G) ва қон зардобидаги матрикс металлопротеиназа -9 ва матрикс металлопротеиназа -2 концентрацияси миқдorigа кўра қайта гуруҳланган (3-расм).



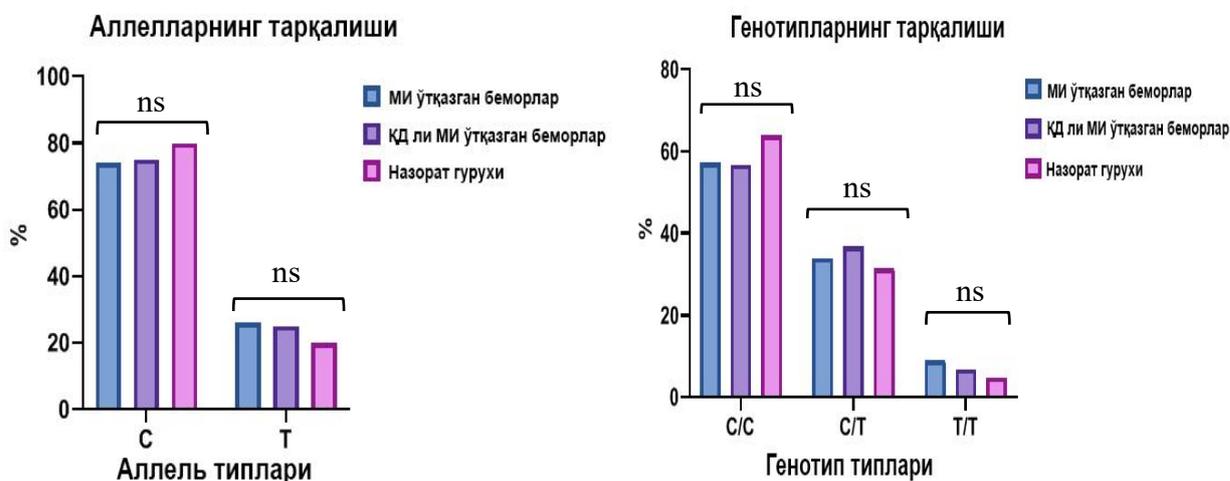
**3-расм. Матрикс металлопротеиназа-9 генининг rs17576 полиморфизмининг турли генотиплари бўлган беморларда плазмадаги матрикс металлопротеиназа -2 ва матрикс металлопротеиназа -9 концентрацияси.**

(\* - статистик аҳамиятли - 0,05)

Олинган натижаларимизга кўра матрикс металлопротеиназа -9 генининг rs17576 полиморфизми матрикс металлопротеиназа -2 концентрациясига таъсир қилмайди. Турли генотипли беморларда матрикс металлопротеиназа-2 даражасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ( $p > 0,05$ ). Аксинча, A/A ёки A/G генотипли беморларда G/G генотипига эга беморларга нисбатан матрикс металлопротеиназа-9 концентрациясининг ортиши кузатилади. Бу ўсиш мос равишда 1,51 марта ( $p < 0,05$ ) ва 1,37 бараварни ( $p < 0,05$ ) ташкил қилади. Шунини таъкидлаш керакки, A/A гомозиготали генотиплар ва A/G гетерозиготали генотиплари ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас ( $p > 0,05$ ).

Матрикс металлопротеиназа-2 гени C1306T (rs243865) полиморфизмининг миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини аҳамиятини аниқлаш учун молекуляр генетик таҳлил натижалари шунини кўрсатдики, асосий ва назорат гуруҳларида ёввойи турдаги аллел - C улуши мос равишда 74,5 ва 79,5%. Асосий гуруҳда минор T-аллелининг улуши назорат гуруҳига қараганда юқори (мос равишда 25,4 ва 20,5%). Бундан ташқари, беморларнинг асосий гуруҳи МИ нинг ҚД билан боғланишига кўра қайта гуруҳланганда (биринчи гуруҳ - ҚД йўқ МИ, иккинчи гуруҳ - ҚД + МИ), биринчи гуруҳда ёввойи тип ва минор аллелларнинг тақсимланиши 74,1 ва 25,9% ни ташкил этган бўлса, иккинчи гуруҳда бу натижалар 75,0 ва 25,0% ни ташкил этди (4-расм). Генотипларнинг тақсимланишига кўра, асосий гуруҳдаги беморларда 56,9 % гомозиготали ёввойи типдаги C/C генотипи, 35,3 % гетерозиготали C/T генотипи ва 7,8 % гомозиготали T/T генотипи кузатилди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткичлар мос равишда 63,9; 31,3 ва 4,8% ни ташкил қилди. Генотипларнинг кичик гуруҳлар бўйича тақсимланишига келсак, биринчи

кичик гуруҳда бу натижалар мос равишда 57,1; 33,9 ва 9,0%, иккинчи кичик гуруҳда эса бу кўрсаткичлар 56,7; 36,7 ва 6,7%ни ташкил этди (4-расм). Полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши иккала кичик гуруҳда ўхшаш бўлганлиги сабабли ( $p>0,05$ ), кейинги таҳлиллар асосий гуруҳлар сифатида иккала кичик гуруҳда биргаликда ўтказилди.



**4-расм. Матрикс металлопротеиназа -2 генининг rs243865 полиморфизми аллеллари ва генотипларини биринчи (миокард инфаркти ўтказган), иккинчи (қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган) ва назорат гуруҳларида тақсимланиши.**

*Изоҳ: ns -  $p>0,05$ .*

OR натижасига кўра, минор Т аллелининг ташувчилари касалликнинг ривожланиш эҳтимолини 32% га оширган бўлса ( $OR=1,32$ , 95% CI: 0,820-2,138), ёввойи турдаги А аллелининг ташувчилари эса МИ ривожланиш эҳтимолини 25% га камайтирган ( $OR=0,75$ ; 95% CI: 0,468-1,219). Миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли кечиш хавфини ривожланишида турли генотипларнинг патогенетик аҳамиятини ўрганиш учун матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми таҳлил қилинганда, ёввойи типдаги C/C генотиби миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли кечиш хавфи эҳтимолини 26% га камайтирганлиги аниқланди ( $OR=0,74$ , 95% CI: 0,419-1,334). Бошқа томондан, гетерозиготали C/T ва гомозиготали T/T генотиплари касалликнинг ривожланиш эҳтимолини 20% га оширади ( $OR=1,20$ ; 95% CI: 0,658-2,184) ва 66% ( $OR=1,66$ ; 95% CI: 0,494–5,589). Бу шуни англатадики, гомозиготали T/T ва гетерозиготали C/T генотиплари миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнларини асоратли кечиш хавфини оширади, бошқа томондан, гомозиготали C/C генотиби касалликнинг ривожланишига ҳимоя таъсирига эга, аммо тақдим этилган натижалар тасдиқланмаган ( $\chi^2<3,84$ ,  $p>0,05$ ).

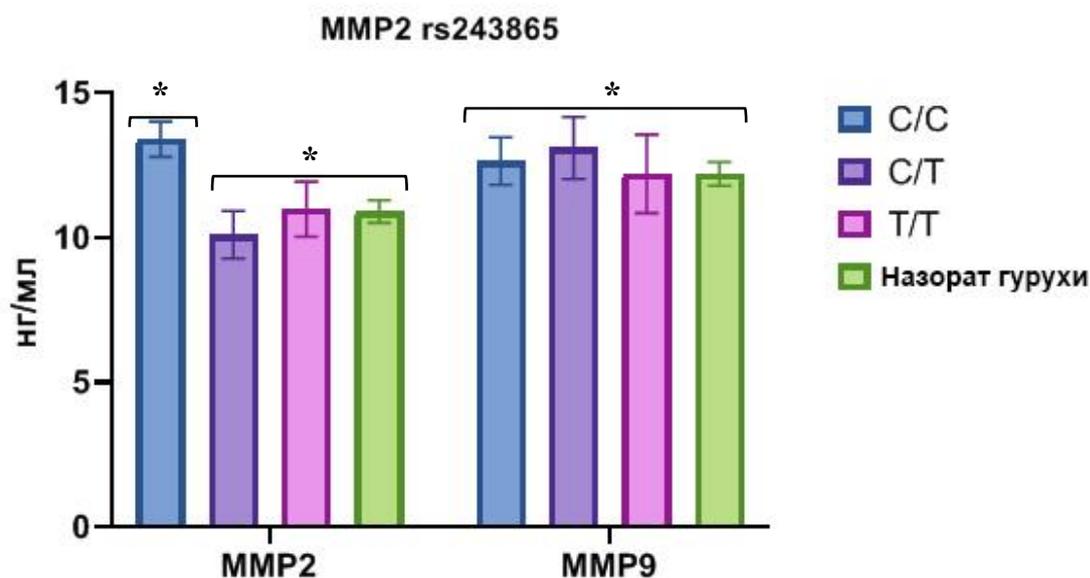
Имкониятлар нуқтаи назаридан ёввойи типдаги аллел ташувчилари II ФС нинг ривожланиш эҳтимоли заиф ҳимояланган ( $OR = 0,98$ ; 95% CI: 0,548 - 1,748), минор аллел - Т эса касалликнинг ривожланиш эҳтимолини бироз оширади ( $OR = 1,02$ ; 95% CI: 0,572–1,824;  $\chi^2<3,84$ ,  $p>0,05$ ). Минор аллель –

Т III ФС ривожланиш хавфини 69% га оширади (OR=1,69, 95% CI 0,975-2,94), ёввойи аллель - С эса касаллик ривожланиш эҳтимолини 41% га камайтиради (OR=0,59, 95% CI 0,340-1,03). Гомозиготали С/С генотипини ёввойи типини III ФС ривожланиш хавфини 43%га пасайтиради (OR=0,57, 95% CI 0,284-1,13), шу билан бирга, С/Т гетерозиготали ва Т/Т гомозиготали генотиплар III ФС асорати ривожланиш хавфини мос равишда 1,42 марта (OR = 1,42; 95% CI: 0,70–2,88) ва 2,37 мартага оширганлиги қайд қилинди (95% CI 0,637-8,82).

Статистик жиҳатдан аҳамиятли ижобий боғланиш фақат матрикс металлопротеиназа -2 rs243865 генининг минор Т аллели ва ЧҚ ОФ индекси <40% паст бўлган беморлар гуруҳида аниқланди ( $\chi^2 = 9,78$ ,  $p = 0,002$ ). Бунга кўра, Т аллелини ташувчиларда МИ натижасида ЧҚ ОФ <40% ривожланиш эҳтимоли 2,74 баравар юқори (95% CI 1,44-5,22,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), ёввойи аллел С да эса бу асорат 63,5% гача камаяди (95%CI 0,192-0,69,  $\chi^2=9,78$ ,  $p = 0,002$ ). С/С генотипи ЧҚ ОФ <40% ривожланиш эҳтимолини статистик жиҳатдан сезиларли даражада - 70% га камайтиради (95%CI 0,123-0,72,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), Т/Т генотипи эса бу асоратнинг юзага келиш эҳтимолини 4,11 мартага оширади (95%CI 1,02–16,55,  $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,035$ ).

Миокард инфаркти билан оғриган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнида матрикс металлопротеиназа -2 генининг rs243865 полиморфизмини ўрганиш аллел ва/ёки генотипларнинг тарқалишига кўра инфарктдан кейинги ремоделланишнинг турли турлари билан статистик жиҳатдан ишончли алоқа аниқланмади. Миокард инфаркти натижасида пайдо бўлган ЧҚ диастолик дисфункциясининг ҳар хил турлари ва матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ) ўртасида статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик аниқланмади, бу матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми инфарктдан кейинги диастолик дисфункциянинг ривожланишида аҳамиятли эмаслигини кўрсатади.

Бундан ташқари, тадқиқот давомида асосий гуруҳ ММП-2 генининг rs243865 полиморфизмининг (С/С, С/Т ва Т/Т) турли генотипларига эга бўлган беморларнинг генотиплари, шунингдек, матрикс металлопротеиназа -9 ва матрикс металлопротеиназа -2 ларнинг қон зардобидаги концентрацияси бўйича қайта гуруҳланди (5-расм). Матрикс металлопротеиназа -2 генининг rs243865 полиморфизми матрикс металлопротеиназа-9 концентрациясига сезиларли таъсир кўрсатмайди. Аксинча, ёввойи типдаги С/С генотипли беморларда матрикс металлопротеиназа-2 концентрацияси гомозиготали Т/Т генотипи, гетерозиготали С/Т генотипи ва назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан ишончли даражада юқорилигини кўрсатди ва мос равишда бу 1,22 баравар юқори ( $p < 0,05$ ), 1,33 марта ( $p < 0,05$ ) ва 1,23 марта ( $p < 0,05$ ). Бироқ, гомозиготали С/С ва гетерозиготали С/Т генотиплари ва назорат гуруҳидаги беморлар ўртасидаги ММП-2 концентрациясидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли эмас ( $p > 0,05$ ).



**5-расм. Матрикс металлопротеиназа -2 генининг rs243865 полиморфизмининг турли генотиплари бўлган беморларда плазмадаги матрикс металлопротеиназа -2 ва матрикс металлопротеиназа -9 концентрацияси.**  
 (\* - статистик аҳамиятли - 0,05)

Миокард инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнларини ривожланишини энг самарали предиктори иккала генда (матрикс металлопротеиназа-9 и матрикс металлопротеиназа-2) ҳам мутацион типдаги полиформизмнинг (rs17576 ва rs243865) мавжудлиги (AUC=0,62) бўлиб, касаликнинг ривожланиш хавфини 4,2 марта ошишига олиб келди (OR=4,2, 95% CI 1,835-9,53,  $p < 0,05$ ). Бироқ, прогностик самарадорлик омилларнинг ўзаро синергияси таъсирга нисбатан пастроқ бўлиб чиқди. Бу шунинг англатадики, иккала ўрганилган полиморфизм миокард инфарктдан кейинги ремоделланиш жараёнларини ривожланишига биргаликда таъсир қилади ва бу биргаликдаги таъсир натижасида касалликнинг ривожланиш хавфи статистик равишда ошади. Натижаларимиз миокард инфаркти хавфини баҳолашда генлараро ўзаро таъсирининг муҳимлигини таъкидлаб, маълум генетик комбинациялар касалликнинг ривожланиши ва прогнозида муҳимроқ рол ўйнашини кўрсатди.

## ХУЛОСАЛАР

1. 2-тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморлар қон зардобиди матрикс металлопротеиназа-2 ва матрикс металлопротеиназа-9 ларнинг миқдори қандли диабетсиз беморлардаги қийматлардан ишончли даражада юқори ва чап қоринча отиш фракцияси ҳажми камайиши билан ортади, бу эса матрикс металлопротеиназа миқдори ва чап қоринча отиш фракцияси ҳажми ўртасидаги ишончли тесқари корреляция (матрикс металлопротеиназа -2 –  $r = -0,63$ ;  $p < 0,01$ ; матрикс металлопротеиназа-9 –  $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ) мавжудлиги билан тасдиқланади).

2. Матрикс металлопротеиназа -9 гени rs17576 A>G полиморфизмининг миокард инфаркти билан боғланиши мойиллиги аниқланди, бунда кичик аллел - G химоя ролини ўйнайди, миокард инфаркти хавфини 32% га камайтиради (OR=0,68, 95% CI 0,447-1,03,  $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,065$ ), ёввойи типдаги аллел А эса МИ хавфини 1,47 марта оширади (OR=1,47, 95% CI 0,975-2,23,  $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,065$ ) ва миокард инфарктида матрикс металлопротеиназа-2 генининг rs243865 полиморфизми ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатади ( $\chi^2<3,85$ ,  $p>0,05$ ).

3. Матрикс металлопротеиназа -9 даги rs17576 A>G генининг ёввойи тур А аллели статистик жиҳатдан сезиларли даражада ( $\chi^2>3,84$ ,  $p<0,05$ ) инфарктдан кейинги асоратларни ривожланиш хавфини оширади (ЧҚ ОФ <40% гача 2,16 марта (OR=2,16, 95% CI 1,17-3,97), rs17576 полиморфизми ва МИ дан кейин II турдаги ремоделирланган (адаптив тип) ўртасида боғлиқлик ўрнатилди ( $\chi^2=6,37$ ,  $p=0,012$ ); Т аллели ва ФС III ўртасида кучли боғлиқлик аниқланди ( $\chi^2=3,53$ ,  $p=0,06$ ), кичик аллел -Т rs243865 полиморфизмининг ўртасида кучли мусбат боғлиқлик ва чап қоринча қон отиб бериш ҳажмининг 40% дан кўпроқ пасайиши (OR=2,74, 95% CI 1,44-5,22,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), ёввойи турдаги аллел еса бу асоратга қарши химоя ролини ўйнайди (OR=0,365, 95% CI 0,192-0,69,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ).

4. Гомозиготали ташувчи ёввойи типдаги C/C матрикс металлопротеиназа -2 (rs243865) генотида инфарктдан кейинги асоратлар (ЧҚ ОФ 40% дан ортиқ) эҳтимоли статистик жиҳатдан сезиларли даражада 70% га камаяди (OR=0,30, 95% CI 0,123-0,72,  $\chi^2=7,53$ ,  $p=0,007$ ), Т/Т генотида ташувчиларда эса бу асоратланиш хавфи 4,11 мартага ортади (OR=4,11, 95% CI 1,02-16,55,  $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,035$ ) ва инфарктдан кейинги ремоделланиш тури ( $\chi^2<3,85$ ,  $p>0,05$ ) ва ЧҚ диастолик дисфункцияси ( $\chi^2<3,84$ ,  $p>0,05$ ) ўртасидаги боғлиқлик аниқланмади.

5. Иккала аллелнинг мавжудлиги (матрикс металлопротеиназа-9да А rs17576 ва матрикс металлопротеиназа-2 даги Т rs243865) миокард инфаркти ривожланишига статистик жиҳатдан аҳамиятли синергик самара (OR=4,2; 95% CI 1,835-9,53; AUC=0,62;  $p<0,05$ ) ва миокард инфаркти хавфини ҳамда касалликнинг прогнозини баҳолашда генлараро таъсирларнинг аҳамиятини кўрсатади.

6. Натижани башорат қилиш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган бўлиб, унга кўра 16-32 балл – ижобий кечишни, 33 баллдан 41 баллгача – салбий оқибат деб баҳоланади. 2- тур қандли диабет мавжуд асоратли кечувчи МИ нинг ривожланиш хавфи 62,2% гача ортади, қандли диабетсиз МИ да эса 2,8%ни ташкил етиб, Т/Т генотида матрикс металлопротеиназа -2 (rs243865) ва матрикс металлопротеиназа-9 да rs17576 A>G генининг А аллели ташувчанлиги ўрганилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ХУСАНОВ РАВШАН АХРОРОВИЧ**

**РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ  
ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ - 2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2023.2.PhD/Tib1665.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Нуритдинов Нуриддин Ахрорходжаевич</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Ахмедов Холмурод Саъдуллаевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Муллабаева Гузаль Учкуновна</b> доктор медицинских наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентский педиатрический медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № \_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 года)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Л. Аляви**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире острый инфаркт миокарда (ОИМ) является основным последствием ишемической болезни сердца и считается единственной наиболее распространенной причиной смерти, на которую ежегодно приходится 1,8 миллиона смертей или 20% всех смертей. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после инфаркта миокарда (ИМ) составляет структурную основу ишемической сердечной недостаточности (СН) и состоит из сложных краткосрочных и долгосрочных изменений размера, формы, функции, клеточного состава ЛЖ. При этом наличие даже субклинических форм сердечной недостаточности при сахарном диабете 2го типа (СД2) ассоциируется с негативным прогнозом течения заболевания, приводя к значительному увеличению частоты госпитализаций и смертности. На ранних стадиях заболевания своевременное выявление ишемической сердечной недостаточности с применением наряду с традиционными функциональными методами высокочувствительных методов определения гуморальных нарушений и генетических предикторов развития заболевания до появления осложнений является актуальной задачей.

В мире ведутся ряд научных исследований, направленных на диагностику, раннее выявление и достижение высокой эффективности в подходах к тактике лечения больных, перенесших ИМ. В разработке подходов к ранней диагностике ИМ представляется важным изучить взаимосвязь генетических, клинико-гемодинамических, ремоделирования сердца, гуморальных параметров. Совершенствование критериев ранней диагностики процессов постинфарктного ремоделирования, прогнозирование прогрессирования и течения заболевания с учетом их является одной из актуальных задач на сегодняшний день.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются широкомасштабные меры направленные на снижение осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний путем улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>1</sup>. При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию ранней диагностики клинико-функциональных, генетических и лабораторных изменений при

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 07 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4295 от 19 апреля 2019 года «Национальная программа по улучшению обеспечения эндокринологической помощи населению республики на 2019-2021 годы об утверждении», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», № ПП-103 от 26 января 2022 года «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» 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.** Изучению патогенетических механизмов ССЗ посвящены ряд исследований [Czubryt M.P., Hale T.M. (2021); Frangogiannis N.G. (2015-2021); Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018); Tallquist M.D. (2011-2021)]. Оценка гуморальных факторов, являющихся важным фактором формирования, течения и прогноза постинфарктного ремоделирования у больных СД 2 типа, имеет важное значение при разработке лечебно-профилактических мероприятий [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. (2018), Mason T., Coelho-Filho O.R., Verma S. et al. (2021), Pan K.L., Hsu Y.C., Chang S.T., Chung C.M., Lin C.L. (2023), Tarquini R., Pala L., Brancati S. et al. (2018)]. Относительно недавно был установлен факт влияния матриксных металлопротеиназ (ММП) на течение ИМ, резкое повышение их концентрации в острый и отдаленный период наводят на мысль о важнейшей роли ММП в процессах ремоделирования миокарда. У пациентов с ХСН активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы высока, что увеличивает риск прогрессирования заболевания и развития неприятного прогноза [Бойцов С.А. (2022), 27; 153-159]. Когортные исследования, проведенные в ряде центров, показали, что основной причиной развития ХСН после перенесенного ИМ является неправильное ремоделирование миокарда, формирование патологического рубца, дилатация полостей сердца и, как следствие, снижение фракции выброса (ФВ), а также установлено влияние полиморфизма генов ММП в увеличении риска смерти и неблагоприятного прогноза [Барбараш О.Л.,

Воевода М.И., Галстян Г.Р. и др. (2019-2022), Ефремова Л. С., Васильева Л. В. (2021-2022), Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018). Однако мало исследований, посвященных изучению распространенности генов кандидатов, участвующих в формировании постинфарктного ремоделирования у больных с СД 2 типа, перенесших ИМ, их роли в течении заболевания и прогнозе.

В Узбекистане был проведен ряд научных исследований для диагностики ряда гуморальных факторов в развитии и патогенезе, а также определения роли их генетического полиморфизма в формировании ССЗ, включая следующие: оценили специфичность изменения полиморфизма генов-кандидатов в развитии заболевания [Аляви А.Л. Камилова У.К. (2019), Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Тўракулов Р.И. (2019), Камилова У.К., Икрамова Ф.А., Хусанов Р.А. (2021), Юлдашев С. Ж. и др. (2019)], но работ по научному обоснованию роли гуморальных факторов – матриксных металлопротеиназ, особенностей полиморфизма их генов в развитии постинфарктного ремоделирования у больных с СД 2 типа, перенесших ИМ не проводилось.

Учитывая изложенное, важно обосновать новые принципы гуморальных факторов в прогнозировании развития у больных с СД 2 типа, перенесших ИМ, усовершенствовать методы генетического тестирования в диагностике.

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

Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии №011100158 «Поиск новых путей диагностики и повышения эффективности лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные пути профилактики».

**Целью исследования является** оценить роль матриксных металлопротеиназ – MMP2 и MMP9 в развитии и прогнозе постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Задачи исследования:**

оценить уровень матриксных металлопротеиназ MMP 2 и MMP9 у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда;

изучить особенности полиморфизма генов MMP-9 (RS17576) и MMP-2 (RS243865) в развитии постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа;

оценить взаимосвязь между генетическими маркерами полиморфизма генов MMP-9 (RS17576) и MMP-2 (RS243865) и клиническим течением заболевания;

разработать прогностические критерии для выявления лиц с высоким уровнем риска развития и неблагоприятного прогноза при ИМ на фоне сахарного диабета.

**Объектом исследования** явились 116 больных, перенесших инфаркт миокарда, находившихся на стационарном лечении в клинике Ташкентской медицинской академии.

**Предметом исследования** были выбраны шкала оценки клинического состояния, результаты функциональных, биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

**Методы исследования.** При проведении исследований использовались методы клинического, лабораторно-функционального, молекулярно-генетического и статистического анализа.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены особенности постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа и их связь с уровнем металлопротеиназ;

впервые изучены распространения и степень участия полиморфизма rs 243865 гена ММП2 и rs 17576 гена ММП-9 у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда у лиц узбекской национальности;

впервые выявлены особенности молекулярно-генетических детерминант rs 243865 гена ММП2 и rs 17576 гена ММП-9 в развитии постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа;

определены клиничко-гуморальные, визуализационные и генетические предикторы особенностей постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа;

разработана компьютерная программа оценки риска неблагоприятного исхода инфаркта миокарда на фоне сахарного диабета 2 типа, согласно которой риск неблагоприятного исхода составляет 62,2%, без сахарного диабета – 2,8%.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

разработаны клинические, гемодинамические, визуализационные и иммуноферментные и генетические критерии развития постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа;

внедрены алгоритмы диагностики и математическая модель прогнозирования постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа с учетом клиничко-гуморальных факторов и генетических детерминант.

**Достоверность результатов исследования** заключается в теоретическом подходе и методах, применяемых в работе, методической правильности проведенных исследований, достаточном выборе материала, достаточного числа пациентов, применения необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, генетических современных методов и статистической обработки, анализе клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития различных типов ремоделирования сердца, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с зарубежными и местными исследованиями при интерпретации

данных, направленных на раннюю диагностику заболевания, подтвержденных в выводах и полученных результатах исследования.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается во внесении существенного вклада в изучение клинико-функциональных особенностей постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа, определении ранних клинико-гуморальных и генетических предикторов течения заболевания.

Практическая ценность работы определяется тем, что работа основана на современных диагностических методах, разработана ранняя диагностика и дифференциальная диагностика постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 -типа на основе критериев эхокардиографии сердца, исследования клинико-гуморальных и генетических показателей, являющихся перспективным направлением в кардиологии республики, позволяющая повысить эффективность профилактики заболевания, сократить экономические затраты и улучшить качество жизни больных. Разработанная компьютерная программа оценки риска неблагоприятного прогноза позволит проводить индивидуализированную терапию данной категории больных.

**Внедрение результатов исследования.** Согласно заключению координационного экспертного совета Ташкентской медицинской академии от 14- декабря 2023 года № 12/052:

Обнаружение полиморфизма rs243865 гена матрикс-металлопротеиназы-2 и распространенности полиморфизма rs17576 гена матрикс-металлопротеиназы-9 у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с диабетом 2 типа, позволило предсказать риск осложнений после ремоделирования инфаркта миокарда.

Изучение полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-9 (rs17576) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда, позволило после ремоделирования миокарда прогнозировать серьезный риск развития, диагностировать на ранних стадиях и увеличить продолжительность жизни пациентов, снизить показатели инвалидизации в результате прогрессирования до следующей стадии заболевания. болезни и улучшить качество жизни.

Прогнозирование риска развития осложненного ремоделирования после инфаркта миокарда, диагностика на ранних стадиях и изменение активности металлопротеиназ и совмещения мутационных типов генов матрикса металлопротеиназа-9 (rs17576) и матрикса металлопротеиназа-2 (rs243865) увеличение продолжительности жизни, снижение показателей инвалидности, вызванной переходом в следующую стадию заболевания, улучшение качества жизни

Использование балльной системы и компьютерной программы для оценки риска неблагоприятных исходов у больных, перенесших инфаркт миокарда на основе сахарного диабета 2 типа, позволило прогнозировать

риск развития осложнений, диагностировать их на ранних стадиях и продлевать продолжительность их жизни, снижать показатели инвалидности, вызванной переходом заболевания в более позднюю стадию, улучшать качество жизни, снижать накладные расходы.

В Министерство здравоохранения РУз направлено письмо Ташкентской медицинской академии № 09-14969 от 25 марта 2024 года на тему: «Роль матриксных металлопротеиназ в развитии постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2-типа» по внедрению научных новшеств в другие учреждения здравоохранения.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 в Республике и 1 в международных научных журналах, получен патент на компьютерную программу оценки риска неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 112 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы.

## **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 **«Современный взгляд на патогенетические механизмы постинфарктного ремоделирования сердца (обзор литературных данных)»**, анализируются особенности постинфарктное ремоделирования миокарда левого желудочка, роль матриксных металлопротеиназ в развитии миокардиального фиброза. Все, приведенные в работе литературные данные, обобщены, систематизированы и изучены. Рассмотрены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны клиническая характеристика больных, объекты и методы исследования, а также примененные статистические методы.

Были обследованы 116 больных мужского пола с инфарктом миокарда, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в многопрофильной клинике ТМА. Первую группу составили больные СД 2 типа, перенесших ИМ от 6 месяцев до 3 –х лет (45 больных), вторую группу составили пациенты с ИМ без сахарного диабета (71 больной) мужского пола. Средний возраст больных в 1-й и 2-й группах составил  $59,45 \pm 1,36$  и  $61,89 \pm 1,22$  лет, в обеих группах возрастной ценз больных был одинаковым. Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно критериям Европейского общества эндокринологов на основании анамнестических, клинических, лабораторных исследований. Стадии СД определяли на основании уровня гликированного гемоглобина. Постановку диагноза ПИКС осуществляли на основании анамнестических, клинических, инструментальных и биохимических исследований согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Критерии исключения: наличие заболеваний, связанных с нарушением функции печени и почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сложные нарушения ритма сердца, в анамнезе перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения.

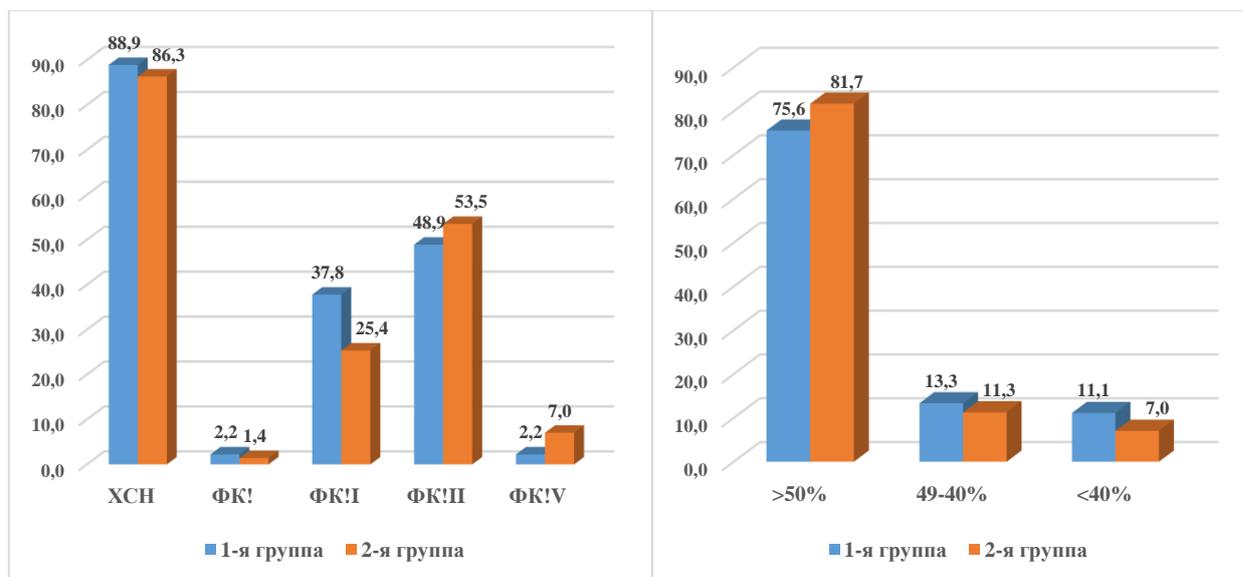
Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), клиническое состояние больных оценивали по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), оценка систолической и диастолической функции сердца методом эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате «PHILIPS Affiniti 30» (Голландия) с использованием датчика 3,25 МГц по рекомендациям ASE (2016). Определение ММП 2 и ММП 9 проводили на иммуноферментном анализаторе Humareader HS, фирма "HUMAN" (Германия) с использованием реагентов «ELISA» (Германия). Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц. Исследование полиморфизма гена ММП-2 (rs243865) и ММП-9 (rs17576) были проведены в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НПЦ гематологии и переливания крови под руководством д.м.н. профессора Бабаева К.Т. для этого была использована система «SNP-экспресс», основанная на выявлении мутации (полиморфизма) в геноме человека. Для выделения геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови применили модифицированный метод фенольно-хлороформной экстракции и коммерческий набор «РНК/ДНК-сорб» ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия). Концентрации очищенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны  $\lambda_{260/280}$  нм. Чистота всех образцов ДНК пациентов и представителей контрольной группы, составила, в пределах - 1.7/1.8. Тестирование полиморфизма rs243865 гена ММП-2 и rs17576 гена ММП-9 проводили на приборе Rotor Gene Q (Quagen, Германия), методом аллельспецифичной ПЦР в формате Real-Time, с использованием коммерческого набора фирмы (ЗАО «Синтол», Россия) и «ГеноТехнология» (Москва, Россия) разработанного на основе с праймеров и аллель-специфических гибридных зондов Applied Biosystems 2720

(США). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi 2019, Version 9.3».

В третьей главе диссертации «**Особенности течения ПИКС у больных сахарным диабетом 2 типа**» содержится анализ характеристик течения заболевания во взаимосвязи с сахарным диабетом 2 типа у больных хронической сердечной недостаточностью. Основными факторами были гиподинамия (73,3 и 77,5%, соответственно в группах СД+ИМ и ИМ), дислипидемия (71,1 и 71,8%), наследственность (66,7 и 59,2%). Стресс факторы выявлены в равной степени у около половины обследованных больных, ожирение как фактор риска отмечен у 35,6 и 46,5% обследованных больных с СД 2 типа+ИМ и ИМ, соответственно. У больных первой группы СД 2 типа легкой степени тяжести выявлена у 4,4%, средняя – у 82,2% и тяжелая – у 13,3%. Избыточная масса тела, ожирение 1-й, 2-й и 3-й степени отмечено у 64,4; 17,8; 11,1 и 6,7% больных, ИМТ составил  $30,08 \pm 0,79$  кг/м<sup>2</sup>. В группе с ИМ ожирение 1-й, 2-й и 3-й степени отмечено у 27,2; 7,0 и 5,6% обследованных, ИМТ составил  $29,81 \pm 0,48$  кг/м<sup>2</sup>. Как видно из приведенных данных у пациентов 1-й группы ожирение различной степени выраженности встречались чаще и ИМТ тела был несколько выше, что, на наш взгляд, определяло высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. У 93,3% больных 1-й группы выявлена гипертоническая болезнь: гипертония 1-й степени была отмечена у 53,3%; 2-й степени – у 24,4% и третьей степени – у 15,6% пациентов. Во второй группе гипертоническая болезнь выявлена у 94,4%, из них первая, вторая и третья степени гипертонии установлены у 54,9; 29,6 и 9,9% пациентов. В первой и во второй группах ИМ перенесли 4,4 и 9,9% больных, инсульт - 13,3 и 8,5% пациентов, наличие ХБП выявлено у 15,6 и 5,6% больных первой и второй группы, соответственно. Частота перенесенного инсульта и наличие ХБП в 1-й группе выявлялись в 2-3 раза чаще, чем без сахарного диабета.

Анализ функциональных параметров больных в обследованных группах показал некоторое учащение дыхания и пульса, повышение уровня САД и ДАД относительно значений практически здоровых лиц. При этом выявлено некоторое повышение вышеперечисленных параметров больных первой группы относительно значений второй группы. Анализ показателя ТШХ показал более высокие значения (на 18,3%,  $P > 0,05$ ) его у пациентов 1-й группы относительно значений больных ИМ без сахарного диабета. Значения ШОКС в первой группе больных были несколько ниже, чем во второй, однако они носили статистически незначимый характер. В основном они были характерны для пациентов с тяжелым течением сахарного диабета. Полученные нами данные перекликаются с частотой развития аритмий у пациентов в обследованных группах. Клинические проявления ХСН различной степени выраженности были установлены у 88,9 и 86,3% обследованных больных первой и второй групп (см. рис. 1а). ФКІ установлен у 2,2 и 1,4%), ФКІІ – у 37,8 и 25,3%, ФКІІІ – у 48,9 и 53,5%

и ФКIV – у 2,2 и 7,0% обследованных больных в первой и во второй группах, соответственно.



**Рис. 1. Частота выявления хронической сердечной недостаточности и ее функциональных классов (а); выраженности снижения фракции выброса у обследованных больных (б).**

Показатель ФВ у пациентов 1-й группы составил  $55,24 \pm 1,55$ , при этом ФВ более 50% отмечена у 75,6%, от 49 до 40% - у 13,3% и менее 40% - у 11,1% больных. Показатель ФВ у пациентов 2-й группы составил  $56,19 \pm 1,24$ , при этом ФВ более 50% отмечена у 81,7%, от 49 до 40% - у 11,3% и менее 40% - у 7,0% больных (см. рис. 1б). Подтверждением этому является более высокая частота 2го и, особенно 3-го типов РЛЖ. Так, у пациентов 1-й группы 1, 2 и 3-й тип РЛЖ выявлен у 15,6; 40 и 44,4% больных, у пациентов 2-й группы - у 29,6; 38,0 и 32,4% обследованных. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа у пациентов 1-й и 2-й групп установлена у 13,3 и 15,4%, 2-й тип – у 42,2 и 43,7%, 3-й тип – у 44,4 и 40,8% обследованных. При изучении процессов ремоделирования сердца выявлены следующие типы РЛЖ: концентрическое ремоделирование у 29,3%, концентрическая гипертрофия ЛЖ у 38,8% и эксцентрическое ремоделирование у 31,9% пациента. Анализ распределения типов диастолической дисфункции ЛЖ у обследованных больных показал, что нарушение релаксации выявлено у 43,9%, псевдонормальный - у 30,2%, рестриктивный - у 25,9% пациентов. При этом у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ чаще встречались тяжелые нарушения диастолической ДЛЖ.

Процессы ремоделирования сердца после инфаркта миокарда связаны с процессами фиброза в миокарде, и в его формировании большое значение придают роли ММП. Проведенные исследования показали, что у больных СД 2 типа, перенесших ИМ, что уровни ММП3 и ММП9 составили  $15,1 \pm 0,54$  и  $17,7 \pm 0,63$  нг/мл. Они ассоциировались с систолической дисфункцией

сердца: у пациентов с ФВ ЛЖ выше 50% уровень ММП3 и ММП9 составили  $10,9 \pm 0,56$  и  $12,7 \pm 0,72$  нг/мл, 40-49% -  $12,3 \pm 0,95$  и  $15,2 \pm 1,79$  нг/мл, <40% -  $15,7 \pm 1,48$  и  $17,4 \pm 1,79$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Между ММП 3 и ММП 9 с ФВ ЛЖ обнаружена обратная корреляционная связь ( $r = -0,63$ ;  $r = -0,70$  соответственно).

В практической медицине важна ранняя диагностика риск-стратификации больного для подбора профилактических и лечебных мер. В связи с этим нами была разработана прогностическая модель, который представляет набор отдельных признаков вошедшую в диагностическую таблицу для определения прогноза с целью оценки степени тяжести и неблагоприятного течения заболевания. Для решения поставленной задачи мы использовали широко применяемые клинико-анамнестические, функциональные и биохимические показатели, которые оценивались в баллах. Минимальный составил 16 баллов, максимальный – 41 балл. На ее основе разработана программа - калькулятор для оценки индивидуальной риск-стратификации больных и прогнозирования течения заболевания. Согласно составленной компьютерной программе благоприятный прогноз составил от 16 до 32 баллов, неблагоприятный прогноз – от 33 до 41 балла. Сравнительный анализ эффективности данной программы в оценке прогноза исхода заболевания во 2-й группе средний балл прогноза составил  $28,41 \pm 0,41$  балла, неблагоприятный прогноз был выявлен у 12,8%, благоприятный - у 87,2% случаях. У пациентов 1-й группы средний балл прогноза составил  $32,58 \pm 0,68$  балла, неблагоприятный прогноз был выявлен у 62,2%, благоприятный – у 37,8% больных. Таким образом, разработанная нами компьютерная программа позволяет прогнозировать исход ИМ в обследованных группах. Это позволит индивидуализировать лечение коморбидных больных, разработать тактику их ведения.

В четвертой главе диссертации **«Значение полиморфизмов гена ММП-9 (rs17576) и гена ММП-2 (rs243865) в контексте инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования»** содержится данные по полиморфизму rs243865 гена ММП-2 и rs17576 гена ММП-9 A>G (или Глу279Арг), расположенного на экзоне 6, у 116 больных ИМ (основная группа) и 83 здоровых лиц (контрольная группа). В основную группу вошли два типа больных: в первую группу вошли лица, перенесшие инфаркт миокарда без СД, во вторую – СД 2 типа + ИМ.

Поведенные исследования показали, процент аллеля А дикого типа в основной группе составил 42,2%, что в 1,28 раза выше, чем в контрольной группе (33,0%) (см. рис. 2). Процентное содержание аллеля G у больных с перенесенным ИМ было ниже (57,7%), чем в контрольной группе (67,0%). При перегруппировке основной группы больных, перенесших ИМ, в первой подгруппе доля дикого типа и минорных аллелей составила 42,9 и 57,1%, во второй подгруппе эти показатели составили 38,3 и 61,7%, соответственно.

Анализ распределения генотипов rs17576 гена ММП-9 у контрольной группы показал, что генотипы AA, A/G и GG выявлены у 13,2; 39,8 и 47,0%

лиц (см. рис. 2). В то же время в основной группе частота выявления этих генотипов составила 19,8; 44,8 и 35,3%. Аналогично процент генотипов AA, AG и GG в первой подгруппе составил 19,6; 46,4 и 33,9%, а во второй подгруппе - 20,0; 43,3 и 36,7%, соответственно. Поскольку распределение аллелей и генотипов полиморфизма было сходным в обеих подгруппах ( $p>0,05$ ), последующие анализы проводились совместно из обеих подгрупп в качестве основной групп.

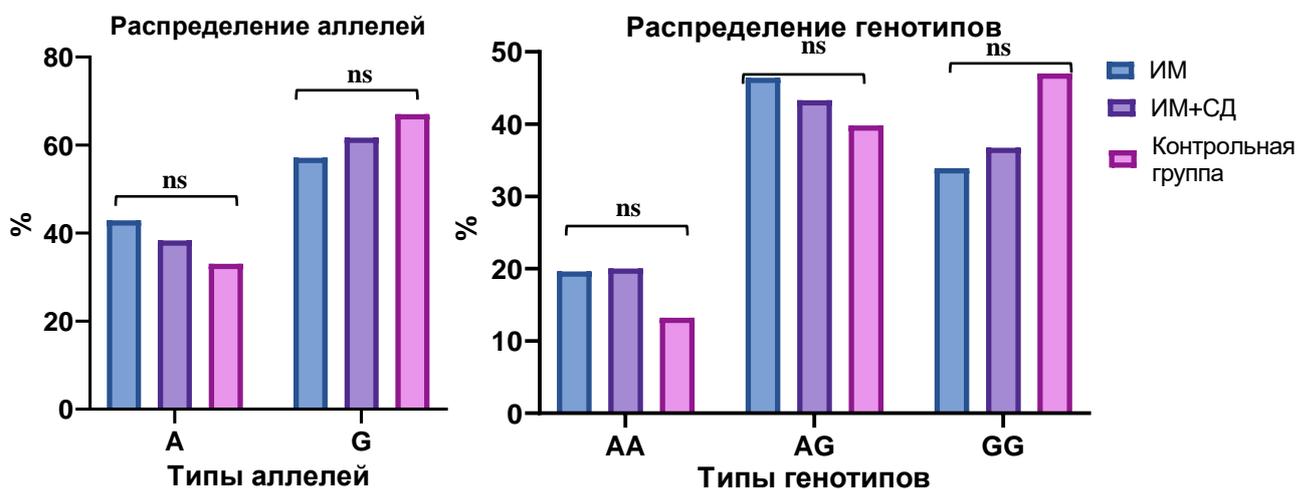


Рис. 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена матрикс металлопротеиназа-9 в первой (ИМ) и второй подгруппах (ИМ+СД) и контрольных группах. Примечание: ns -  $p>0,05$ .

Анализ патогенетической значимости полиморфизма rs17576 гена ММП-9 у больных инфарктом миокарда показал, что OR у носителей минорного аллеля G вероятность развития заболевания снизилась на 32% ( $OR=0,68$ , 95% CI: 0,447-1,03), это означает что минорный аллель G оказывает защитное действие при развитии ишемической болезни сердца. С другой стороны, дикий аллель A полиморфизма гена ММП-9 rs17576 повышал вероятность развития ИМ на 47% ( $OR = 1,47$ ; 95% CI: 0,975-2,23) и оказался значимым фактором риска развития ИМ. Хотя хи-квадрат был близок статистически значимой положительной связи между распределением аллелей полиморфизма rs17576 гена ММП-9 и развитием заболевания ИМ ( $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,065$ ), индекс хи-квадрат был выше случайной вариации между фактором и заболеванием, а также диким аллелем гена ММП-9, что указывает полиморфизм rs17576 (A) демонстрирует тенденцию к развитию ИМ. Это позволяет предположить, что причина слабой ассоциации между геном ММП-9 в нашем исследовании может быть связана с относительно небольшим количеством обследованных пациентов. При анализе полиморфизма rs17576 гена ММП9 на предмет патогенетической значимости различных генотипов в развитии заболевания, генотип A/A показал увеличение на 62% ( $OR=1,62$ , 95% CI 0,741-3,54) вероятности развития ИМ. Аналогично, гетерозиготный генотип A/G увеличивают вероятность развития заболевания на 23% ( $OR=1,23$ ; 95% CI 0,695-2,18), тем

временем гомозиготный генотип G/G снижает вероятность развития ИМ на 38% (OR=0,62; 95% CI 0,347-1,10). Это означает, что дикий гомозиготный A/A и гетерозиготные A/G генотипы повышают риск развития ИМ, с другой стороны, гомозиготный G/G генотип оказывает защитное действие на развитие заболевания, но представленные результаты имели слабую статистически значимую разницу ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ).

В ходе исследования основная группа больных (n=116) была перегруппирована по ФК. В группе ФК II (n=61), аллель G слабо защищает от развития заболевания (OR = 0,79; 95% CI: 0,48 - 1,29), а аллель A слабо увеличивает вероятность развития заболевания (OR = 1,26; 95% CI: 0,77 - 2,06) ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). Аналогично, при анализе значимости генотипов полиморфизма rs17576 гена ММП9 в возникновении осложнений ФК II степени после ИМ A/A и A/G генотипы повышали вероятность возникновения осложнения ФК II степени на 44% (OR = 1,44; 95% CI: 0,580 - 3,58) и на 5% (OR = 1,05; 95% CI: 0,537 - 2,06), соответственно, G/G генотип снижал вероятность возникновения осложнения ФК II степени на 22% (OR = 0,78; 95% CI: 0,402 - 1,53) ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). У пациентов с осложнением ФК III (n=55) степени после ИМ была обнаружена статистически достоверная положительная ассоциация между диким аллелем - A и возникновением осложнений ИМ этой степени. Согласно ему, по показателю соотношение шансов минорный аллель (G) является защитным, снижая возникновение данного вида осложнений на 43% (OR=0,57, 95% CI 0,349-0,94), а дикий аллель (A) увеличивает вероятность развития заболевания в 1,74 раза (OR=1,74, 95% CI 1,064-2,86) оказывающее индуцируемое влияние, и эти значения оказались статистически значимыми ( $\chi^2 = 4,89$ ,  $p = 0,027$ ). По влиянию генотипов на возникновение ИМ, генотипы A/A и A/G повышали риск возникновения ИМ в 1,83 (95% CI 0,742-4,50) и 1,46 (95% CI 0,735-2,91) раза ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). Дикий гомозиготный генотип G/G играет защитную роль в развитии осложнения ФК III степени, снижая вероятность развития заболевания на 54% (OR=0,46, 95% CI 0,224-0,95) ( $\chi^2 = 4,42$ ,  $p = 0,036$ ).

Среди больных ИМ ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,044$ ) была обнаружена статистически значимая положительная ассоциация между аллелем полиморфизма A rs17576 гена ММП-9 и индексом ФВ ЛЖ 40-49%, а также с индексом ФВ ЛЖ < 40%. Согласно ему вероятность снижения ФВ ЛЖ до 40-49% в результате ИМ у носителей аллеля A увеличивается в 1,70 раза (95% CI 0,961-3,01,  $\chi^2 = 4,13$ ,  $p = 0,044$ ) и установлено, что у носителей A/A генотипа вероятность возникновения указанного типа осложнений статистически возрастает в 2,62 раза (95% CI 0,993-6,90,  $\chi^2 = 3,95$ ,  $p = 0,047$ ). Аналогично этому вероятность снижения ФВ ЛЖ < 40% в результате ИМ у носителей аллеля A увеличивается в 2,16 раза (95% CI 1,17-3,97,  $\chi^2 = 6,31$ ,  $p = 0,013$ ). У носителей G/G генотипа вероятность возникновения указанного типа осложнений статистически снижается в 4,34 раза (95% CI 0,082-0,67,  $\chi^2 = 13,4$ ,  $p = 0,001$ ). Это свидетельствовало об относительно более высокой склонности к ассоциации

между полиморфизмом rs17576 и относительно выраженным снижением ФВ ЛЖ, индуцируя развитие тяжелого ИМ.

При перегруппировке больных, перенесших ИМ в основную группу, на основании типа постинфарктного ремоделирования и изучения исходных полиморфизмов гена rs17576 MMP-9 обнаружена статистически значимая положительная ассоциация между аллелем дикого типа (A) и гомозиготным генотипом A/A с развитием первого типа ремоделирования ( $\chi^2=6,38$ ,  $p=0,012$  и  $\chi^2=4,01$ ,  $p=0,046$ , соответственно). Это предполагает, что аллель дикого типа и гомозиготный генотип A/A увеличивают вероятность первого типа постинфарктного ремоделирования ( $\chi^2>3,84$ ,  $p<0,05$ ; OR=2,02, 95% CI 1,165-3,49 и OR=2,57, 95% CI 1,002-6,60, соответственно), тогда как минорный аллель G и гомозиготный генотип G/G уменьшают эту вероятность ( $\chi^2>3,84$ ,  $p<0,05$ ; OR=0,49, 95% CI 0,286-0,85 и OR=0,44, 95% CI 0,195-1,00).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs17576 гена MMP9 у пациентов с различными типами диастолической дисфункции ЛЖ и контрольной группы не выявило статистического признака ( $\chi^2<3,84$ ,  $p>0,05$ ).

Аналогичным образом, в ходе исследования в основной группе полиморфизм rs17576 гена MMP-9 был перегруппирован по генотипам пациентов с разными генотипами (A/A, A/G и G/G), а также биохимическим концентрациям MMP-9 и MMP-2 в плазме крови (см. рис. 3).

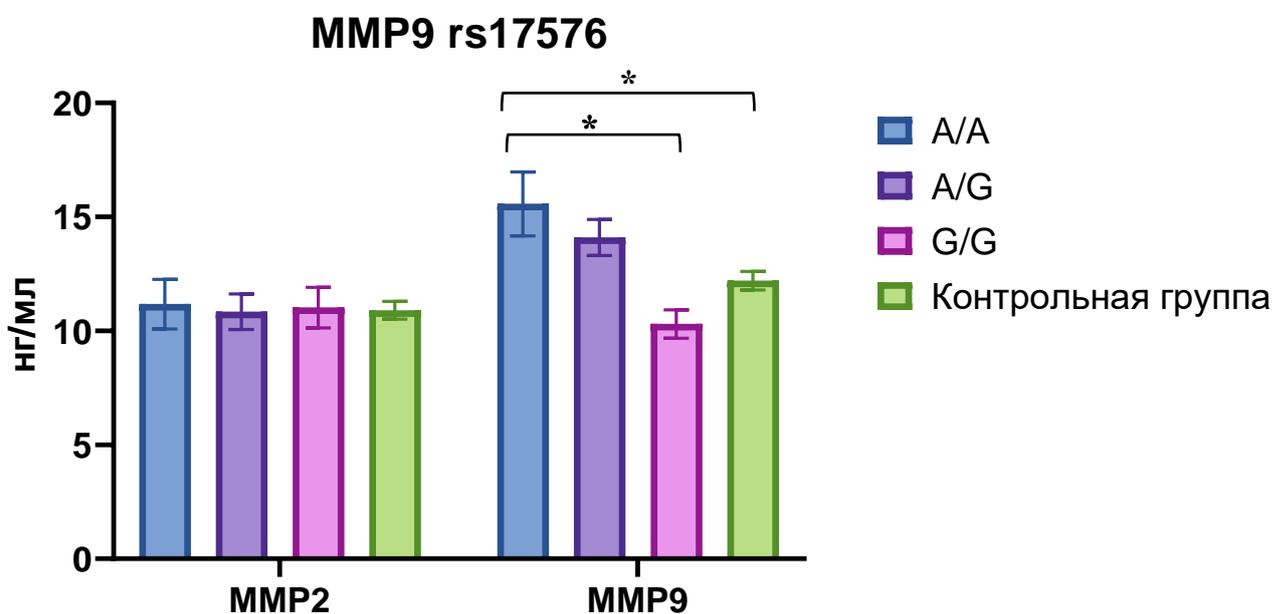


Рис. 3. Концентрации матрикс металлопротеиназа-2 и матрикс металлопротеиназа-9 в плазме у пациентов с разными генотипами полиморфизма rs17576 гена матрикс металлопротеиназа-9. \* - статистическая значимость - 0,05.

Судя по полученным данным, полиморфизм rs17576 гена MMP-9 не влияет на концентрацию MMP-2. Различия в уровнях MMP-2 у пациентов

с различными генотипами статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). И наоборот, у пациентов с генотипом А/А или А/Г наблюдается увеличение концентрации ММП-9 по сравнению с пациентами с генотипом G/G. Это увеличение составляет в 1,51 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,37 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно. Стоит отметить, что разница между гомозиготными генотипами А/А и гетерозиготными генотипами А/Г не является статистически значимой ( $p > 0,05$ ).

Молекулярно-генетический анализ с целью определения значимости полиморфизма С1306Т (rs243865) гена ММП-2 в развитии и прогрессировании ИМ показал, что доля аллеля дикого типа - С в основной и контрольной группах составили соответственно 74,5 и 79,5%. В основной группе доля минорного Т-аллеля была выше, чем в контрольной группе (25,4 и 20,5% соответственно). При этом при перегруппировке основной группы больных по ассоциации ИМ с СД (первая группа - СД-независимый ИМ, вторая группа - СД-ассоциированный ИМ) распределение дикого типа и минорных аллелей в первой группе составило 74,1 и 25,9%, тогда как во второй группе эти результаты составили 75,0 и 25,0%. (см. рис. 4). По распределению генотипов у 56,9% пациентов основной группы был гомозиготный генотип С/С дикого типа, у 35,3% - гетерозиготный генотип С/Т, у 7,8% - гомозиготный генотип Т/Т. В контрольной группе эти показатели составили 63,9; 31,3 и 4,8%, соответственно. Что касается распределения генотипов по подгруппам, то в первой подгруппе эти результаты составили 57,1; 33,9 и 9,0%, соответственно, тогда как во второй подгруппе эти показатели составили 56,7; 36,7 и 6,7% (см. рис. 4). Поскольку распределение аллелей и генотипов полиморфизма было сходным в обеих подгруппах ( $p > 0,05$ ), последующие анализы проводились совместно из обеих подгрупп в качестве основной групп.

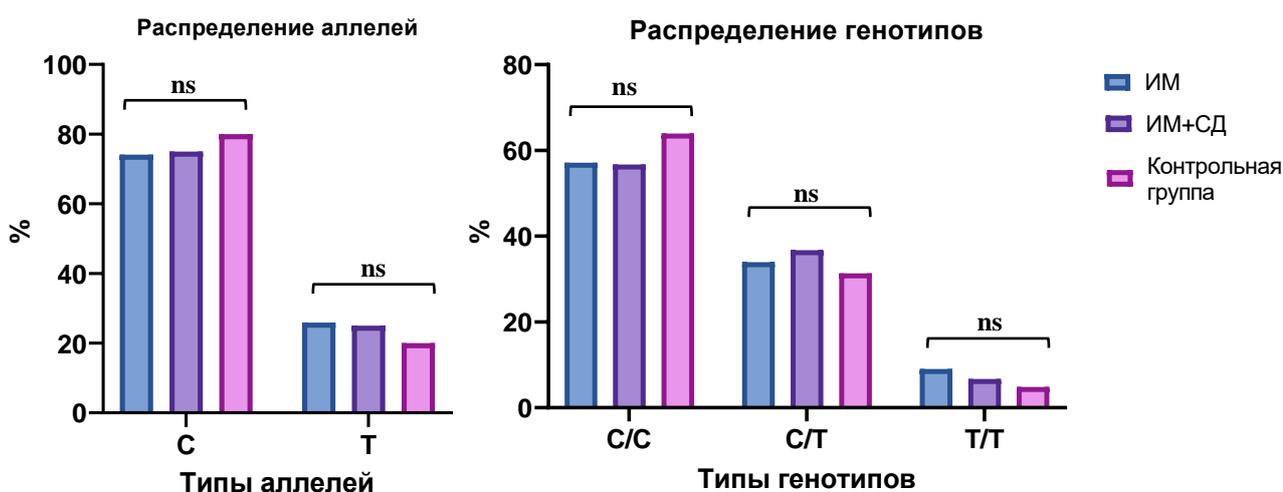


Рис. 4. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs243865 гена матрикс металлопротеиназа-2 в первой (ИМ) и второй подгруппах (ИМ+СД) и контрольных группах. Примечание: ns -  $p > 0,05$ .

По результату OR носители минорного аллеля Т повышали вероятность развития заболевания на 32% (OR=1,32, 95% CI: 0,820-2,138), тогда как у носителей аллеля А дикого типа вероятность развития ИМ снижалась на 25% (OR=0,75; 95% CI: 0,468-1,219). При анализе полиморфизма rs243865 гена ММП-2 на предмет патогенетической значимости различных генотипов в развитии ИМ, генотип С/С дикого типа снижал вероятность развития ИМ на 26% (OR=0,74, 95% CI:0,419-1,334). С другой стороны, гетерозиготные С/Т и гомозиготные Т/Т генотипы повышают вероятность развития заболевания на 20% (OR=1,20; 95% CI: 0,658-2,184) и 66% (OR=1,66; 95% CI: 0,494–5,589), соответственно. Это означает, что гомозиготный Т/Т и гетерозиготный С/Т генотипы повышают риск развития ИМ, а с другой стороны, гомозиготный С/С генотип оказывает защитное действие на развитие заболевания, но представленные результаты не были подтверждены ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ).

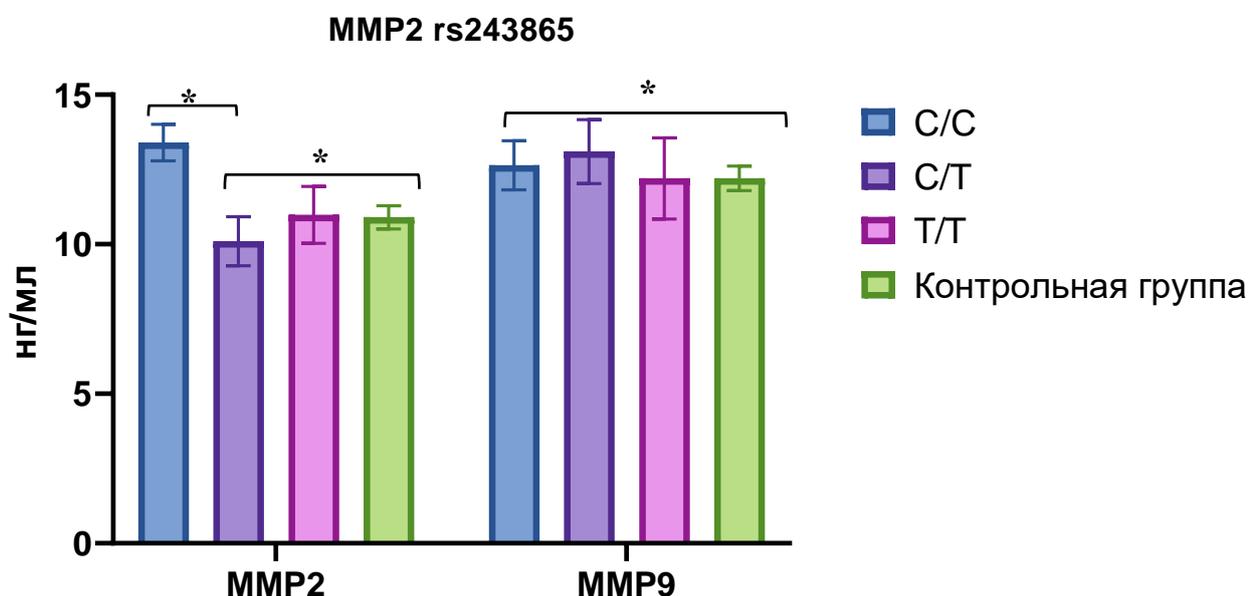
По отношению шансов вероятность развития носителей аллеля дикого типа ФК II была слабозащитной (OR = 0,98; 95% CI: 0,548 - 1,748), тогда как минорный аллель - Т незначительно увеличивает вероятность развития заболевания (OR = 1,02; 95% CI: 0,572–1,824;  $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ). Минорный аллель – Т повышал вероятность развития ФК III на 69% (OR=1,69, 95% CI 0,975-2,94), а дикий аллель - С снижает вероятность развития заболевания на 41% (OR=0,59, 95% CI 0,340-1,03). У гомозиготного С/С генотипа дикого типа риск развития ФК III снижается на 43% (OR=0,57, 95% CI 0,284-1,13), тем временем, гетерозиготный С/Т и гомозиготный Т/Т генотипы показали увеличение вероятности возникновения осложнения ФК III степени соответственно в 1,42 раза (OR = 1,42; 95% CI: 0,70–2,88) и 2,37 раза (95% CI 0,637-8,82), соответственно.

Статистически значимая положительная ассоциация выявлена только между минорным Т-аллелем гена ММП-2 rs243865 и в группе пациентов, у которых индекс ФВ ЛЖ был <40% ниже ( $\chi^2 = 9,78$ ,  $p = 0,002$ ). Согласно этому, у носителей аллеля Т вероятность развития индекса ФВ ЛЖ <40% в результате ИМ была в 2,74 раза выше (95% CI 1,44-5,22,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), тогда как у дикого аллеля С это осложнение снижается до 63,5% (95% CI 0,192-0,69,  $\chi^2=9,78$ ,  $p = 0,002$ ). Генотип С/С статистически достоверно снижал вероятность развития показателя ФВ ЛЖ <40% на 70% (95% CI 0,123-0,72,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), генотип Т/Т повышал вероятность этого осложнения в 4,11 раза (95% CI 1,02–16,55,  $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,035$ ).

Исследование полиморфизма rs243865 гена ММП-2 в процессе постинфарктного ремоделирования у больных ИМ не выявлено статистически достоверной ассоциации с различными типами постинфарктного ремоделирования по распределению аллеля и/или генотипов. Статистически значимой связи между различными видами диастолической дисфункции ЛЖ, развившейся вследствие инфаркта миокарда, и полиморфизмом rs243865 гена ММП2 ( $\chi^2 < 3,84$ ,  $p > 0,05$ ) не выявлено, что свидетельствует о том, что полиморфизм rs243865 гена

ММП-2 не имеет существенного значения в развитии постинфарктной диастолической дисфункции.

Кроме того, в ходе исследования основная группа была перегруппирована по генотипам пациентов с разными генотипами полиморфизма rs243865 гена ММП-2 (С/С, С/Т и Т/Т), а также плазменным концентрациям ММП-9 и ММП-2 (см. рис. 5). Полиморфизм rs243865 гена ММП-2 не оказывает существенного влияния на концентрацию ММП-9. Напротив, концентрация ММП-2 у пациентов с генотипом С/С дикого типа была достоверно выше по сравнению с пациентами с гомозиготным генотипом Т/Т, гетерозиготным генотипом С/Т и контрольной группой в 1,22 раза ( $p < 0,05$ ), в 1,33 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,23 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно. Однако различия в концентрации ММП-2 между пациентами с гомозиготным С/С и гетерозиготным С/Т генотипами и контрольной группой не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 5.** Концентрации матрикс металлопротеиназа-2 и матрикс металлопротеиназа-9 в плазме у пациентов с разными генотипами полиморфизма rs243865 гена матрикс металлопротеиназа-2. \* - статистическая значимость - 0,05.

Наиболее эффективным предиктором риск развития ремоделирования после инфаркта миокарда является наличие полиморфизма мутационного типа (rs17576 и rs243865) в обоих генах (ММП-9 и ММП-2) ( $AUC=0,62$ ), что приводило к увеличению риска развития заболевания в 4,2 раза ( $OR=4,2$ , 95% CI 1,835-9,53,  $p < 0,05$ ). Однако прогностическая эффективность оказалась ниже по сравнению с эффектом взаимосинергии факторов. Это означает, что оба исследуемых полиморфизма оказывают совместное воздействие на развитие ИБС, и как результат этого совместного воздействия, риск развития болезни статистически увеличивается. Наши результаты подчеркивают важность межгенных взаимодействий в оценке риска развития ремоделирования после инфаркта миокарда, подчеркивая, что определенные

генетические комбинации играют более значительную роль в развитии и прогнозе заболевания.

## ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы по теме: «Роль матриксных металлопротеиназ в развитии постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа» можно сделать следующие выводы:

1. Содержание матриксных металлопротеиназ MMP 2 и MMP9 у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда достоверно выше значений больных без сахарного диабета и возрастает по мере снижения фракции выброса левого желудочка, что подтверждается наличием достоверной обратной корреляционной связи между уровнем MMP и фракцией выброса левого желудочка (MMP 2 –  $r=-0,63$ ;  $P<0,01$ ; MMP 9 –  $r=-0,70$ ;  $P<0,001$ ).

2. Выявлена тенденция к ассоциации полиморфизма rs17576 A>G в MMP-9 с инфарктом миокарда, где минорный аллель - G, играет защитную роль, снижая риск ИМ на 32% (OR=0,68, 95% CI 0,447-1,03,  $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,065$ ), тогда как аллель A дикого типа повышает риск ИМ в 1,47 раза (OR=1,47, 95% CI 0,975-2,23,  $\chi^2=3,4$ ,  $p=0,065$ ) и отсутствие статистически значимой связи между полиморфизмом rs243865 гена MMP-2 инфарктом миокарда ( $\chi^2<3,85$ ,  $p>0,05$ ).

3. Аллель дикого типа A гена rs17576 A>G в MMP-9 статистически достоверно ( $\chi^2>3,84$ ,  $p<0,05$ ) повышает риск развития постинфарктных осложнений (ФВ ЛЖ до <40% в 2,16 раза (OR=2,16, 95% CI 1,17-3,97), установлено наличие связи между полиморфизмом rs17576 и ремоделированием типа I (адаптивный тип) после ИМ ( $\chi^2=6,37$ ,  $p=0,012$ ); выявлена сильная ассоциация между аллелем T и III ФК ( $\chi^2=3,53$ ,  $p=0,06$ ), сильная положительная связь между минорным аллелем - T полиморфизма rs243865 и снижением ФВ ЛЖ более чем на 40% (OR=2,74, 95% CI 1,44-5,22,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ), тогда как аллель дикого типа играл защитную роль от этого осложнения (OR=0,365, 95% CI 0,192-0,69,  $\chi^2=9,78$ ,  $p=0,002$ ).

4. У гомозиготных носителей генотипа C/C дикого типа MMP-2 (RS243865) вероятность возникновения постинфарктных осложнений (ФВ ЛЖ более чем на 40%) статистически значимо снижается на 70% (OR=0,30, 95% CI 0,123-0,72,  $\chi^2=7,53$ ,  $p=0,007$ ), тогда как у носителей генотипа T/T риск этого осложнения увеличивается в 4,11 раза (OR=4,11, 95% CI 1,02-16,55,  $\chi^2=4,49$ ,  $p=0,035$ ) и отсутствие связей между типом постинфарктного ремоделирования ( $\chi^2<3,85$ ,  $p>0,05$ ) и диастолической дисфункции ЛЖ ( $\chi^2<3,84$ ,  $p>0,05$ ).

5. Наличие обоих аллелей (A rs17576 в MMP-9 и T rs243865 в MMP-2) оказывает статистически значимый синергетический эффект на развитие инфаркта миокарда (OR=4,2; 95% CI 1,835-9,53; AUC=0,62;  $p<0,05$ ),

указывая на важность межгенных взаимодействий в оценке риска инфаркта миокарда и прогноза заболевания.

6. Разработана компьютерная программа прогнозирования исхода согласно которой при 16-32 баллах – благоприятное течение, от 33 до 41 баллов – неблагоприятный исход. Риск развития осложненного течения ИМ при наличие сахарного диабета 2 типа возрастает до 62,2%, тогда как без сахарного диабета он составляет 2,8%, носительство генотипа Т/Т ММП-2 (RS243865) и А аллеля гена rs17576 А>G в ММП-9.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**KHUSANOV RAVSHAN AKHROROVICH**

**ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT  
OF POST-INFARCTION REMODELING IN PATIENTS WITH TYPE 2  
DIABETES MELLITUS**

**14.00.05 – Internal diseases**

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

**TASHKENT - 2024**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2023.2.PhD/Tib1665.**

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

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

**Scientific adviser:** **Nuritdinov Nuriddin Anvarkhodzhaevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:** **Akhmedov Kholmurad Sadullaevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Mullabaeva Guzal Uchkunovna**  
Doctor of Medical Sciences

**Leading organization:** **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.\_\_\_\_), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year.

(mailing report №.\_\_\_\_ on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.L. Alavi**

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the PhD)

**The aim of the research** to evaluate the role of matrix metalloproteinases – MMP2 and MMP9 in the development and prognosis of post-infarction remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus.

**The object of the research** there were 116 patients who had suffered a myocardial infarction and were undergoing inpatient treatment at the clinic of the Tashkent Medical Academy.

**The scientific novelty** of the study is as follows:

For the first time, the features of post-infarction remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus and their relationship with the level of metalloproteinases were determined;

for the first time, the distribution and degree of participation of the rs 243865 polymorphism of the MMP2 gene and rs 17576 of the MMP-9 gene were studied in patients with type 2 diabetes mellitus who had myocardial infarction in persons of Uzbek nationality;

for the first time, the features of the molecular genetic determinants rs 243865 of the MMP2 gene and rs 17576 of the MMP-9 gene in the development of post-infarction remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus were identified;

clinical, humoral, imaging and genetic predictors of post-infarction remodeling features in patients with type 2 diabetes mellitus were determined;

A computer program has been developed to assess the risk of an unfavorable outcome of myocardial infarction against the background of type 2 diabetes mellitus, according to which the risk of an unfavorable outcome is 62.2%, without diabetes mellitus – 2.8%.

**Implementation of the research results.** The conclusion of the coordinating expert council of the Tashkent Medical Academy of December 14, 2023 No. 12/052 was agreed:

The rs243865 polymorphisms of the matrix metalloproteinase-2 gene and the common rs17576 polymorphisms of the matrix metalloproteinase-9 gene in patients who crossed myocardial infarction with type 2 diabetes predict the risk of vulnerability after remodeling myocardial infarction.

The study of polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 (rs17576) gene in patients with type 2 diabetes mellitus who had suffered a myocardial infarction made it possible, after myocardial remodeling, to predict a serious risk of development, diagnose at early stages and increase the life expectancy of patients, reduce disability rates as a result of progression to the next stage of the disease. diseases and improve the quality of life.

Prediction of the risk of complicated remodeling after myocardial infarction, early diagnosis and changes in metalloproteinase activity and combination of mutation types of metalloproteinase-9 matrix (rs17576) and metalloproteinase-2 matrix (rs243865) genes increase in life expectancy, decrease in disability caused by transition to the next stage of the disease, improvement in quality of life.

The use of a scoring system and a computer program to assess the risk of adverse outcomes in patients who have suffered a myocardial infarction based on

type 2 diabetes mellitus made it possible to predict the risk of complications, diagnose them at early stages and prolong their life expectancy, reduce disability rates caused by the transition of the disease to a later stage, improve quality of life, reduce overhead costs.

A letter from the Tashkent Medical Academy No. 09-14969 dated March 25, 2024 on the topic was sent to the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: "The role of matrix metalloproteinases in the development of postinfarction remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus" on the introduction of scientific innovations in other healthcare institutions.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 112 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Камилова У.К., Икрамова Ф.А., Хусанов Р.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический вестник Узбекистана – Ташкент, 2021, – №1, – С.241-247. (14.00.00; №7)

2. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А. Роль внеклеточного матрикса при формировании фиброза сердца после перенесенного инфаркта миокарда // Терапевтический вестник Узбекистана – Ташкент, 2023, – №3, – С.286-293. (14.00.00; №7)

3. Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А. 2 тур қандли диабетли беморларда миокард инфарктидан кейинги юрак ремоделланиш жараёнлари // Тиббиётда янги кун – Бухоро, 2023. – №8. – 248-250-б. (14.00.00; №22)

4. Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А. 2-тур қандли диабетли беморларда миокард инфарктидан кейинги ремоделланиш жараёнлари ва матрикс металлопротеиназаларнинг ўрни // Терапевтический вестник Узбекистана– Ташкент, 2023, – №4, – С.40-41. (14.00.00; №7)

5. Nuritdinov N.A., Khusanov R.A. Studying Polimorfizm rs17576 MMP9 Gene in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Miocardial Infarction // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2023. – №13(11). – P 1657-1659. (14.00.00; №2)

**II бўлим (II часть, II part)**

6. Камилова У.К., Хусанов Р.А., Пулатов О.Я. Оценка показателей агрегационной активности тромбоцитов и фактора Фон Виллебранда у больных инфарктом миокарда молодого возраста // Терапевтический вестник Узбекистан – Ташкент, 2020, - №4, -С.43-45. (14.00.00, №7)

7. Kamilova U.K., Khusanov R.A., Pulatov O.Y. Study of hemostasis features in young patients with myocardial infarction //International Conference “Scientific research of the SCO countries: synergy and integration”, Beijing, 5 August, 2020, - P. 143-146.

8. Камилова У.К., Хусанов Р.А. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистых заболеваниях //Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции», Москва, 14 август, 2020, -С.95-98.

9. Камилова У.К., Хусанов Р.А., Пулатов О.Я. Особенности тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза у больных инфарктом миокарда молодого возраста // Высшая школа раскрытия научной новизны исследования. Уфа, 15 август, 2020, С. 40-42.

10. Камилова У.К., Хусанов Р.А., Пулатов О.Я. Оценка процессов ремоделирования сердца у больных инфарктом миокарда // Тезисы Международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов», 25-26 сентябрь 2020г, Ташкент. Терапевтический вестник Узбекистана –Ташкент, 2020. – №3. – С.78.

11. Камилова У.К., Хамраев А.А., Хусанов Р.А., Мирзаев А.М. Оценка прогноза у больных инфарктом миокарда // Материалы X международного форума кардиологов и терапевтов. - Москва. - 23-25 марта 2021. Приложение к Международному журналу сердца и сосудистых заболеваний. –2021. – №29. Том 9. – С.5.

12. Камилова У.К., Хусанов Р.А., Пулатов О.Я. Изучение процессов ремоделирования сердца у больных инфарктом миокарда // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» Кардиологический вестник – Москва. – Спецвыпуск, 2021. – С.87.

13. Камилова У.К., Хусанов Р.А., Мирзаев А.М. Изучение конечных точек у больных инфарктом миокарда //Материалы Российского национального конгресса кардиологов – Санкт-Петербург, 21-23 октября 2021. –С.310.

14. Камилова У.К., Пулатов О.Я., Хусанов Р.А., Мирзаев А.М. Систолическая и диастолическая функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда // Journal of Cardiorespiratory Research Материалы Международной научно-практической конференции «Инновационный прогресс в исследованиях внутренней медицины» – Самарканд, 2021. – С.69.

15. Камилова У.К., Рахимов Х.Х., Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А. Оценка процессов постинфарктного ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Сборник тезисов XI Евразийского конгресса кардиологов – Москва, 17-18 май 2023г. – С.59.

16. Камилова У.К., Хамраев А.А., Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А., Рахимов Х.Х. Изучение процессов постинфарктного ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2 го типа // Кардиология в Беларуси-Минск, 25-26 май 2023г. – С.97.

17. Камилова У.К., Хамраев А.А., Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А., Рахимов Х.Х. Оценка процессов постинфарктного ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Сборник научных трудов II Межвузовской конференции по вопросам соматических заболеваний -Москва, 14-15 июнь 2023г. – С. 37.

18. Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А., Рахимов Х.Х. Оценка процессов ремоделирования сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда // Сборник тезисов приложение к журналу «Терапия №3» VI терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» VI Всероссийская конференция молодых терапевтов – Казань, 25-26 май 2023г. – С.355-356.

19. Камилова У.К., Рахимов Х.Х., Нуритдинов Н.А., Хусанов Р.А. Способ ранней диагностики постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2 типа // Методическая рекомендация. Ташкент, 2023г. - 15стр.

20. Хусанов Р.А., Нуридтнов Н.А.,Камилова У.К., Рахимов Х.Х. 2 тур қандли диабетли миокард инфаркти ўтказган беморларда прогнозни аниқлаш учун дастур № DGU 27174 //Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастур. Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлигидан 29.08.2023 йил рўйхатдан ўтказилган.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 17 мая 2024 года  
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 3976 - 2024. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru