

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

---

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

**ТОШЕВ БЕКЗОД БОТИРОВИЧ**

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ЭНДОТЕЛИН 1 ВА ТОМИР**  
**ЭНДОТЕЛИЙ ЎСИШ ОМИЛИНИНГ МИОКАРД**  
**РЕМОДЕЛЛАНИШИДАГИ АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

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

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

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

**Тошев Бекзод Ботирович**

Юрак ишемик касаллигида эндотелин 1 ва томир эндотелий ўсиш омилнинг миокард ремоделланишидаги аҳамияти ..... 3

**Тошев Бекзод Ботирович**

Роль эндотелина 1 и фактора роста эндотелия сосудов на ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца ..... 33

**Toshev Bekzod Botirovich**

The role of endothelin 1 and vascular endothelium growth factor on myocardial remodeling in coronary heart disease ..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 63

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

---

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

**ТОШЕВ БЕКЗОД БОТИРОВИЧ**

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА ЭНДОТЕЛИН 1 ВА ТОМИР**  
**ЭНДОТЕЛИЙ ЎСИШ ОМИЛИНИНГ МИОКАРД**  
**РЕМОДЕЛЛАНИШИДАГИ АҲАМИЯТИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib1075 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Аляви Анис Лутфуллаевич**  
ЎзР ФА Академиги, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Сабиров Мақсуд Атабаевич** – Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий ишлар бўйича директори ўринбосари, т.ф.д., профессор

**Кенжаев Сирожиддин Рашидович** – Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Кардиоресанимация бўлими катта илмий ходими, DSc

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил « 12 » март соат 15:00 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 2025 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2025 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.** Йирик тадқиқот марказларининг маълумотларига кўра, «...юррак қон-томир касалликлари (ЮҚТК) бутун дунё бўйлаб ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади...»<sup>1</sup> бу унинг аҳоли орасида кенг тарқалганлиги, ҳамда ўлимнинг етакчи сабабларидан бири эканлиги билан боғлиқ. Юрак-қон томир касалликларини даволашга қизиқиш юрак ишемик касаллигининг кенг тарқалиши, унинг ногиронлик ва ўлим сабабларидаги етакчи роли билан белгиланади, бу муаммо нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эга. 21-асрнинг бошларига келиб, тадқиқотчиларнинг эътибори юрак ишемик касаллигининг шаклланишидаги эндотелиал дисфункциянинг ролига қаратилди.

Жаҳон миқёсида эндотелиал дисфункция бир томондан вазодилатация килувчи, антипролифератив омиллар (NO, простациклин, тўқималарнинг плазминоген фаоллаштирувчиси, С типидagi натрийуретик пептид, эндотелиал гиперполяризация омили) ва бошқа томондан вазоконстриктив, протромботик, пролифератив омиллар (эндотелин-1, супероксид-анион, тромбоксан А2, тўқима плазминоген фаоллаштирувчи ингибитори) ишлаб чиқарилиши ўртасидаги номуаносибликдир. Иккинчисининг ривожланишида етакчи рол эндотелий томонидан ишлаб чиқарилган азот оксиди (NO) биологик мавжудлигининг бузилиши, эндотелин 1 нинг фаоллашиши ва томир эндотелий ўсиш омилининг (VEGF) пасайишига тегишли. NO синтезини камайиши юрак-қон томир касалликларининг асосий патогенетик механизмларидан бири ҳисобланади<sup>2</sup>.

Мамлакатимизда юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларга юқори технологияли ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш сифати ва улардан фойдаланиш имкониятларини тубдан яхшилаш борасида кенг кўламли ислохотлар амалга оширилмоқда. Бунда тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлган юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларнинг асоратларини эрта ташхислаш ва олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Амалга оширилган чора-тадбирлар натижасида юқори сифатли терапевтик ёрдамни кўрсатишда ижобий натижаларга эришилди. Бугунги кунда соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, кардиологияда ҳам мақсадли чора-тадбирлар кўрилаётганига қарамай ўз ечимини кутаётган қатор вазифалар мавжуд. Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлашни янада ривожлантириш учун 2022-2026 йилларда мўлжалланган тараққиёт стратегиясига мувофиқ тиббий ёрдам сифатини ошириш вазифаси қўйилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон фармони<sup>3</sup>, 2021 йил 28 июлдаги ПФ-

<sup>1</sup> Камалов, А. Х., & Рахимов, М. Т. (2018). Исследование роли эндотелиальных факторов в миокардиальной ремоделировании при ишемической болезни сердца. Кардиология в Узбекистане, 24(3), 46–50.

<sup>2</sup> Gudbjornsdottir S., et al. Endothelin in the pathogenesis of ischemic heart disease. J. Mol. Cell Cardiol. 2012;53:128–137.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон.

5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”<sup>4</sup>ги ва 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон “Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Диссертация мавзусининг республика илмий тадқиқотининг устувор йўналишларига мувофиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи** <sup>3</sup>.

Дунёнинг бир қатор йирик илмий ва олий ўқув марказларида юрак ишемик касалликларида эндотелийнинг тузилиши ва функциясининг бузилиши қон томир деворининг тонуси ҳамда тромбогенлигига сезиларли таъсир кўрсатади ва у томонидан ишлаб чиқарилган нейрогормонлар қон томирлари ҳамда юракнинг ремоделланишини кучайтириши мумкин, усусан University of Sydney (Австралия), King’s College Hospital, (Буюк Британия), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (АҚШ), University of Pavia, University of Pisa, (Италия), Paris Descartes University, (Франция), University of Belgrade (Сербия), ГОУ ВПО И. М. Сеченов Москва тиббиёт Академияси (Россия), Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Ҳозирги вақтда эндотелий дисфункцияси ва шикастланишининг белгилари унга боғлиқ вазодилатация пасайиши, қондаги тартибга солувчи пептидлар даражасининг ўзгариши: эндотелин-1, простаглицин, Виллебранд омили, ўсиш омили ва айланиб юрувчи десквамацияланган эндотелий хужайралар сонининг кўпайиши (King’s College Hospital, (Буюк Британия)). Қон плазмасида қон томир девори шикастланган ҳудудда тромбоцитларнинг субэндотелийга ёпишишини ва коагуляцион VIII омилнинг ўтишини таъминловчи Виллебранд омили даражасининг ошиши эндотелиал хужайралар шикастланишининг белгиси тромбоцитлар ёпишқоқлиги ва агрегациясининг кучайиши билан боғлиқ тизимли эндотелиал дисфункциянинг акси бўлиб хизмат қилади (New York University School of Medicine).

Кўпгина тадқиқотлар эндотелий NO синтаза (eNOS) эндотелий томонидан азот оксиди (NO) синтези учун жавоб беради ва қон томирлари тонусини, томир деворининг силлиқ мушакларининг ишлашини ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларини тартибга солишда асосий фермент саналади. Томир деворида NO нинг етишмаслиги сабаблари, бир томондан, тегишли фермент - эндотелий NO синтаза экспрессиясини камайиши туфайли унинг

---

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг қарори, 28.07.2021 йилдаги ПҚ-5199-сон

синтезининг пасайиши ва бошқа томондан, кимёвий нейтраллаш аллақачон ҳосил бўлган NO молекулаларининг оксидловчи стресс жараёнларида асосий бўлган сифатида – супероксид-анионининг шаклланиши ҳисобланади. Сўнгги ўн йил ичида бир қатор экспериментал ва клиник тадқиқотларда, уларни сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ривожланишида тизимли оксидловчи стресснинг роли кўрсатилган (Moncada S., Higgs A., 2011; Niebauer J., 2013).

Дунё бўйлаб юрак қон томир касалликлари билан оғриган беморларда томирларни ремоделланиши ва эндотелиал дисфункция ривожланишининг мумкин бўлган янги белгиларини излаш катта қизиқиш уйғотади. Сўнгги йилларда эндотелий дисфункциянинг ривожланишидаги роли кенг муҳокама қилинган генлардан бири бу эндотелий NO синтаза (eNOS) генидир. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда касаллик ва ремоделланиш жараёнларида эндотелий дисфункциянинг ривожланишининг клиник, гемодинамик ва гуморал белгиларини ўрганиш илмий амалий аҳамиятга эга.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги ўн йил ичида томир эндотелий ўсиш омиллари (VEGF) ҳақидаги илмий тадқиқотлар кўп йиллар давомида олиб борилган бўлиб, уларнинг физиологик ва патологик жараёнлардаги аҳамияти аниқланган. Ҳозирги кунга келиб, VEGF-A изоформалари ва уларнинг турли хил рецепторлар билан ўзаро таъсири тўғрисида кўплаб маълумотлар тўпланган. Шунингдек, бу омилнинг юрак-қон томир касалликларидаги, шу жумладан, юрак ишемик касаллиги ва миокард инфарктидаги роли тўлиқ ўрганилган.

Бугунги кунда VEGF-A нинг инсон миокардида ифодаланиши ва секрецияси бўйича маълумотлар чекланган бўлса-да, экспериментал тадқиқотлар бу молекуланинг миокарддаги қон томирларининг тикланишида муҳим аҳамият касб этишини кўрсатмоқда. VEGF-A ва унинг рецепторларининг экспрессияси инфарктдан кейинги даврда, айниқса, периинфаркт зонасида фаоллашади. Шунингдек, VEGF-A нинг ангиоген таъсирини оширувчи ва пасайтирувчи факторлар ҳам аниқланган бўлиб, бу жараёнларнинг самарали бошқарилиши даволаш тактикалари ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

VEGF-A ва эндотелин тизимининг ўзаро таъсири ҳам долзарб илмий йўналишлардан бири бўлиб, бу икки молекуланинг юрак-қон томир тизимидаги ролини чуқурроқ ўрганиш талаб қилинади. Айниқса, VEGF ингибиторларидан фойдаланиш натижасида эндотелин-1 концентрациясининг ошиши ва бунинг оқибатида юзага келиши мумкин бўлган юрак-қон томир муаммолари бўйича тадқиқотлар давом этмоқда. Шу боис, VEGF ва эндотелин тизимларининг юрак ишемик касаллиги ва миокард ремоделланишидаги ўрнини янада аниқлаш мақсадида келгуси тадқиқотлар талаб этилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.**

Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази ФЗ-20170927350 "Юрак

ва қон томирларининг ишемик ремоделланиш ривожланишининг клиник-генетик ва нейрогуморал механизмларини аниқлаш асосида юрак ишемик касаллигини дифференциал даволаш ва олдини олишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш" номли амалий лойиҳаси доирасида амалга оширилди (2023-2024).

**Тадқиқотнинг мақсади** юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда чап қоринча ремоделланишининг ривожланиши ва турлари бўйича эндотелиал дисфункциянинг гуморал белгилари - эндотелин 1 ва томир эндотелий ўсиш омилининг аҳамиятини ҳамда уларга антиоксидант ва азот оксиди донаторлари таъсирини ўрганиш.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелийнинг функционал ҳолатини компрессион манжет синамаси ёрдамида баҳолаш;

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда дисфункциянинг хусусиятларини ва чап қоринча ремоделланиши турларини ўрганиш;

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункциянинг гуморал белгиларини ўрганиш - эндотелин 1 (ЕТ-1), томир эндотелий ўсиш омилли (VEGF);

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари ва чап қоринча ремоделланиш жараёнлари ўртасидаги муносабатни баҳолаш;

миокардни патологик ишемик ремоделланиши нуқтаи назаридан эндотелийнинг функционал ҳолатига таъсир қилувчи дори воситаларининг самарадорлигини аниқлаш;

эндотелиал тизим дисфункцияси белгилари мавжудлигига қараб, миокардни патологик ремоделланиши билан юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** коронароангиография текшириш усули билан тасдиқланган юрак ишемик касаллиги бўлган 108 бемор.

**Тадқиқот усуллари** клиник тадқиқотлар натижалари, эхокардиография, эндотелийга боғлиқ вазодилатация, томир эндотелий ўсиш омилли, эндотелин-1 концентрацияси, статистик маълумотлар.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

коронароангиография текшириш усули билан тасдиқланган юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда эндотелиал функцияни сигнал қилиш йўллари фаоллиги ҳолати ўрганилди;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда миокарднинг структуравий ва функционал ремоделланиш шакллари ва эндотелиал функция ҳолати баҳоланди;

систолик дисфункция билан миокардни ишемик ремоделланиши ривожланишининг маркерлари ва уларнинг прогностик аҳамияти аниқланди;

юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда эндотелий ва миокард ишемик дисфункцияси нуқтаи назаридан триметазидин ва L-аргининнинг

самарадорлиги, шу жумладан томир эндотелий ўсиш омили концентрацияси таъсирига қараб ўрганилди.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

юрак ишемик касаллигида эндотелин 1 ва томир эндотелий ўсиш омилининг миокард ремоделланишидаги аҳамиятини антропометрик кўрсаткичлари, хавф омиллари, лаборатор-биокимёвий ҳамда инструментал текширув натижаларини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

юрак ишемик касаллигида эндотелин 1 ва томир эндотелий ўсиш омилининг миокард ремоделланишини ташхислашнинг лаборатор-биокимёвий ва функционал стандарти меъзонлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текширув усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларини халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти томир эндотелий ўсиш омили ва эндотелин-1 концентрацияси чап қоринча миокардини патологик ремоделланишининг прогностик белгилари сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Томир эндотелий ўсиш омили концентрацияси 654 пг/мл дан юқори бўлган беморларда чап қоринча отиш фракцияси паст бўлган ишемик юрак касаллиги, назорат гуруҳида 3,44, эндотелин-1 1,95 фмол/л дан юқори бўлган беморларда - 2,33 ни ташкил этди. Шундай қилиб, ушбу тадқиқот нафақат эндоваскуляр дисплазиянинг бузилишида, балки чап қоринча систолик функциясининг пасайиши билан ишемик миокард ремоделланиши ривожланишида томир эндотелий ўсиш омили ва эндотелин-1 концентрациясини ошиши, шунингдек, миокард систолик дисфункциясининг ривожланишида коронар шикастланиш белгиларининг прогностик аҳамияти ва чап қоринча миокарди ремоделланиши варианты муҳим аҳамиятини кўрсатди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти миокарднинг функционал хусусиятларини ва чап қоринча бўшлиғининг геометриясини яхшилаш мақсадида даволашни оптималлаштиришга қаратилган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилди. Алгоритм диагностик ва терапевтик компонентларни ўз ичига олади ва эхокардиография, эндотелийга боғлиқ вазодилатция ва томир эндотелий ўсиш омили концентрациясини баҳолашни тавсия қилади. Алгоритм шунингдек, триметазидинни камида уч ой давомида кунига 80 мг дозада асосий анти-ишемик терапия режимига киритиш тавсиясини ўз ичига олади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Илмий тадқиқотнинг олинган натижалари асосида юрак ишемик касаллиги билан оғриган

беморларнинг функционал ҳолати ва эндотелий дисфункциясининг ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижаларига кўра:

терапевт ва кардиологлар учун “Юрак қоринчалари ремоделланишида қон томир эндотелий дисфункциясининг ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш” номли услубий тавсиянома чоп этилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7 сонли йиғилиш баённомасига асосан тасдиқланди.

Соғлиқни сақлаш амалиёти учун ушбу тавсиянома, ташхислаш ва даволаш усуллари ўта муҳим ҳамда устувор вазифа сифатида тан олинган муаммони аниқлашга ва унинг амалга оширилиши келгуси ўн йиллар давомида аҳоли саломатлигини тиклашга имкон бериши таъкидланади. Юрак ишемик касаллиги узоқ вақт сурункали равишда кечиб, беморлар фақат ўпка патологияси туфайли эмас, балки юрак қон томир патологияси сабабли ҳам азият чекади. Бу эса беморларни қайта - қайта стационар даволанишига сабаб бўлади. Шунинг учун, бу даврда беморлар ташқи нафас фаолияти, ҳаёт сифати кўрсаткичлари кескин пасайган бўлиб, улар доимий стационар даво ва ўрин босувчи терапияга муҳтож бўлиб қолишади.

Услубий тавсияноманинг иқтисодий самарадорлигини ҳисоблашда Пономарева Л.А. ва ҳаммуаллифлар (2016 йил) томонидан модификация қилинган Шамшурина Н.Г. ва ҳаммуаллифлар (2008 йил) ишлаб чиққан тамойиллар асос қилиб олинди. Шу тавсиялар асосида иқтисодий самарадорликни баҳолашда молиявий харажатларни қиёсий баҳолаш икки вақт оралиғида ўтказилди: ушбу ишланма тадбиқ этилгунча ва тадбиқ этилгандан сўнг.

Харажатларни минималлаштириш таҳлили (cost minimization analysis) куйидаги формула билан ўтказилди:

$S_{ma} = \text{ТХҚ тадбиққача} - \text{ТХҚ тадбиқдан сўнг}$  (йиғинди), бунда,

$S_{ma}$  - харажатларни минималлаштириш таҳлили (cost minimization analysis),

ТХҚ - тиббий хизматлар қиймати (сўм), услубий тавсиянома тадбиқ этилгунча ва этилгандан сўнг,

$S_{ma} = \text{ТХҚ тадбиққача} - \text{ТХҚ тадбиқдан сўнг} = (654321 - 563460) = 90861$  сўм.

ТХҚ ҳажми тадқиқотлар ўтказишга сарфланган харажатларни ҳисобга олган ҳолда молия ходимлари томонидан ҳисобланди. Услубий тавсиянома тадбиқ этилгунча ЮИК бўлган беморга ташхис қўйиш, даволашга қаратилаган чора тадбирлар учун бир йилда ўртача 654321 сўм сарфланган бўлса, тавсиянома тадбиқ этилгач, бу харажатлар 563460 сўмгача камайди. Тадқиқотлар бўйича эрта босқичларда аниқланган ЮИКда, текшириш усуллари ўтказиш, даволаш чора тадбирлари бўйича бир бемор учун бир йилда ўртача 90861 сўм тежалди.

“РИТваТРИАТМ” ДМ кардиология бўлимидаги клиник тадқиқотлар маълумотлари юрак ишемик касаллигини даволаш усулларини оптималлаштириш учун ишлаб чиқилган усулларни жорий этиш билан касалликнинг клиник йўналишини ва ҳаёт сифатини яхшилашга ва ўлимни камайтиришга ёрдам берди. Касалхонага ётқизиш частотаси, даволаниш муддатини қисқартириш ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилади.

Касалликни оғирлик даражасини баҳолаш ва ташхислашни оптималлаштириш бўйича текшириш натижалари “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий маркази” кардиология бўлимида, Тошкент вилояти соматик касалликлари шифохонаси кардиология бўлимида, Гулистон тиббиёт кластери терапия бўлимида, Жондор туман тиббиёт бирлашмаси кардиология бўлимида соғлиқни сақлаш амалиётига киритилди. Татбиқ қилинган натижалар касаллик кечиши эҳтимоллигини аниқлашга имкон беради, беморларнинг клиникада бўлиш куни қисқарганига таъсир кўрсатиб ҳаёт сифати яхшиланди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 1 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 1 таси хорижий ва 4 таси маҳаллий журналларда чоп этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та боб, хулоса, амалий тавсия ва фойдаланилган адабиётлардан иборат. Диссертация ҳажми 117 бет.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** олиб борилаётган тадқиқотнинг долзарблиги ва тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асосланади, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланади, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва техникасининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, илмий янгилик кўрсатилади ва тадқиқотнинг амалий натижалари, уларнинг илмий- амалий аҳамияти, амалиётга татбиқ этилиши, апробация тадқиқоти натижалари, чоп этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар очиб берилади.

**Диссертациянинг биринчи боби** «Адабиётлар шарҳи» томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) нинг физиологик ва патологик жараёнлардаги роли кенг ёритилган. VEGF қон томирларининг ўсишини бошқарувчи асосий сигнал молекуласи ҳисобланиб, ангиогенез ва васкулогенез жараёнларида иштирок этади. Тадқиқотлар шунни кўрсатадики, VEGF-А турли изоформалари орқали хужайраларнинг ўсиши, миграцияси ва дифференцияланишига таъсир қилади.

Шунингдек, VEGF нинг юрак-қон томир тизимидаги ўрни ўрганилган. Юрак мушак ҳужайралари – кардиомиоцитлар VEGF ишлаб чиқарувчи ва уни нишонга олувчи асосий ҳужайралардан бири эканлиги қайд этилган. VEGF нинг юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти ва атеросклероз каби касалликлардаги таъсири илмий тадқиқотлар орқали таҳлил қилинган.

Бундан ташқари, VEGF ва эндотелин тизимлари ўзаро боғлиқлиги ҳам муҳокама қилинган. VEGF ангиогенезни фаоллаштиради, эндотелин-1 томирларнинг торайишига ва қон босимининг ошишига сабаб бўлади. Ушбу икки тизимнинг мувозанати юрак-қон томир касалликларининг ривожланишига бевосита таъсир қилади.

Бобда мавжуд илмий адабиётлар таҳлил қилиниб, VEGF ва юрак-қон томир тизимидаги патологик жараёнлар ўртасидаги боғлиқлик чуқур ёритилган. Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**» иккинчи бобида текширилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари тўғрисидаги маълумотлар, шунингдек тадқиқотлар ҳақида маълумотлар мавжуд. **Клиник материалнинг умумий хусусиятлари ва тадқиқот усуллари**

Тадқиқотда Ўзбекистон Республикаси ССВ “РИТ ва ТРИАТМ” Давлат муассасаси стационарида кузатувда бўлган юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган 108 нафар бемор иштирок этди. Беморларнинг ташхиси клиник белгилари, миокард инфаркти тарихи, электрокардиографик маълумотлар ҳамда коронар ангиография натижаларига асосланган. Барча беморларда артериал гипертензия, 2-тур қандли диабет, инсулинга сезгирлик пасайиши, гиперурикемия каби фон патологиялари қайд этилган.

Тадқиқот усуллари. Барча беморлар ва 20 нафар соғлом кўнгиллилар (назорат гуруҳи) эхокардиография (ЭхоКГ), эндотелий функцияси тестлари (эндотелийга боғлиқ вазодилатация, VEGF ва ET-1 концентрацияси) орқали текширилди. Кейин беморлар 2 гуруҳга бўлинган:

- Т гуруҳи – триметазидин (80 мг/кун).
- А гуруҳи – L-аргинин аспартат (3 г/кун).

Кузатиш 3 ой давом этган. Тадқиқотда қон зардобидидаги VEGF ва ET-1 даражалари ELISA усулида баҳоланди. Беморларнинг эхокардиография параметрлари ультратовуш диагностикаси асосида ўрганилди. Олинган маълумотлар Microsoft Excel ёрдамида статистик таҳлил қилинди, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар Студент тести, хи-квадрат тести, Пирсон корреляция таҳлили орқали баҳоланди.

Тадқиқот натижалари ЮИК ва юрак етишмовчилигида VEGF ва ET-1 ролини баҳолаш, шунингдек, турли даволаш усуллариининг самарадорлигини аниқлашга йўналтирилган.

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**«Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелий ва миокарднинг структуравий ва функционал ҳолати»** диссертациясининг учинчи боби бўлиб, миокард ва эндотелиал ремоделланиш хусусиятлари ва эндотелиал дисфункция белгиларининг концентрацияси ўртасидаги патогенетик муносабатларни тавсифлайди.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, эндотелиал дисфункциянинг гуморал белгилари юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда соғлом кўнгиллилар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган (3-жадвал). Шундай қилиб, юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда VEGF концентрацияси 11,09 марта ( $p < 0,001$ ), ET-1 - 10,33 марта ( $p < 0,001$ ) га ошди.

Корреляция таҳлили VEGF концентрацияси ва зарарланган коронар хуудлар сони ( $r=0,84$ ,  $p < 0,01$ ) ўртасида кучли ижобий боғлиқлик, майдонлар ( $r=0,68$ ,  $p < 0,01$ ) ва ET-1 концентрацияси ва VEGF концентрацияси ўртасида ( $r=0,68$ ,  $p < 0,01$ ) шунингдек, ET-1 концентрацияси ва таъсирланганлар сони ўртасидаги ўртача кучнинг ижобий муносабатини аниқлади.

### 1-жадвал

#### Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ва соғлом одамларда эндотелийнинг структуравий ва функционал ҳолатининг қиёсий хусусиятлари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=20)	Юрак ишемик касаллиги (n=108)
Томир эндотелий ўсиш омили, пг/мл	76,45±10,90	848,09±77,50***
Эндотелин-1, фмоль/л	0,22±0,02	2,27±0,15***
Елка артерияси 0, мм	4,19±0,15	4,18±0,07
Елка артерияси 1, мм	4,35±0,15	4,25±0,07
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация, %	16,55±0,46	7,08±0,62***

Эслатма: \* - гуруҳлар орасидаги фарқларнинг аниқлиги. Бир белги -  $p < 0,05$ , иккита белги -  $p < 0,01$ , учта белги -  $p < 0,001$ .

Шунингдек, қон томир тўшагининг функционал ремоделланиши соғлом одамлар билан солиштирганда эндотелийга боғлиқ вазодилатация даражасининг 2,34 баравар камайиши билан тавсифланади ( $p < 0,001$ ). Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳида беморларнинг кўпчилигида (55,55%) ЭБВД етарли эмас (10% дан кам), беморларнинг 11,11% парадоксал вазоконстрикцияга эга.

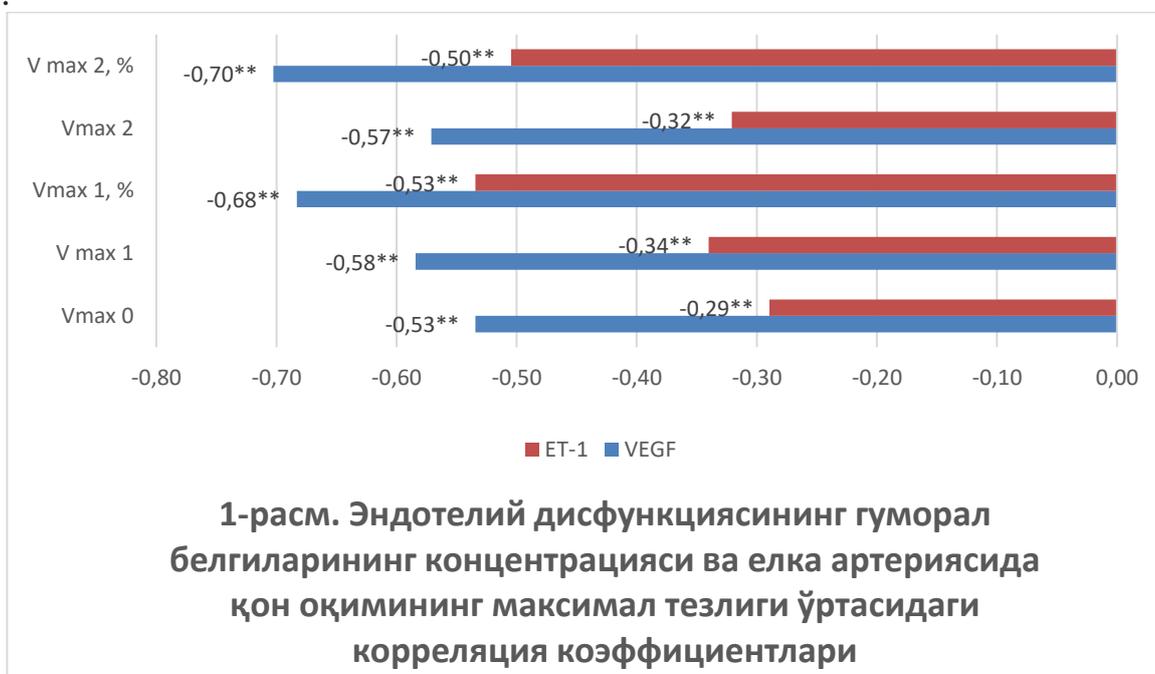
Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда, эндотелиал дисфункциянинг ривожланишига қарамасдан, ЕА диаметри соғлом одамлар гуруҳидаги томирнинг диаметридан дастлаб ва 5 дақиқалик артериал сиқилишдан кейин фарқ қилмади.

Корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, эндотелиал дисфункциянинг қиймати ва эндотелиал дисфункция белгиларининг концентрацияси ўртасида

сезиларли салбий боғлиқлик мавжуд: VEGF концентрацияси билан кучли ( $r=-0,80$ ,  $p<0,01$ ) ва ET-1 концентрацияси билан ўртача. ( $r=-0,61$ ,  $p<0,01$ ).

ЕАда қон оқимининг максимал тезлиги динамикасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЮИК бўлган беморларда тадқиқотнинг барча босқичларида максимал тезлик соғлом кўнгиллилар гуруҳига қараганда паст бўлган (дастлаб 1,21 марта, декомпрессиянинг 5-секундида 1,51 марта ва 60 секундида 1,39 да марта) сиқишни олиб ташлангандан кейин тезликнинг пастроқ ўсиши билан: шунинг учун декомпрессиянинг 5-секундига нисбатан нисбий динамика ЮИК гуруҳида  $\pm 1,50\%$ , мос равишда (2,57 марта кам,  $p<0,001$ )  $20,48\pm 0,59\%$ , НГда  $51,25\pm 3,48\%$  (динамика 2,50 марта кам,  $p<0,001$ ), 60-сонияда -  $10,19\pm 0,36\%$  ва  $26,20\pm 1,50\%$  ни ташкил этди.

Корреляция таҳлили VEGF концентрацияси билан кўпроқ ва ET-1 концентрацияси билан камроқ аниқ бўлган эндотелиал дисфункциянинг гуморал белгилари билан тестнинг барча босқичларида ЕА да қон оқими тезлиги ўртасида сезиларли салбий муносабатлар мавжудлигини кўрсатди (1-расм).



Эслатма: \* - корреляция коэффицентининг ишончилиги. Бир белги -  $p<0,05$ , иккита белги -  $p<0,01$ .

Эхокардиография тадқиқоти шуни кўрсатдики, юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан юракнинг барча камералари кенгайган (4-жадвал): юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда чап бўлмача (ЧБ) нинг назорат гуруҳига нисбатан ўсиши 59,27 %, чап қоринча (ЧҚ) – 37,86%, ўнг қоринча (ЎҚ) – 31,56% ва ўнг бўлмача (ЎБ)– 49,18% (барча кўрсаткичлар бўйича гуруҳлараро фарқларнинг ишончилиги –  $p<0,001$ ) ни ташкил этди. Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда қоринчалараро тўсиқ (ҚАТ) қалинлиги назорат гуруҳига ( $p<0,01$ ) нисбатан сезиларли даражада каттароқ (10,72%) эди, бу ишемик апоптозга жавобан миокард

гипертрофиясини акс эттиради. Чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) калинлиги гуруҳлар ўртасида фарқ қилмади. Гипертрофияга нисбатан дилатациянинг устунлиги юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда чап қоринча деворининг нисбий калинлиги (ЧҚДНК) даражасининг сезиларли даражада пасайишига олиб келди (14,74% га, гуруҳлараро фарқларнинг ишончлилиги -  $p < 0,01$ ). Юрак бўшлиқларининг кенгайиши бўшлиқларнинг геометриясини ўлчаш билан бирга бўлди, шунинг учун юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда чап қоринча шарсимон индекси (ЧҚ ШИ) 18,88% га ошди ( $p < 0,001$ ).

Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ЧҚ миокардининг массаси назорат гуруҳига нисбатан 90,06% га ( $p < 0,001$ ) ошди. Шундай қилиб, юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳида беморларнинг кўпчилиги (93 киши - 86,11%) ЧҚ гипертрофияси (ЧҚГ, ЧҚММи 110 г / м<sup>2</sup> ёки ундан кўп) бўлган.

ЧҚ систолик функцияси юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда минтақавий қисқарис бузилиш индекси ошиши характерланади ва НГ билан солиштирганда (53,09% га,  $p < 0,001$ ) минтақавий контрактилик бузилишларини акс эттиради, шунингдек умумий систолик функция кўрсаткичининг (НГ кўрсаткичига нисбатан -14,00%,  $p < 0,001$ ) пасайиши билан тавсифланади.

ЎҚ систолик функцияси майдон кичрайиш фракцияси (МКФ) индексининг пасайиши билан тавсифланган - ЎҚ бўшлиғининг мураккаб геометрияси туфайли майдон бўйича ҳисобланган ЎҚ учун қисқариш фракцияси (ҚФ) аналог. Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ЎҚ МКФ назорат гуруҳига қараганда 8,27% га кам ( $p < 0,05$ ).

Диастолик функция юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларнинг 100 фоизида турли хил дисфункцияларни аниқлади, назорат гуруҳида диастолик дисфункция (10,97%, гуруҳлар ўртасида диастолик дисфункциянинг турли хил турлари билан касалланиш даражасидаги гуруҳлараро фарқларнинг ишончлилиги квадрат  $4 \times 2 = 57,67$ ,  $p < 0,001$ ) фақат 11 беморда қайд этилган. Диастолик функциянинг бузилишлари орасида кечиктирилган бўшашиш варианты устунлик қилди.

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда ЎҚ диастолик тўлдирилиши ҳам бузилган (беморларнинг 59,26%), назорат гуруҳи вакилларида диастолик тўлдириш нормал эди (диастолик тўлдиришнинг турли хил вариантлари пайдо бўлиш частотасидаги гуруҳлараро фарқларнинг ишончлилиги квадрат  $2 \times 4 = 23,70$ ,  $p < 0,001$ ).

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда ЧҚ диастолик ва систолик функцияларининг бузилиши ЧБ бўшлиғида ва ўпка артирияси (ЎА) тизимида ўртача босимнинг 64,17% га ошишига олиб келди ( $p < 0,001$ ). ЮИК гуруҳидаги 80 беморда (74,07%), тезлашув вақтининг ЎА клапанидаги чиқариш вақтига нисбати билан аниқланган ЎАдаги ўртача босим нормал қийматдан (19 мм.сим.уст.) ошиб кетди.

Тадқиқотда Теі индекси - миокард фаолиятининг ажралмас индекси, миокарднинг самарадорлигини тавсифловчи, яъни интравентрикуляр босимнинг самарали ўзгариши учун зарур бўлган вақт ўрганилди. Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда Теі индекси НГ индексига нисбатан ошди (чап қоринча учун 27,19%,  $p < 0,01$  ва ўнг қоринча учун 18,35%, н.д.).

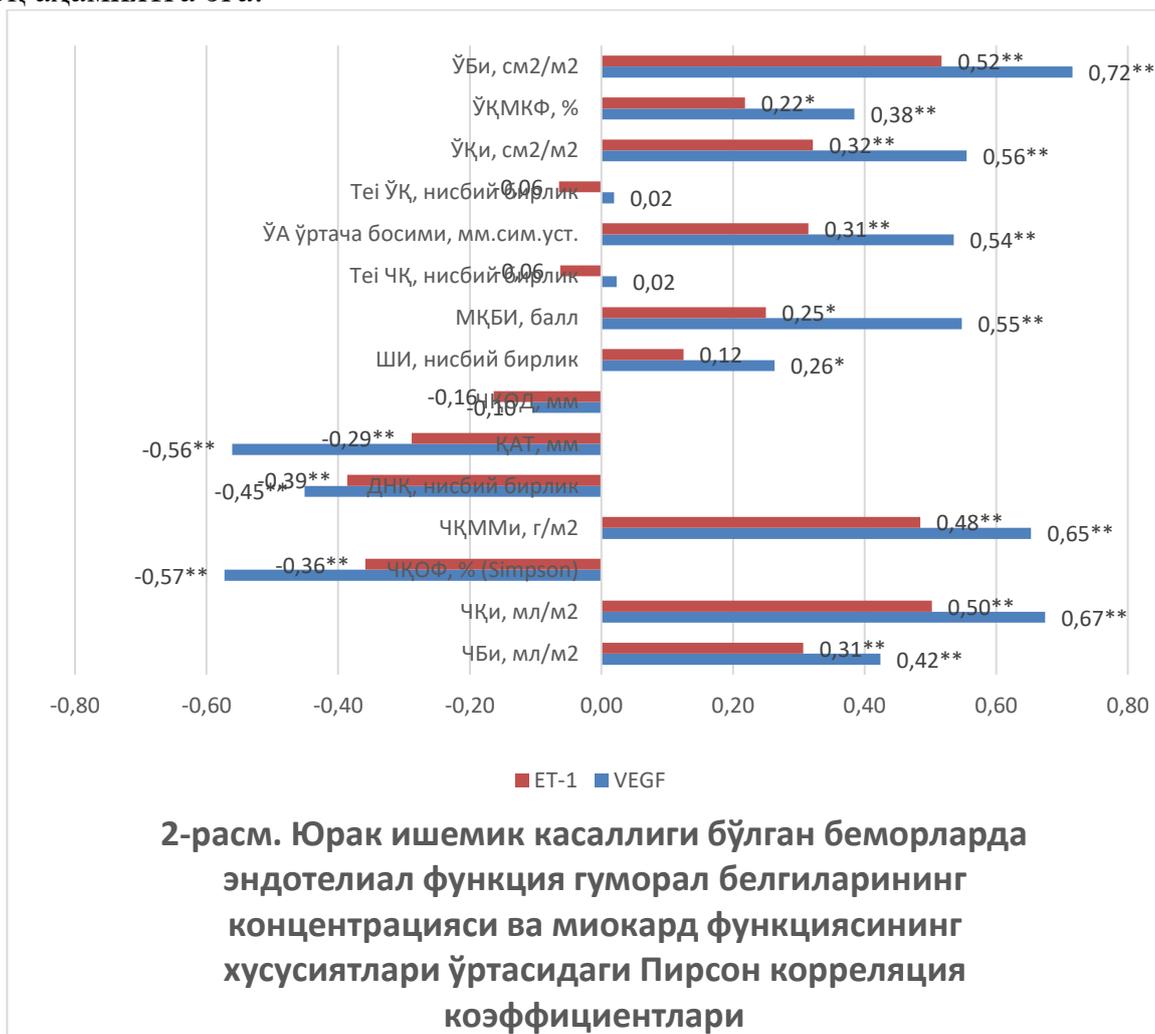
2-жадвал

**Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ва соғлом одамларда миокарднинг структуравий ва функционал ҳолатининг қиёсий хусусиятлари**

	Назорат гуруҳи	барча ЮИК
Чап бўлмача, мл/м <sup>2</sup>	26,90±1,75	42,84±0,87***
Чап қоринча, мл/м <sup>2</sup>	51,55±1,55	71,06±2,20***
Чап қоринча отиш фракцияси % (Simpson)	61,00±1,25	52,46±0,94***
Чап қоринча миокард массаси индекси, г/м <sup>2</sup>	87,20±2,52	165,73±4,93***
Чап қоринча деворининг нисбий қалинлиги, нисбий бирлик	0,37±0,01	0,31±0,01**
Қоринчалараро тўсик, мм	9,40±0,23	10,41±0,19**
Чап қоринча орқа девори, мм	9,55±0,20	9,61±0,12
Шарсимонлик индекси, нисбий бирлик	0,54±0,07	0,64±0,01***
Минтақавий қисқариш бузилиш индекси, балл	1,00±0,00	1,53±0,04***
Теі Чап қоринча, нисбий бирлик	0,60±0,01	0,77±0,06**
Ўпка артерияси ўртача босими, мм.сим.уст.	14,85±0,27	24,38±0,68***
Теі Ўнг қоринча, нисбий бирлик	0,63±0,01	0,75±0,06
Ўнг қоринча, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	19,70±0,54	25,91±0,70***
Ўнг қоринча майдон кичрайиш фракцияси, %	48,40±1,53	44,40±0,63*
Ўнг бўлмача, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	15,25±1,12	22,75±1,28***

Эслатма: \* - гуруҳлар орасидаги фарқларнинг аниқлиги. Бир белги -  $p < 0,05$ , иккита белги -  $p < 0,01$ , учта белги -  $p < 0,001$ .

Корреляция таҳлили VEGF ва ET-1 эндотелиал функциясининг гуморал омиллари концентрацияси ва миокардни ремоделланиш хусусиятлари ўртасида сезиларли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди: юрак камералари, ЧҚММи, МҚБИ, ЎА ўртача босими ва ЎҚ нинг МКФ билан ижобий муносабат ва ҚАТ қалинлиги, ЧҚДНҚ, ЧҚОФ қиймати билан салбий муносабат (2-расм). ET-1 концентрациясига нисбатан VEGF концентрацияси билан боғлиқлик кўпроқ аҳамиятга эга.



Эслатма: \* - корреляция коэффицентининг ишонччилиги. Бир белги -  $p < 0,05$ , иккита белги -  $p < 0,01$ .

Тадқиқот юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ривожланиши нуқтаи назаридан эндотелий дисфункцияси белгиларининг прогностик аҳамиятини ўрганишга ҳаракат қилди. Ушбу тадқиқотда қабул қилинган СЮЕ мезони ЧҚОФ эди. Шу мақсадда ЧҚОФ 50% ва ундан юқори (68 киши, 62,96%) ва ЧҚОФ 50% дан паст бўлган беморлар (40 киши, 37,04%), шунингдек, VEGF концентрацияси ўртача (654 пг / мл, 54) дан юқори бўлган беморлар, 50% ва ўртачадан паст (54

бемор, 50%) ва ET-1 концентрацияси ўртачадан юқори (1,95 фмол / л, 54 бемор, 50%) ва ўртачадан паст бўлган беморлар (54 бемор, 50%, жадвал. 5).

ЧҚ систолик дисфункцияси бўйича 654 пг / мл дан юқори VEGF концентрациясининг прогнозли сезгирлиги 77,50%, ўзига хослик - 66,18%, самарадорлик - 70,37% (хи квадрат = 19,26,  $p < 0,001$ ) ва ET-1 концентрацияси 1,95 фмол / л дан юқори 1 – мос равишда 70,0%, 61,76% ва 64,82% (хи квадрат=10,20,  $p < 0,01$ ).

### 3-жадвал

**Эндотелиал дисфункция белгиларини ҳисобга олган ҳолда чап қоринча систолик дисфункциясининг диагностик самарадорлиги ва нисбий хавфи (чап қоринча отиш фракцияси бўйича гуруҳдаги нисбий улуши қавс ичида берилган)**

Мезонлар	Чап қоринча отиш фракцияси 50% ёки ундан кўп (n=68)	Чап қоринча отиш фракцияси 50% дан кам (n=40)	Чап қоринча отиш фракцияси хавфи 50% дан кам	мезонда чап қоринча отиш фракцияси нисбий хавф 50% дан кам
Томир эндотелий ўсиш омили 654пг/мл дан юқори (n=54)	23 (33,82%)	31 (77,5%)	57,41%	3,44
Томир эндотелий ўсиш омили 654пг/мл дан паст (n=54)	45 (66,18%)	9 (22,5%)*	16,67%	
Эндотелин-1 1,95 фмол/л дан юқори (n=54)	26 (38,24%)	28 (70,0%)	51,82%	2,33
Эндотелин-1 1,95 фмол/л дан паст (n=54)	42 (61,76%)	12 (30,0%)^^	22,22%	

Эслатма: \* - гуруҳлараро частоталар фарқининг ишончилиги хи квадрат  $2 \times 2 = 19,26$ ,  $p < 0,001$ ; ^^ - гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги хи квадрат  $2 \times 2 = 10,20$ ,  $p < 0,01$ .

Тадқиқот, шунингдек, миокардни ремоделланиши (ремоделланиш кичик тури), эндотелий (парадоксал вазоконстрикция) ва коронар қон оқимининг (уч томирли шикастланиш, 6-жадвал) гемодинамик белгиларининг диагностик аҳамияти ва нисбий хавфини аниқлади.

Уч томирли шикастланиш: сезувчанлик - 62,5%, ўзига хослик - 85,29%, диагностик сезгирлик - 76,85% (хи квадрат  $2 \times 2 = 26,11$ ,  $p < 0,001$ ).

Парадоксал вазоконстрикция: сезувчанлик 30,0%, ўзига хослик - 100%, диагностик самарадорлиги - 74,08% (нд).

ЧҚ дилатацияси ва гипертрофия турига кўра миокардни ремодделлаш: сезувчанлик - 45,0%, ўзига хослик - 92,65%, диагностика самарадорлиги - 75,0% (хи квадрат  $2 \times 2 = 21,02$ ,  $p < 0,001$ ).

#### 4-жадвал

### Гемодинамик белгиларни ҳисобга олган ҳолда диагностика самарадорлиги ва чап қоринча систолик дисфункциясининг нисбий хавфи (чап қоринча отиш фракцияси бўйича гуруҳдаги нисбий нисбат қавс ичида берилган)

Мезонлар	Чап қоринча отиш фракцияси 50% ёки ундан кўп (n=68)	Чап қоринча отиш фракцияси 50% дан кам (n=40)	Чап қоринча отиш фракцияси хавфи 50% дан кам	мезонда чап қоринча отиш фракцияси нисбий хавф 50% дан кам
Уч томирли шикастланиш (n=35)	10 (14,71%)	25 (62,5%)*	71,43%	3,48
Бир ва икки томирли шикастланиш (n=73)	58 (85,29%)	15 (37,5%)*	20,55%	
Парадоксал вазоконстрикция (n=12)	0 (0%)	12 (30%)**	100%	3,43
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация 0 ва ундан юқори (n=96)	68 (100%)	28 (70,0%)*	29,17%	
Чап қоринча гипертрофияси+/ дилатацияси+ (n=23)	5 (7,35%)	18 (45,0%)*	78,26%	3,02

Чап қоринча гипертрофияси + ва Чап қоринча гипертрофияси - (n=85)	63 (92,65%)	22 (55,0%)^^	25,88%	
---	-------------	--------------	--------	--

Эслатма: \*\* - гуруҳлараро частоталар фарқининг ишончлилиги хи квадрат  $2 \times 2 = 26,11$ ,  $p < 0,001$ ; ^^ - гуруҳлараро фарқнинг ишончлилиги хи квадрат  $2 \times 2 = 21,02$ ,  $p < 0,001$ .

Боб таҳлил қилинган материални умумлаштирган хулоса билан тугаган.

**Диссертациянинг тўртинчи боби «Миокарднинг ишемик ремоделланиши нуқтаи назаридан эндотелий дисфункцияси учун дори терапиясининг самарадорлиги»** Триметазидин ва Л-аргининни асосий терапияга киритиш асосида ўрганилаётган кўрсаткичларнинг динамикасини тавсифлайди.

Тадқиқотга киритилган юрак ишемик касаллиги бўлган барча беморлар тасодикий равишда 2 даволаш гуруҳига бўлинган. Гуруҳлар ўрганилган антропометрик ва юрак-қон томир параметрлари бўйича таққосланган (7-жадвал), Т гуруҳида сезиларли даражада юқори бўлган имплантация қилинган стентларнинг ўртача сони бундан мустасно ( $p < 0,05$ ).

Иккала терапевтик гуруҳда VEGF концентрациясининг сезиларли пасайиши кузатилди (иккала гуруҳдаги дастлабки маълумотлар билан  $p < 0,001$  сезиларли фарқ), триметазидинни қўллаш билан аниқроқ (гуруҳлар орасидаги нисбий динамикада сезиларли фарқ  $p < 0,001$ ), бу эса ушбу гуруҳдаги маркернинг концентрациясининг сезиларли даражада пасайишига олиб келди ( $p < 0,05$ ). ET-1 концентрацияси иккала таққослаш гуруҳида ҳам сезиларли даражада камайди (дастлабки маълумотлар билан  $p < 0,001$  сезиларли фарқ), ҳар иккала гуруҳда динамикада фарқларсиз.

ЕА диаметри иккала гуруҳда ҳам сезиларли даражада камайди - манжетни сиқишдан олдин ва кейин ( $p < 0,001$  ҳар иккала таққослаш гуруҳидаги дастлабки маълумотлар билан фарқнинг аниқлиги, сиқиш тестининг иккала босқичида), аммо, А гуруҳида динамика сезиларли даражада катта эди (гуруҳлар орасидаги нисбий динамикадаги фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги). Натижада, кузатувнинг 3-ойида эришилган ЕА диаметри Л-аргининни қабул қилган беморлар гуруҳида сезиларли даражада каттароқ бўлди (синовнинг иккала босқичида гуруҳлараро фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги), бу, эҳтимол, унинг фармакологик хусусиятлари билан боғлиқ азот оксиди донатори.

Гуруҳлар орасидаги нисбий динамикада сезиларли фарқ бўлмаган ҳолда, ЭБВД даражаси иккала гуруҳда ҳам кузатув пайтида ортди ( $p < 0,001$  дастлабки маълумотлардан сезиларли фарқ).

Юракни ремоделланиши нуқтаи назаридан, иккала гуруҳда ҳам юракнинг чап камералари ҳажмининг клиник жиҳатдан аҳамиятсиз пасайиши

(Т гуруҳида ЧБи нинг дастлабки маълумотлари билан фарқнинг  $p < 0,01$  аниқлиги, фарқнинг  $p < 0,05$  аниқлиги А гуруҳидаги ЧБи ва иккала гуруҳдаги ЧҚи нинг дастлабки маълумотлари билан) қайд этилди. Барқарор девор қалинлиги фонида ЧҚ ҳажмларининг пасайиши девор нисбий қалинлиги (ДНҚ) нинг сезиларли пасайишига (ҳар икки гуруҳда  $p < 0,001$  сезиларли фарқ) олиб келди. ЧҚ ҳажмининг пасайиши бўшлиқ геометриясининг яхшиланиши билан боғлиқ эди (ШИда пасайиш, ҳар иккала гуруҳда  $p < 0,001$  сезиларли фарқ). Сферик деформация даражасининг пасайиши билан ЧҚ геометриясининг ўзгариши ДНҚ нинг сезиларли даражада пасайишига (35% га) олиб келди, ЧҚи нинг атиги 2,19% ва 1,36% га камайиши (мос равишда Т ва А гуруҳлари). ЧҚ геометриясининг яхшиланиши ЧҚ миокард фаолиятининг самарадорлигини оширишга ёрдам берди, бу ЧҚ миокарди фаолияти интеграл индекси ( $Te_i$ ) нинг пасайиши билан (ҳар иккала гуруҳдаги дастлабки маълумотлар билан фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги) намоён бўлди. Ушбу ўзгаришлар, дастлабки ЧҚОФ ва МКБИ сақланишига қарамай, пост-капилляр ўпка гипертензиясининг оғирлигининг пасайишига (ЎА ўртача босимининг пасайиши, ҳар иккала гуруҳдаги дастлабки маълумотлар билан фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги) ёрдам берди. Кичик қон айланиш доирасидаги босимнинг пасайиши ЎҚ га юқнинг пасайишига олиб келди, бу миокард функцияси самарадорлигининг яхшиланиши билан намоён бўлди: ЎҚ  $Te_i$  нинг пасайиши ва ЎҚ МКФ нинг ошиши ( $p < 0,001$  аниқлиги ҳар иккала гуруҳдаги иккала параметрнинг дастлабки маълумотларидан фарқ). Юракнинг структуравий ва функционал параметрларидаги барча ўзгаришлар иккала таққослаш гуруҳида ҳам солиштириш мумкин эди.

#### 5-жадвал

### Триметазидин ва L-аргининни стандарт терапияга киритиш фонида юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда миокард ва эндотелиал функция кўрсаткичларининг қиёсий динамикаси.

	Дастлабки Т (n=56) А (n=52)	3 оу	Нисбий динамика (%)
Ёши, йил	$65,36 \pm 9,44$ $69,21 \pm 13,96$		
Оғирлиги, кг	$76,63 \pm 2,79$ $78,90 \pm 2,21$		
Бўйи, см	$169,63 \pm 1,57$ $170,90 \pm 1,62$		
Инфарктдан кейинги кардиосклероз, миқдор	$0,96 \pm 0,12$ $1,12 \pm 0,13$		
Шикастланган ҳовузлар сони	$2,04 \pm 0,11$ $2,00 \pm 0,11$		
Стентлаш	$0,59 \pm 0,07$		

	0,38±0,07*		
Аорта коронар шунтлаш	0,13±0,04 0,27±0,06		
Томир эндотелий ўсиш омили, пг/мл	916,80±120,25 774,10±96,70	458,75±76,03 <sup>^^^</sup> 734,92±95,46 <sup>*^^^</sup>	-45,19±3,60 -8,98±1,27 <sup>***</sup>
Эндотелин-1, фмол/л	2,40±0,22 2,13±0,21	1,98±0,22 <sup>^^^</sup> 1,71±0,21 <sup>^^^</sup>	-40,38±7,67 -45,59±6,89
Елка артерияси 0, мм	4,18±0,09 4,17±0,10	4,28±0,09 <sup>^^^</sup> 5,03±0,11 <sup>***^^^</sup>	2,52±0,12 21,51±1,70 <sup>***</sup>
Елка артерияси 1, мм	4,25±0,09 4,25±0,10	4,37±0,09 <sup>^^^</sup> 5,13±0,11 <sup>***^^^</sup>	2,96±0,13 21,52±1,66 <sup>***</sup>
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация, %	6,48±0,88 7,73±0,89	8,53±0,93 <sup>^^^</sup> 9,78±0,93 <sup>^^^</sup>	23,33±4,37 24,85±3,87
Чап бўлмача, мл/м2	43,04±1,25 42,63±1,22	42,50±1,22 <sup>^^</sup> 42,08±1,19 <sup>^</sup>	-1,11±0,38 -1,16±0,46
Чап қоринча, мл/м2	72,80±3,43 69,19±2,71	70,20±2,69 <sup>^</sup> 67,87±2,41 <sup>^</sup>	-2,19±0,75 -1,36±0,59
Чап қоринча отиш фракцияси, % (Simpson)	51,80±1,47 53,17±1,14	52,70±1,19 53,42±1,14	17,43±16,96 0,49±0,29
Чап қоринча миокард массаси индекси, г/м2	170,34±7,04 160,77±6,96	159,73±7,20 153,90±7,51	-3,33±3,67 1,69±6,01
Девор нисбий калинлиги, нисбий бирлик	0,31±0,01 0,31±0,01	0,42±0,01 <sup>^^^</sup> 0,42±0,01 <sup>^^^</sup>	35,54±1,58 34,93±1,52
Қоринчалараро тўсиқ, мм	10,45±0,27 10,37±0,28	10,48±0,26 10,40±0,27	0,48±0,34 0,55±0,39
Чап қоринча орқа девори, мм	9,63±0,17 9,60±0,19	9,66±0,17 9,65±0,18	0,45±0,32 0,82±0,62
Шарсимонлик индекси, нисбий бирлик	0,65±0,01 0,63±0,03	0,57±0,01 <sup>^^^</sup> 0,56±0,03 <sup>^^^</sup>	-11,91±0,48 -11,25±0,59
Минтақавий қисқариш бузилиш индекси, балл	1,55±0,06 1,51±0,06	1,55±0,06 1,51±0,06	0,00±0,00 0,00±0,00
Теі Чап қоринча, нисбий бирлик	0,70±0,01 0,83±0,12	0,46±0,01 <sup>^^^</sup> 0,58±0,12 <sup>^^^</sup>	-34,39±1,20 -34,54±1,68
Ўпка артерияси ўртача босими, мм.сим.уст.	24,05±0,90 24,73±1,04	21,74±0,87 <sup>^^^</sup> 22,50±1,01 <sup>^^^</sup>	-10,02±0,87 -9,51±0,83

Tei Ўнг қоринча, нисбий бирлик	$0,69 \pm 0,01$ $0,82 \pm 0,12$	$0,43 \pm 0,01^{^^}$ $0,55 \pm 0,12^{^^}$	$-37,46 \pm 1,29$ $-37,48 \pm 1,80$
Ўнг қоринча, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$25,60 \pm 0,93$ $26,24 \pm 1,07$	$25,29 \pm 0,90$ $25,78 \pm 1,01$	$-0,93 \pm 0,67$ $-0,99 \pm 1,16$
Ўнг қоринча майдон кичрайиш фракцияси, %	$44,13 \pm 0,83$ $44,69 \pm 0,98$	$46,44 \pm 0,87^{^^}$ $46,93 \pm 1,02^{^^}$	$5,33 \pm 0,45$ $5,07 \pm 0,42$
Ўнг бўлмача, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$23,14 \pm 1,91$ $22,33 \pm 1,72$	$22,98 \pm 1,91$ $22,17 \pm 1,71$	$-0,55 \pm 0,39$ $-0,54 \pm 0,40$

Эслатма: \* - гуруҳлар орасидаги фарқнинг ишончилиги, ^ - дастлабки маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги. Бир белги -  $p < 0,05$ , иккита белги -  $p < 0,01$ , учта белги -  $p < 0,001$ .

Шундай қилиб, тадқиқот шуни кўрсатдики, эндотелийнинг функционал ҳолатини яхшилашга қаратилган дори-дармонларни даволаш режимига киритиш миокардни тесқари ремоделланиш тенденциясига ЧҚ геометриясини яхшилаш ва қон босимининг пасайиши билан унинг фаолияти самарадорлигини ошириш кичик қон айланиш доираси ва ЎҚ миокардининг фаолиятини яхшилаш ёрдам беради.

VEGF концентрацияси ва зарарланган коронар артериялар сонининг эндоваскуляр дисплазия даражаси билан кучли боғлиқлигини, шунингдек, ET-1 концентрациясига нисбатан ЧҚОФ билан аниқроқ боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда, Триметазилин ва Л-аргининнинг самарадорлиги маркернинг концентрациясига қараб ўрганилди (8-жадвал). Шу мақсадда барча беморлар VEGF концентрацияси бизнинг тадқиқотимизда қайд этилган ўртача қийматдан (654 пг / мл) юқори ва пастроқ бўлган гуруҳларга бўлинган. Маркернинг юқори ва паст концентрацияси бўлган иккала терапевтик гуруҳнинг беморлари антропометрик хусусиятлар ва анамнестик хусусиятларда фарқ қилмади. Фақатгина шикастланган коронар ховузулар сони юқори маркер концентрациясига эга бўлган беморларда кўпроқ бўлган (ҳар иккала терапевтик гуруҳда маркер концентрацияси ҳар хил бўлган беморлар ўртасидаги фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги).

ET-1 (иккала терапевтик гуруҳда маркернинг турли концентрацияси бўлган беморлар ўртасидаги фарқнинг  $p < 0,001$  аниқлиги), эндоваскуляр дисплазиянинг паст даражаси (иккала гуруҳда  $p < 0,001$ ), юракнинг янада аниқ патологик ремоделланиши: юракнинг бўшлиқлари кенгайиши, ЧҚ бўшлиғининг шарсимон деформацияси, ҚАТ ЧҚГ нинг ингичкалаши, миокард фаолиятининг интеграл индекси (Tei) ва посткапилляр ўпка гипертензияси (ЎГ) нинг ортиши.

Кузатиш жараёнида иккала гуруҳ ҳам юқорида тавсифланган бир томонлама ижобий динамикани кўрсатди (7-жадвал). VEGF концентрациясининг пасайиши Т, ET-1 гуруҳларида аниқроқ бўлди - иккала гуруҳда ҳам VEGF маркерининг юқори ва паст концентрацияси бўлган беморларда бир хил даражада, иккала терапевтик гуруҳда эса VEGF концентрацияси бўлган беморларда кўпроқ ўртачадан юқори ( $p < 0,001$  ET-1

концентрациясининг нисбий динамикасидаги фарқнинг аниқлиги иккала терапевтик таққослаш гуруҳининг юқори ва паст VEGF концентрациясига эга гуруҳлар ва А гуруҳининг VEGF концентрацияси,  $p < 0,01$  VEGF концентрациясидаги фарқлар Т гуруҳида) нисбий динамика кузатилди. ЕА диаметри L-аргинин фониди (барча тўртта таққослаш учун нисбий динамикадаги фарқнинг  $p < 0,001$  аҳамияти) ва терапевтик гуруҳлар ичида - беморларда аниқроқ динамика билан ҳар иккала гуруҳда ҳам маркернинг юқори концентрацияси ( $p < 0,001$  А гуруҳида нисбий динамикадаги фарқнинг аниқлиги,  $p < 0,001$  – Т гуруҳида) кузатиш пайтида ошди.

Структуравий ва функционал ҳолат кўрсаткичларининг нисбий динамикаси иккала терапевтик гуруҳда VEGF юқори концентрацияси бўлган беморларда ЧҚ шарсимон деформация кўрсаткичининг (Т гуруҳида  $p < 0,01$  сезиларли фарқ, А гуруҳида  $p < 0,05$ ) янада аниқ пасайишини аниқлади. ЧҚ геометриясининг янада аниқ яхшиланиши беморларнинг ушбу гуруҳида ЎГ даражасининг сезиларли даражада пасайиши ва ЎҚ систолик хусусиятларининг (МКФ) ортиши билан боғлиқ эди ( $p < 0,001$  барча тўртта таққослашнинг нисбий динамикасидаги фарқнинг аниқлиги). Миокард ремоделланишининг бошқа кўрсаткичларининг нисбий динамикаси иккала терапевтик гуруҳларда ҳам, VEGF маркерининг турли концентрацияси бўлган беморларда ҳам таққосланган.

6-жадвал

**Томир эндотелий ўсиш омили концентрациясига қараб Триметазидин ва L-аргининни асосий терапияга киритиш фониди юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда юрак-қон томир тизимининг структуравий ва функционал параметрларининг динамикаси.**

Кўрсаткич	Т, Томир эндотелий ўсиш омили $< 654$ пг/мл (n=27) Т, Томир эндотелий ўсиш омили $> 654$ пг/мл (n=29)	А, Томир эндотелий ўсиш омили $< 654$ пг/мл (n=27) А, Томир эндотелий ўсиш омили $> 654$ пг/мл (n=25)
	Дастлаб	
Томир эндотелий ўсиш омили, пг/мл	$214,81 \pm 30,69$ $1570,38 \pm 147,12$	$226,22 \pm 32,35$ $1315,71 \pm 99,63$
Эндотелин-1, фмол/л	$1,43 \pm 0,29$ $3,31 \pm 0,21^{***}$	$1,08 \pm 0,20$ $3,27 \pm 0,24^{***}$
Елка артерияси 0, мм	$4,14 \pm 0,14$ $4,22 \pm 0,12$	$4,19 \pm 0,13$ $4,18 \pm 0,17$
Елка артерияси 1, мм	$4,25 \pm 0,14$ $4,24 \pm 0,12$	$4,30 \pm 0,13$ $4,22 \pm 0,16$
Эндотелийга боғлиқ	$11,26 \pm 0,55$ $2,03 \pm 1,07^{***}$	$11,74 \pm 0,60$ $3,92 \pm 1,19^{***}$

вазодилатация, %		
Чап бўлмача, мл/м2	<u>39,78±1,54</u> 46,07±1,76*	<u>39,78±1,48</u> 45,29±1,86*
Чап қоринча, мл/м2	<u>56,26±1,75</u> 88,21±4,85***	<u>56,74±1,65</u> 82,38±4,02*
Чап қоринча отиш фракцияси, % (Simpson)	<u>55,85±2,40</u> 48,03±1,45*	<u>57,00±1,42</u> 49,17±1,51**
Чап қоринча миокард массаси индекси, г/м2	<u>131,96±4,44</u> 206,07±8,60**	<u>132,81±4,86</u> 186,88±10,29**
Деворларнинг нисбий қалинлиги, нисбий бирлик	<u>0,34±0,02</u> 0,29±0,01*	<u>0,35±0,02</u> 0,28±0,01**
Қоринчалараро тўсик, мм	<u>11,78±0,34</u> 9,21±0,25*	<u>11,52±0,36</u> 9,13±0,27*
Чап қоринча орқа девори, мм	<u>9,70±0,24</u> 9,55±0,24	<u>9,56±0,25</u> 9,63±0,31
Шарсимонлик индекси, нисбий бирлик	<u>0,62±0,01</u> 0,68±0,01**	<u>0,58±0,05</u> 0,68±0,01
Минтақавий қисқариш бузилиш индекси, балл	<u>1,30±0,05</u> 1,78±0,09**	<u>1,30±0,04</u> 1,72±0,10**
Теi Чап қоринча, нисбий бирлик	<u>0,66±0,02</u> 0,74±0,01**	<u>0,90±0,24</u> 0,75±0,01
Ўпка артерияси ўртача босими, мм.сим.уст.	<u>21,52±0,68</u> 26,41±1,47**	<u>22,04±0,81</u> 27,33±1,91*
Теi Ўнг қоринча, нисбий бирлик	<u>0,65±0,02</u> 0,73±0,01**	<u>0,89±0,24</u> 0,73±0,01
Ўнг қоринча, см2/м2	<u>22,82±0,67</u> 28,19±1,52**	<u>23,34±0,80</u> 29,05±1,94**
Ўнг қоринча майдон	<u>43,00±0,58</u> 45,17±1,47	<u>43,11±0,79</u> 46,08±1,88

кичрайиш фракцияси, %		
Ўнг бўлмача, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	<u>14,81±2,20</u> 30,90±2,25***	<u>14,67±1,94</u> 30,13±1,80***
3 оу		
Томир эндотелий ўсиш омили, пг/мл	<u>136,99±24,43<sup>^^^</sup></u> 758,32±119,46*** <sup>^^^</sup>	<u>193,74±29,74<sup>^^^</sup></u> 1269,63±98,83*** <sup>^^^##</sup>
Эндотелин-1, фмол/л	<u>1,01±0,29<sup>^^^</sup></u> 2,89±0,21*** <sup>^^^</sup>	<u>0,66±0,20<sup>^^^</sup></u> 2,86±0,24*** <sup>^^^</sup>
Елка артерияси 0, мм	<u>4,26±0,14<sup>^^^</sup></u> 4,30±0,12 <sup>^^^</sup>	<u>5,24±0,15<sup>^^^###</sup></u> 4,84±0,17 <sup>^^^#</sup>
Елка артерияси 1, мм	<u>4,40±0,14<sup>^^^</sup></u> 4,34±0,12 <sup>^^^</sup>	<u>5,38±0,15<sup>^^^###</sup></u> 4,90±0,17* <sup>^^^##</sup>
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация, %	<u>13,69±0,56<sup>^^^</sup></u> 3,72±1,11*** <sup>^^^</sup>	<u>14,17±0,61<sup>^^^</sup></u> 5,56±1,21*** <sup>^^^</sup>
Чап бўлмача, мл/м <sup>2</sup>	<u>39,37±1,51</u> 45,41±1,71* <sup>^</sup>	<u>39,26±1,36</u> 44,67±1,87*
Чап қоринча, мл/м <sup>2</sup>	<u>55,63±1,62</u> 83,76±3,34*** <sup>^</sup>	<u>56,11±1,57</u> 80,21±3,24***
Чап қоринча отиш фракцияси, % (Simpson)	<u>57,26±1,46</u> 48,45±1,45***	<u>57,37±1,38</u> 49,29±1,52***
Чап қоринча миокард массаси индекси, г/м <sup>2</sup>	<u>120,81±4,49</u> 195,97±8,90**	<u>121,89±4,77</u> 184,29±10,93**
Деворларнинг нисбий қалинлиги, нисбий бирлик	<u>0,45±0,02<sup>^^^</sup></u> 0,39±0,02*** <sup>^^^</sup>	<u>0,46±0,02<sup>^^^</sup></u> 0,37±0,01*** <sup>^^^</sup>
Қоринчалараро тўсиқ, мм	<u>11,81±0,33</u> 9,24±0,24**	<u>11,52±0,36</u> 9,21±0,25*
Чап қоринча орқа девори мм	<u>9,78±0,22</u> 9,55±0,24	<u>9,59±0,23</u> 9,71±0,28

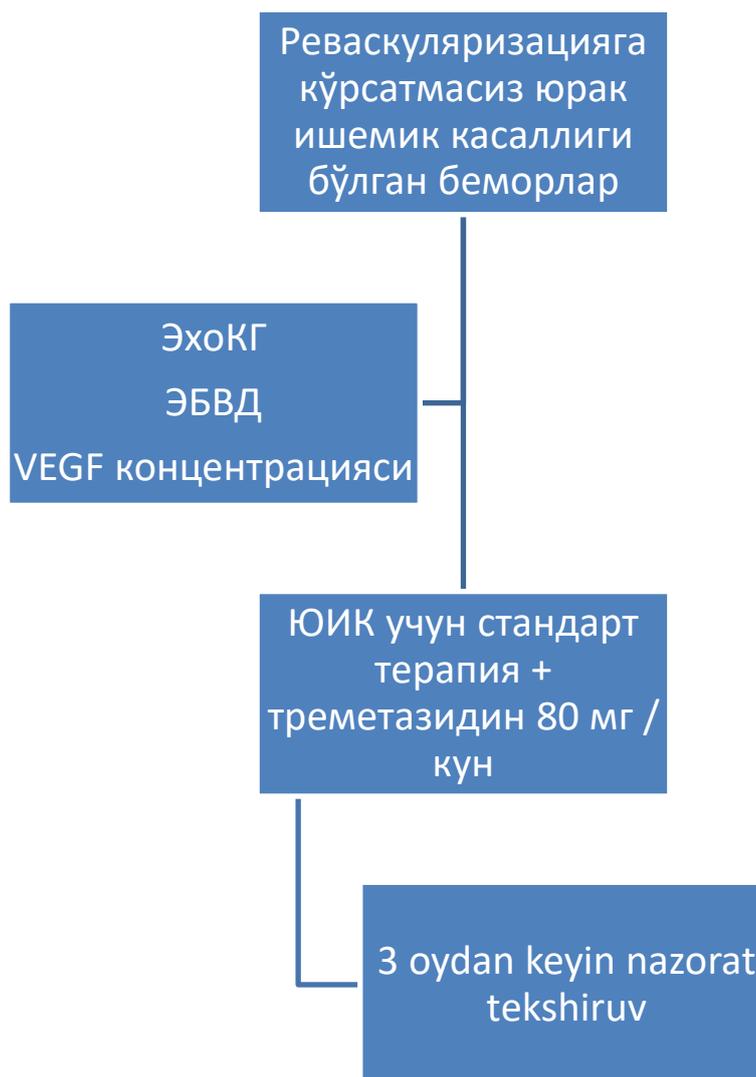
Шарсимонлик индекси, нисбий бирлик	$0,56 \pm 0,01^{^^}$ $0,59 \pm 0,01^{^^}$	$0,52 \pm 0,05^{^^}$ $0,60 \pm 0,01^{^^}$
Минтақавий қисқариш бузилиш индекси, балл	$1,30 \pm 0,05$ $1,78 \pm 0,09^{**}$	$1,30 \pm 0,04$ $1,72 \pm 0,10^{**}$
Теi Чап қоринча, нисбий бирлик	$0,45 \pm 0,02^{^^}$ $0,48 \pm 0,02^{^^}$	$0,68 \pm 0,23^{^^}$ $0,48 \pm 0,02^{^^}$
Ўпка артерияси ўртача босими, мм.сим.уст.	$20,04 \pm 0,66^{^^}$ $23,32 \pm 1,50^{^^}$	$20,57 \pm 0,81^{^^}$ $24,32 \pm 1,93^{^^}$
Теi Ўнг қоринча, нисбий бирлик	$0,42 \pm 0,02^{^^}$ $0,44 \pm 0,02^{^^}$	$0,66 \pm 0,23^{^^}$ $0,44 \pm 0,02^{^^}$
Ўнг қоринча, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$22,66 \pm 0,65$ $27,73 \pm 1,49^{*}$	$23,45 \pm 0,77$ $28,47 \pm 1,91^{*}$
Ўнг қоринча майдон кичрайиш фракцияси, %	$44,48 \pm 0,65^{^^}$ $48,26 \pm 1,47^{*^^}$	$44,58 \pm 0,83^{^^}$ $49,10 \pm 1,86^{*^^}$
Ўнг бўлмача, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$14,63 \pm 2,16$ $30,76 \pm 2,25^{***}$	$14,52 \pm 1,93$ $29,96 \pm 1,77^{***}$

Эслатма: \* - VEGF концентрацияси ўртачадан юқори ва паст бўлган гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг аниқлиги; ^ - дастлабки маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги, # - Т ва А гуруҳлари орасидаги фарқнинг ишончилиги. Бир белги -  $p < 0,05$ , иккита белги -  $p < 0,01$ , учта белги -  $p < 0,001$ .

Тадқиқотда олинган натижаларга асосланиб, биз беморни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқдик (3-расм). Ишлаб чиқилган алгоритмга кўра, юрак ишемик касаллиги билан оғриган барча беморларга диагностика текшируви тавсия этилади, бунда миокарднинг патологик структуравий ва функционал қайта тузилишининг оғирлигини баҳолаш учун эхокардиография, эндотелийнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун манжетли сиқиш тести, шунингдек, VEGF концентрациясини аниқлашдан иборат. ЕТ-1 концентрациясини баҳолаш бошқарув тактикасини аниқлайдиган кўшимча маълумот бермайди ва шунинг учун ушбу алгоритм доирасида тавсия этилмайди..

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган барча беморларга, миокарднинг ишемик ремоделланишида белгилари бўлган, айниқса VEGF концентрацияси 654 пг / мл дан юқори бўлган беморларга Триметазидинни даволаш режимига киритиш тавсия этилади, улардан фойдаланиш VEGF концентрациясининг пасайиши, ЭБВД яхшиланиши, ЧҚ ва ЎҚ миокардининг функционал ҳолатини

яхшилаши ва посткапилляр ЎГ ни камайтириши кўшимча ижобий таъсири билан боғлиқ.



**3-расм. Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларни ишемик юрак-қон томир ремоделланиши нуқтаи назаридан бошқариш алгоритми**

Таклиф этилаётган алгоритмдан фойдаланиш юрак-қон томир тизимининг патологик ремоделланишининг ривожланиши ва юрак етишмовчилигининг ривожланишининг олдини олиш нуқтаи назаридан юрак ишемик касалликларини даволашни оптималлаштиришга имкон беради. Тадқиқотнинг чеклови 3 ойлик қисқа кузатув давридир.

**ХУЛОСАЛАР**

1. Юрак ишемик касаллиги беморларнинг 11% ида парадоксал вазоконстрикция ва 56% ида эндотелийга боғлиқ вазодилатация даражасининг сезиларли пасайиши билан боғлиқ.
2. Миокарднинг ишемик ремоделланиши юрак бўшлиқларининг кенгайиши, чап қоринча бўшлиғининг шарсимон деформацияси, деворларнинг юпқалашиши, чап қоринча миокард массасининг кўпайиши ва камералар (Tei) ўртасида самарали босим градиентига эришиш вақтининг ошиши билан тавсифланади. Миокарднинг структуравий ва функционал

ремоделланиши чап ва ўнг қоринчаларнинг минтақавий ва глобал қисқарувчанлигининг пасайиши, шунингдек, фаол диастолик бўшашишнинг бузилиши ва пост-капилляр ўпка гипертензиясининг шаклланиши билан бирга келади.

3. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган, миокард ремоделланиши бўлган беморларда томир эндотелий ўсиш омили ва эндотелин-1 концентрацияси соғлом одамлар учун хос бўлган қийматлардан 10 баравар юқори. Томир эндотелий ўсиш омили ва эндотелин-1 нинг веноз қондаги концентрацияси миокарднинг патологик ремоделланиши оғирлиги ва эндотелийга боғлиқ вазодилатация бузилиш даражаси билан боғлиқ.

4. Юрак ишемик касаллиги билан касалланган беморларда чап қоринча систолик дисфункцияси унинг гипертрофияси ремоделланиши ва дилатацияси ( $HX=3,02$ ,  $p<0,001$ ), учта коронар қон томир зарарланиши ( $HX=3,48$ ,  $p<0,001$ ), веноз қонда томир эндотелий ўсиш омили концентрацияси  $654\text{пг/мл}$  дан ( $HX=3,44$ ,  $p<0,001$ ), веноз қонда эндотелин-1 концентрацияси  $1,95\text{ фмол/л}$  дан баланд бўлиши ( $HX=2,33$ ,  $p<0,01$ ) каби омиллар билан ифодаланади.

5. Триметазидин ва L-аргининни 3 ой давомида юрак ишемик касаллигини асосий даволаш режимига киритиш томир эндотелий ўсиш омили ( $-45,19\%$  ва  $-8,98\%$ , мос равишда,  $p<0,001$  нисбий динамикадаги фарқнинг аниқлиги) ва эндотелин-1 ( $-40,38\%$  ва  $-45,59\%$ , нисбий динамикада гуруҳлараро фарқлар – нм) концентрациясининг пасайиши, елка артерияси диаметрининг ошиши ( $2,52\%$  ва  $21,51\%$ ,  $p<0,001$ ) ҳамда эндотелийга боғлиқ вазодилатация даражаси ( $23,33\%$  ва  $24,85\%$ , нм), чап қоринча геометрик параметрларининг яхшиланиши ( $-11,91\%$  ва  $-11,25\%$ , нм), иккала қоринча миокардининг ишлаш самарадорлиги ( $Tei$ , учун  $-34,39\%$  ва  $-34,54\%$  чап қоринча  $-37,46\%$  ва  $37,48\%$ , нм), ўпка артерияси ўртача босими пасайиши ( $-10,02\%$  ва  $-9,51\%$ , нм) ва чап қоринча майдон кичрайиш фракциясининг ортиши ( $5,33\%$  ва  $5,07\%$ , нм) билан боғлиқ эди. Таърифланган барча ўзгаришлар сезиларли эди ( $p<0,001$  асл маълумотлар билан фарқнинг аниқлиги).

6. Миокарднинг структуравий ва функционал параметрларининг динамикаси: шарсимонлик индекси, ўпка артерияси ўртача босими, чап қоринча майдон кичрайиш фракцияси, томир эндотелий ўсиш омили ҳамда эндотелин-1 концентрацияси ва елка артерияси диаметрининг триметазидин ва L-аргинин фонида томир эндотелий ўсиш омили концентрацияси  $654\text{ пг/мл}$  дан юқори бўлган беморларда аниқроқ бўлди.

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

---

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

**ТОШЕВ БЕКЗОД БОТИРОВИЧ**

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА 1 и ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ  
НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2022.2.PhD/Tib1075.**

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Аляви Анис Лютфуллаевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик АН РУз

**Официальные оппоненты:**

**Собиров Максуд Атабаевич** – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, заместитель директора по научной работе, д.м.н., профессор

**Кенжаев Сирожиддин Рашидович** - Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Старший научный сотрудник отделения кардиореанимации, DSc

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита диссертации состоится « 12 » марта 2025 г. в 15:00 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 « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 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 к диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным крупных исследовательских центров, «... сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире...»<sup>5</sup>, что обусловлено как распространенностью сердечно - сосудистых заболеваний в популяции, так и их вкладом в структуру смертности. Интерес к лечению сердечно-сосудистых заболеваний определен широким распространением ишемической болезни сердца (ИБС), её ведущей ролью в причинах нетрудоспособности и смертности населения, что придает проблеме не только медицинское, но и социальное значение. К началу XXI в. внимание клиницистов сосредоточилось на роли дисфункции эндотелия в формировании ИБС.

Во всем мире проводятся научные исследования с дисфункциями эндотелия (ДЭ) - это дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных факторов (NO, простагландин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора) с одной стороны и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин 1, супероксид-анион, тромбоксан A<sub>2</sub>, ингибитор тканевого активатора плазминогена) - с другой. Ведущая роль в развитии последней принадлежит нарушению биодоступности эндотелий-продуцируемого оксида азота (NO), активации эндотелина 1 и снижению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.<sup>6</sup>

На сегодняшний день в нашей республике осуществляются широкомасштабные реформы по коренному улучшению качества и доступности высокотехнологичной специализированной медицинской помощи больным с ИБС. В частности, особое внимание уделяется ранней диагностике и профилактике осложнений у больных ИБС, являющейся одной из актуальных проблем медицины. В результате проведенных необходимых мероприятий достигнуты положительные результаты в оказании качественной кардиологической помощи. Несмотря на проводимые целевые меры в системе здравоохранения, на сегодняшний день, в том числе в кардиологии, имеется ряд задач, ожидающих своего решения.

В соответствии со Стратегией развития по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>2</sup>, а также согласно мерам по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Узбекистана на 2022-2026 годы поставлена задача по улучшению качества медицинского обслуживания населения. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных

<sup>5</sup> Камалов, А. Х., & Рахимов, М. Т. (2018). Исследование роли эндотелиальных факторов в миокардиальной ремоделировании при ишемической болезни сердца. Кардиология в Узбекистане, 24(3), 46–50.

<sup>6</sup> Gudbjornsdottir S., et al. Endothelin in the pathogenesis of ischemic heart disease. J. Mol. Cell Cardiol. 2012;53:128–137.

<sup>7</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг Фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сон.

Постановлением Президента Республики Узбекистан №УП-60 «Указ президента республики Узбекистан о стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» от 28 января 2021 г., №ПП-5199 «Постановление Президента Республики Узбекистан о мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 г., №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, №ПП-103 «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» от 21 января 2022 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Во многих крупных научных и высших учебных центрах мира установлено, что нарушение структуры и функции эндотелия при ишемической болезни сердца оказывает значительное влияние на тонус сосудистой стенки и тромбогенность, а также способствует ремоделированию сосудов и сердца за счет вырабатываемых им нейрогормонов. В частности, такие исследования проводятся в University of Sydney (Австралия), King's College Hospital (Великобритания), University of Barcelona (Испания), New York University School of Medicine, Stanford University, Columbia University, University of Illinois (США), University of Pavia, University of Pisa (Италия), Paris Descartes University (Франция), University of Belgrade (Сербия), И.М. Сеченовском медицинском университете (Россия), а также в Республиканском специализированном центре терапии и медицинской реабилитации (Узбекистан).

В настоящее время основными признаками эндотелиальной дисфункции и повреждения являются снижение зависимой от эндотелия вазодилатации, изменение уровня регуляторных пептидов в крови, включая эндотелин-1, простаглицлин, фактор фон Виллебранда, факторы роста, а также увеличение числа циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток (по данным King's College Hospital, Великобритания). Повышенный уровень фактора фон Виллебранда в плазме крови в области повреждения сосудистой стенки, способствующий адгезии тромбоцитов к субэндотелию и запуску коагуляционного каскада, является маркером эндотелиального повреждения. Это проявляется усиленной адгезией и агрегацией тромбоцитов, что отражает системную эндотелиальную дисфункцию (New York University School of Medicine, США).

Многочисленные исследования подтверждают, что эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) является ключевым ферментом, ответственным за синтез оксида азота (NO), который регулирует сосудистый тонус, функционирование

гладкомышечных клеток сосудистой стенки и процессы тромбообразования. Дефицит NO в сосудистой стенке обусловлен, с одной стороны, снижением экспрессии eNOS, что приводит к уменьшению его синтеза, а с другой – химической нейтрализацией уже синтезированных молекул NO под влиянием окислительного стресса, в котором ключевую роль играет супероксид-анион. В последние десять лет экспериментальные и клинические исследования подтвердили значимость системного оксидативного стресса в развитии хронической сердечной недостаточности (Moncada S., Higgs A., 2011; Niebauer J., 2013).

Поиск новых маркеров ремоделирования сосудов и развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями является актуальной задачей современной медицины. В последние годы активно обсуждается роль генетических факторов, в частности, гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в развитии эндотелиальной дисфункции. С учетом вышеизложенного, изучение клинических, гемодинамических и гуморальных признаков эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца и ремоделировании сосудов представляет значимый научно-практический интерес.

**Степень изученности проблемы.** Нарушение структуры и функции эндотелия при ИБС оказывает, существенное влияние на тонус и тромбогенность сосудистой стенки и вырабатываемые им нейрогормоны могут усугублять ремоделирования сосудов и сердца (Naka K.K., Tweddel A.C., Doshi S.H., Henderson A.H. et al., 2016; Harle C.C., 2017). Маркерами дисфункции и повреждения эндотелия являются снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов (ЭЗВД), изменение содержания в крови регуляторных пептидов: эндотелин-1, простаглицина, фактора Виллебранда, фактора роста, повышенное количество циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток. Повышение уровня фактора Виллебранда, осуществляющий адгезию тромбоцитов к субэндотелию в зоне повреждения сосудистой стенки и перенос VIII фактора свертывания крови, в плазме крови служит маркером повреждения эндотелиоцитов и отражением системной эндотелиальной дисфункции, ассоциированную с повышенной адгезией и агрегацией тромбоцитов (Blann A.D. et al, 2013; Lind M., Boman K., Johansson L. et al., 2012). Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов, в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. В качестве причин недостатка NO в стенке сосуда рассматриваются, с одной стороны – снижение его синтеза вследствие угнетения экспрессии соответствующего энзима – эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и с другой стороны – химическая нейтрализация уже образовавшихся молекул NO ключевым звеном процессов оксидативного стресса - образования супероксидного аниона. В течение последнего десятилетия также выполнен ряд экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировавших роль системного окислительного

стресса в прогрессировании ХСН (Moncada S., Higgs A., 2011; Niebauer J., 2013). Большой интерес вызывает поиск возможных новых маркеров ремоделирования сосудов и развития ДЭ у больных ССЗ. Одним из генов, роль которого в развитии эндотелиальной дисфункции широко обсуждается в последние годы, является ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Учитывая выше изложенные представляет интерес изучения клинико-гемодинамических и гуморальных маркеров развития эндотелиальной дисфункции в течение заболвания и процессах ремоделирования у больных ИБС.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации.

**Цель исследования:** изучить роль гуморальных маркеров дисфункции эндотелия -эндотелина 1 и фактора роста эндотелия сосудов на развитие и типы ремоделирования левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца.

**Задачи исследования:**

оценить функциональное состояние эндотелия у больных ИБС с использованием манжеточной компрессионной пробы;

изучить особенности дисфункции и типы ремоделирования левого желудочка у больных ИБС;

изучить гуморальные маркеры дисфункции эндотелия - эндотелина 1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у больных ИБС;

оценить взаимосвязь между параметрами эндотелиальной дисфункции и процессами ремоделирования левого желудочка у больных ИБС.

определить эффективность лекарственных препаратов, влияющих на функциональное состояние эндотелия в аспекте патологического ишемического ремоделирования миокарда

разработать алгоритм тактики ведения больных ИБС с патологическим ремоделированием миокарда в зависимости от наличия признаков дисфункции эндотелиальной системы.

**Объектом исследования явились 108 больных ИБС, верифицированной коронароангиографически.**

**Предметом исследования явились результаты клинических исследований, ЭхоКГ, ЭЗВД, концентрации VEGF, ЭТ-1, статистических данных.**

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

изучено состояние активности сигнальных путей эндотелиальной функции у больных ИБС, верифицированной коронароангиографически;

установлены варианты структурно-функционального ремоделирования миокарда и состояния эндотелиальной функции у больных ИБС;

выявлены маркеры развития ишемического ремоделирования миокарда с систолической дисфункции и их прогностическая значимость;

изучена эффективность триметазидина и L-аргинина в аспекте эндотелиальной и миокардиальной ишемической дисфункции у больных ИБС, в том числе и в зависимости от концентрации VEGF.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

в ходе исследования разработан алгоритм тактики ведения больных ИБС, направленный на оптимизацию терапии с целью улучшения функциональных свойств миокарда и геометрии полости ЛЖ.

разработанный алгоритм включает диагностическое и терапевтическое звенья и рекомендует проведение ЭхоКГ, ЭЗВД и оценку концентрации VEGF.

алгоритм включает рекомендацию включения в схему базисной антиишемической терапии триметазидин в дозе 80мг/сутки не менее трех месяцев.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением в научной работе современных методов клинических, инструментальных, статистических методов исследования и обработкой всех полученных цифровых данных с применением современных компьютерных технологий.

**Научно-практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что проведено изучение активности сигнальных путей эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденной данными коронароангиографии. Установлены варианты структурно-функционального ремоделирования миокарда и состояния эндотелиальной функции у пациентов с ИБС. Выявлены маркеры развития ишемического ремоделирования миокарда, сопровождающегося систолической дисфункцией, а также их прогностическая значимость.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанный алгоритм ведения больных ИБС, направленный на оптимизацию терапии с целью улучшения функциональных свойств миокарда и нормализации геометрии левого желудочка. Алгоритм включает диагностическое и терапевтическое звенья, предусматривает проведение эхокардиографии (ЭхоКГ), эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и оценку концентрации VEGF. В алгоритме рекомендуется включение в базисную антиишемическую терапию триметазидина в дозе 80 мг/сут с продолжительностью не менее трех месяцев.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по исследованию больных ИБС:

утверждена методическая рекомендации «Совершенствование принципов диагностики сосудистой эндотелиальной дисфункции при ремоделировании желудочков сердца» для кардиологов и терапевтов

(Заключение н-т/6 от 28.10.2023 года Экспертного Совета Республиканский специализированной научно-практической медицинской центр терапии и медицинской реабилитации). Данная методическая рекомендация будет способствовать улучшению качества жизни пациентов, уменьшению ранней инвалидизации, оптимизации тактики лечения.

Полученные научные результаты по совершенствованию принципов диагностики сосудистой эндотелиальной дисфункции при remodelировании желудочков сердца внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе в кардиологическом отделении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации», в кардиологическом отделении «Ташкентской областной больницы соматических заболеваний», в отделении терапии «Гулистанского медицинского кластера», в кардиологическом отделении «Жондорского районного медицинского объединения». Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество предиктивной диагностики, лечения и прогнозирования риска ИБС, выбрать правильную тактику комплексного лечения, снизить сроки пребывания в стационаре и улучшить качество жизни больных.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 2 научно-практических конференциях, в том числе на 1 международных и 1 республиканской.

**Публикация результатов исследования:** Всего по теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 1 в зарубежных и 4 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая их значимость, внедрение в практику, результаты апробации исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации «**Обзор литературы**» посвящена обзору литературы, состоит из трех подглав, в которых проанализированы многочисленные данные литературы о текущем состоянии изучения роли VEGF и ЭТ в патофизиологии ишемического remodelирования миокарда.

Главу завершает резюме, обобщающее проанализированный материал.

Во второй главе «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**» диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об исследованиях.

В исследовании были включены 108 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), находившихся под наблюдением в стационаре Государственного учреждения "РИТ и ТРИАТМ" Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений, данных анамнеза инфаркта миокарда, электрокардиографических показателей и результатов коронарной ангиографии. У всех пациентов были зафиксированы сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, снижение инсулинорезистентности и гиперурикемия.

Все пациенты, а также 20 здоровых добровольцев (группа контроля) прошли эхокардиографию (ЭхоКГ) и тесты на функцию эндотелия, включая эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), определение концентрации VEGF и ET-1. Далее пациенты были случайным образом разделены на две группы:

- Группа Т – получала триметазидин в дозе 80 мг/сут.
- Группа А – получала L-аргинин аспартат в дозе 3 г/сут.

Наблюдение длилось 3 месяца. В ходе исследования уровни VEGF и ET-1 в сыворотке крови оценивались с использованием метода ELISA. Параметры эхокардиографии анализировались с помощью ультразвуковой диагностики. Полученные данные обрабатывались в Microsoft Excel, а статистическая значимость различий между группами оценивалась с применением теста Стьюдента, критерия хи-квадрат и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты исследования направлены на оценку роли VEGF и ET-1 в развитии ИБС и сердечной недостаточности, а также на определение эффективности различных методов лечения.

Глава завершается обобщающим выводом, основанным на анализе представленного материала.

Третья глава диссертации «**Структурно-функциональное состояние эндотелия и ремоделирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца**» описывает патогенетические взаимоотношения характеристик миокардиального, эндотелиального ремоделирования и концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции.

В ходе исследования обнаружено, что гуморальные маркеры эндотелиальной дисфункции были достоверно повышены у больных ИБС по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл.3). Так концентрация VEGF у больных ИБС была увеличена в 11,09 раз ( $p < 0,001$ ), ET-1 – в 10,33 раз ( $p < 0,001$ ).

Корреляционный анализ обнаружил сильную положительную связь между концентрацией VEGF и количеством пораженных коронарных бассейнов ( $r=0,84$ ,  $p<0,01$ ), а также положительную связь средней силы между концентрацией ЭТ-1 и количеством пораженных бассейнов ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ) и между концентрацией ЭТ-1 и концентрацией VEGF ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ).

**Таблица 1**

**Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц**

Показатель	КГ (n=20)	ИБС (n=108)
VEGF, пг/мл	76,45±10,90	848,09±77,50***
ЭТ-1, фмоль/л	0,22±0,02	2,27±0,15***
ПА 0, мм	4,19±0,15	4,18±0,07
ПА 1, мм	4,35±0,15	4,25±0,07
ЭЗВД, %	16,55±0,46	7,08±0,62**

Примечание: \* - достоверность различия между группами. Один знак –  $p<0,05$ , два знака -  $p<0,01$ , три знака -  $p<0,001$ .

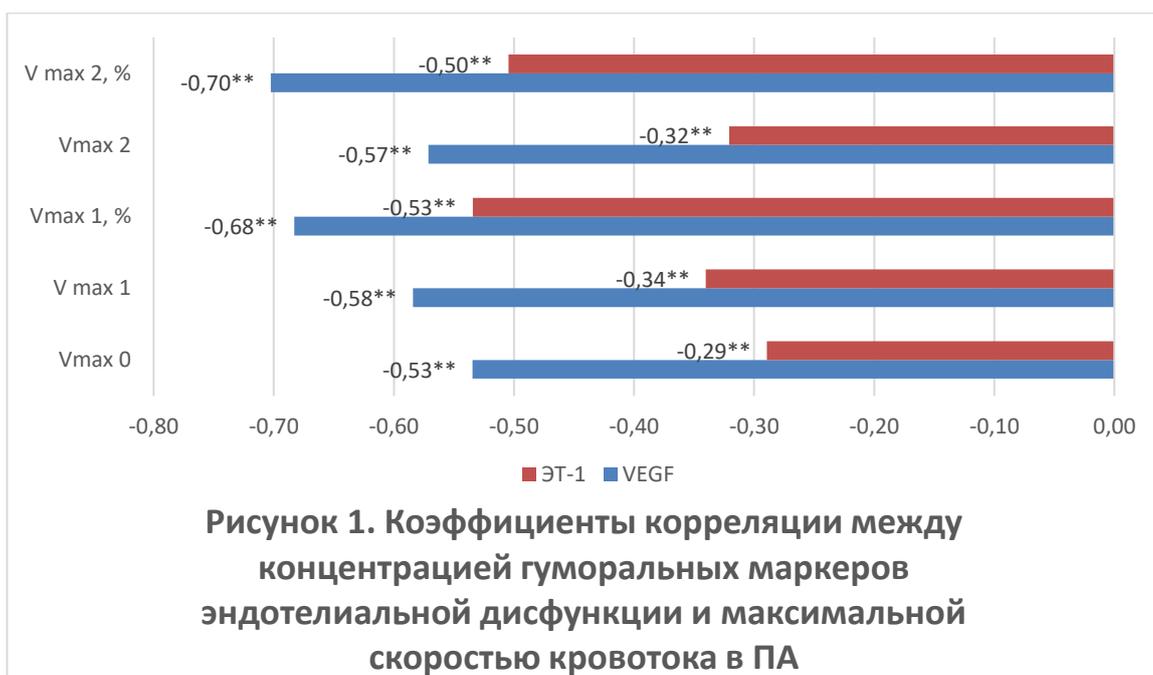
Также функциональное ремоделирование сосудистого русла характеризовалось снижением степени эндотелий зависимой вазодилатации в 2,34 раза по сравнению со здоровыми лицами ( $p<0,001$ ). В группе больных ИБС у большинства больных (55,55%) отмечалась недостаточная ЭЗВД (менее 10%), а у 11,11% больных – парадоксальная вазоконстрикция.

У больных ИБС, несмотря на развитие эндотелиальной дисфункции, диаметр ПА не отличался от диаметра сосуда в группе здоровых лиц, как исходно, так и после 5-ти минутной компрессии артерии.

Корреляционный анализ показал, что существует достоверная отрицательная связь между величиной ЭЗВД и концентрацией маркеров эндотелиальной дисфункции: сильная с концентрацией VEGF ( $r=-0,80$ ,  $p<0,01$ ) и средней силы с концентрацией ЭТ-1 ( $r=-0,61$ ,  $p<0,01$ ).

Анализ динамики максимальных скоростей кровотока в ПА выявил, что на всех этапах исследования у больных ИБС максимальная скорость была ниже, чем в группе здоровых добровольцев (в 1,21раз исходно, в 1,51 раз на 5-й и в 1,39раз на 60-й секунде декомпрессии), с более низкой степенью прироста скорости после снятия компрессии: так относительная динамика к 5-ой секунде декомпрессии составила в группе ИБС 20,48±0,59% против 51,25±3,48% в КГ (динамика в 2,50раз меньше,  $p<0,001$ ), к 60-1 секунде – 10,19±0,36% и 26,20±1,50%, соответственно (в 2,57раз меньше,  $p<0,001$ ).

Корреляционный анализ показал наличие достоверных отрицательных связей между скоростью кровотока в ПА на всех этапах пробы с гуморальными маркерами эндотелиальной дисфункции, более выраженную с концентрацией VEGF и менее выраженную – с концентрацией ЭТ-1 (рис.1).



Примечание: \* - достоверность коэффициента корреляции. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ .

ЭхоКГ исследование выявило, что у больных ИБС по сравнению с КГ отмечалась дилатация всех камер сердца (табл.4): увеличение ЛП у больных ИБС по сравнению с КГ составило 59,27%, ЛЖ – на 37,86%, ПЖ – на 31,56% и ПП – на 49,18% (достоверность межгрупповых различий для всех показателей -  $p < 0,001$ ). Толщина МЖП у больных ИБС была достоверно большей (на 10,72%) по сравнению с КГ ( $p < 0,01$ ), что отражает гипертрофию миокарда в ответ на ишемический апоптоз. Толщина ЗСЛЖ в группах не отличалась. Преобладание дилатации над гипертрофией привело к достоверному снижению показателя ОТС у больных ИБС (на 14,74%, достоверность межгрупповых различий -  $p < 0,01$ ). Дилатация полостей сердца сопровождалась измерением геометрии полостей, так ИС ЛЖ у больных ИБС увеличен на 18,88% ( $p < 0,001$ ).

Масса миокарда ЛЖ у больных ИБС была увеличена по сравнению с КГ на 90,06% ( $p < 0,001$ ). Так, в группе больных ИБС у большинства больных (93человека – 86,11%) отмечалась гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ, иММЛЖ  $110\text{г/м}^2$  и более).

Систолическая функция ЛЖ характеризовалась у больных ИБС характеризовалась увеличением ИНРС, что отражает регионарные нарушения контрактильности, по сравнению с КГ (на 53,09%,  $p < 0,001$ ), а также снижением показателя общей систолической функции – ФВ ЛЖ (-14,00% по отношению к показателю КГ,  $p < 0,001$ ).

Систолическая функция ПЖ характеризовалась снижением показателя ФУП – аналог ФВ для ПЖ, рассчитываемый по площади в связи со сложной геометрией полости ПЖ. ФУП ПЖ у больных ИБС оказалась на 8,27% меньше, чем в КГ ( $p < 0,05$ ).

Диастолическая функция выявила у 100% больных ИБС различные варианты дисфункции, в то время как в КГ диастолическая дисфункция отмечалась только у 11 больных (10,97%, достоверность межгруппового различия частоты встречаемости различных типов диастолической дисфункции между группами хи квадрат  $4 \times 2 = 57,67$ ,  $p < 0,001$ ). Среди нарушений диастолической функции преобладал вариант замедленной релаксации.

Диастолическое наполнение ПЖ также было нарушено у больных ИБС (59,26% больных), в то время как у представителей КГ диастолическое наполнение было нормальным (достоверность межгруппового различия частоты встречаемости различных вариантов диастолического наполнения хи квадрат  $2 \times 4 = 23,70$ ,  $p < 0,001$ ).

Нарушение диастолической и систолической функции ЛЖ у больных ИБС привело к увеличению среднего давления в полости ЛП и в системе ЛА на 64,17% ( $p < 0,001$ ). У 80 больных группы ИБС (74,07%) среднее давление в ЛА, определяемое по отношению времени ускорения к времени изгнания на клапане ЛА, превышало нормальное значение (19мм.рт.ст).

В исследовании изучался показатель  $Te_i$  – интегральный индекс функционирования миокарда, характеризующий эффективность работы миокарда, то есть время, необходимое для эффективного изменения внутрижелудочкового давления. У больных ИБС  $Te_i$  индекс был увеличен по сравнению с показателем КГ (на 27,19% для ЛЖ,  $p < 0,01$ , и 18,35% для ПЖ, нд).

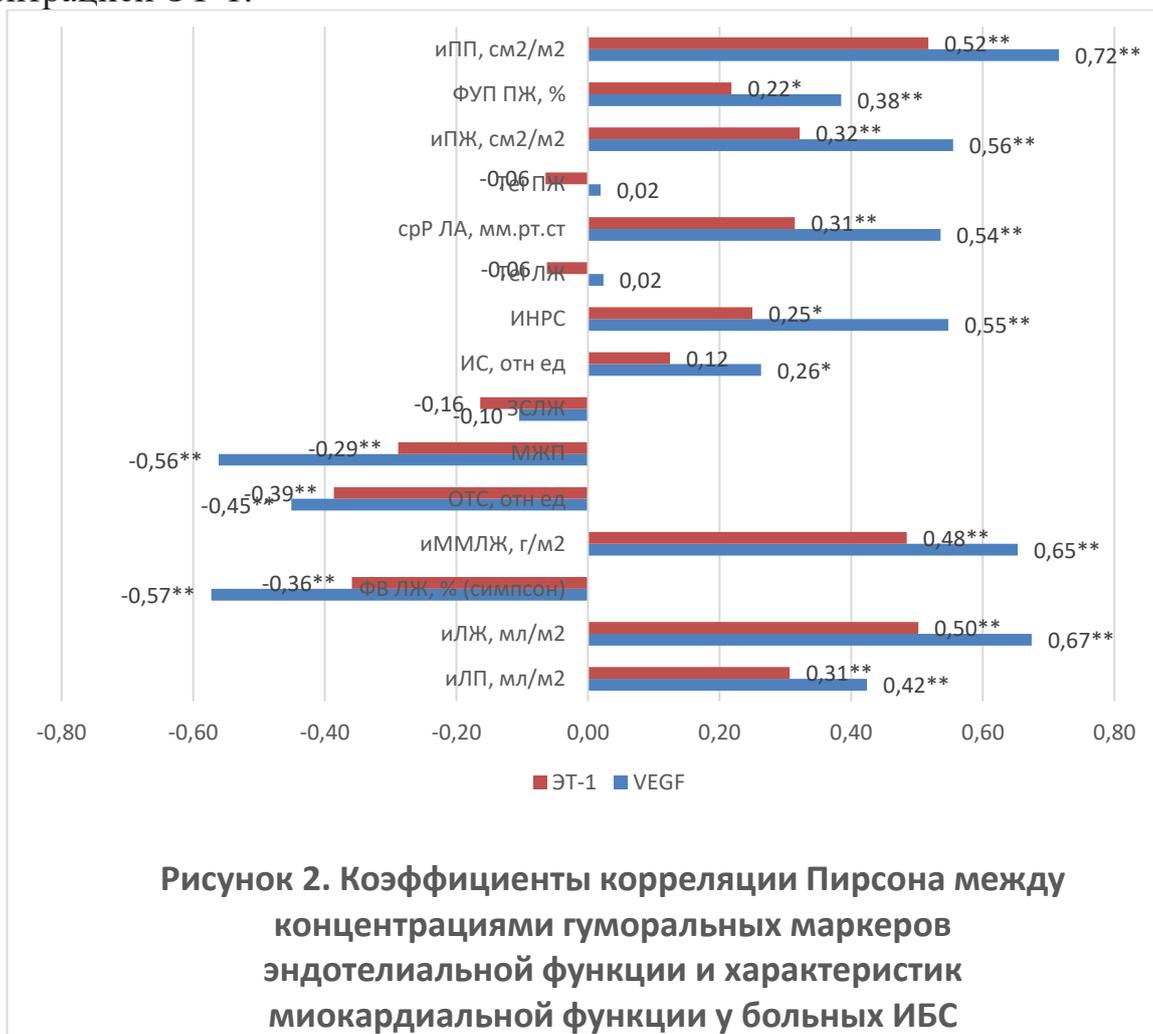
**Таблица 2**

**Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца и здоровых лиц**

КГ	КГ	все ИБС
иЛП, мл/м2	26,90±1,75	42,84±0,87**
иЛЖ, мл/м2	51,55±1,55	71,06±2,20*
ФВ ЛЖ, % (симпсон)	61,00±1,25	52,46±0,94*
иММЛЖ, г/м2	87,20±2,52	165,73±4,93**
ОТС, отн ед	0,37±0,01	0,31±0,01*
МЖП, мм	9,40±0,23	10,41±0,19*
ЗСЛЖ, мм	9,55±0,20	9,61±0,12
ИС, отн ед	0,54±0,07	0,64±0,01*
ИНРС, балл	1,00±0,00	1,53±0,04*
$Te_i$ ЛЖ, отн ед	0,60±0,01	0,77±0,06*
срР ЛА, мм.рт.ст	14,85±0,27	24,38±0,68*
$Te_i$ ПЖ, отн ед	0,63±0,01	0,75±0,06
иПЖ, см2/м2	19,70±0,54	25,91±0,70*
ФУП ПЖ, %	48,40±1,53	44,40±0,63*
иПП, см2/м2	15,25±1,12	22,75±1,28*

Примечание: \* - достоверность различия между группами. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ , три знака –  $p < 0,001$ .

Корреляционный анализ показал наличие достоверной связи между концентрацией гуморальных факторов эндотелиальной функции VEGF и ЭТ-1 и характеристиками миокардиального ремоделирования: положительная связь с величинами объемов камер сердца, иММЛЖ, ИНРС, срР ЛА и ФУП ПЖ и отрицательная – с толщиной МЖП, величиной ОТС, ФВ ЛЖ (рис.2). Связь более достоверна с концентрацией VEGF по сравнению с концентрацией ЭТ-1.



Примечание: \* - достоверность коэффициента корреляции. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака –  $p < 0,01$ .

В ходе исследования было предпринято изучение прогностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции в аспекте развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ИБС. Критерием ХСН, принятым в настоящем исследовании, была ФВ ЛЖ. С этой целью были выделены больные с ФВ ЛЖ 50% и выше (68 человек, 62,96%) и больные с ФВ ниже 50% (40 человек, 37,04%), а также больные с концентрацией VEGF выше медианы (654 пг/мл, 54 больных, 50%) и ниже медианы (54 больных, 50%) и

больные с концентрацией ЭТ-1 выше медианы (1,95фмоль/л, 54 больных, 50%) и ниже медианы (54 больных, 50%, табл.5).

Прогностическая чувствительность концентрации VEGF выше 654пг/мл в аспекте систолической дисфункции ЛЖ составила 77,50%, специфичность – 66,18%, эффективность – 70,37% (хи квадрат=19,26,  $p<0,001$ ), а концентрации ЭТ-1 выше 1,95фмоль/л – 70,0%, 61,76% и 64,82% (хи квадрат=10,20,  $p<0,01$ ), соответственно.

**Таблица 3**

**Диагностическая эффективность и относительный риск систолической дисфункции ЛЖ с учетом маркеров эндотелиальной дисфункции (в скобках приведена относительная доля в группе по ФВ ЛЖ)**

Критерии	ФВ ЛЖ 50% и более (n=68)	ФВ ЛЖ менее 50% (n=40)	Риск ФВ ЛЖ ниже 50%	ОР ФВ ЛЖ ниже 50% при наличии критерия
VEGF выше 654пг/мл (n=54)	23 (33,82%)	31 (77,5%)	57,41%	3,44
VEGF ниже 654пг/мл (n=54)	45 (66,18%)	9 (22,5%)*	16,67%	
ЭТ-1 выше 1,95фмоль/л (n=54)	26 (38,24%)	28 (70,0%)	51,82%	2,33
ЭТ-1 ниже 1,95фмоль/л (n=54)	42 (61,76%)	12 (30,0%)^^	22,22%	

Примечание: \* - достоверность межгруппового частотного различия хи квадрат  $2 \times 2 = 19,26$ ,  $p<0,001$ ; ^^ - достоверность межгруппового различия хи квадрат  $2 \times 2 = 10,20$ ,  $p<0,01$ .

Также в ходе исследования определялась диагностическая значимость и ОР гемодинамических маркеров ремоделирования миокарда (подтип ремоделирования), эндотелия (парадоксальная вазоконстрикция) и коронарного кровотока (трехсосудистое поражение, табл.6).

Трехсосудистое поражение: чувствительность – 62,5%, специфичность – 85,29%, диагностическая чувствительность – 76,85% (хи квадрат  $2 \times 2 = 26,11$ ,  $p<0,001$ ).

Парадоксальная вазоконстрикция: чувствительность 30,0%, специфичность – 100%, диагностическая эффективность – 74,08% (нд).

Ремоделирование миокарда по типу гипертрофия + дилатация ЛЖ: чувствительность – 45,0%, специфичность – 92,65%, диагностическая эффективность – 75,0% (хи квадрат 2x2=21,02, p<0,001).

**Таблица 4**

**Диагностическая эффективность и относительный риск систолической дисфункции ЛЖ с учетом гемодинамических маркеров (в скобках приведена относительная доля в группе по ФВ ЛЖ)**

Критерии	ФВ ЛЖ 50% и более (n=68)	ФВ ЛЖ менее 50% (n=40)	Риск ФВ ЛЖ ниже 50%	ОР ФВ ЛЖ ниже 50% при наличии критерия
Трехсосудистое поражение (n=35)	10 (14,71%)	25 (62,5%)*	71,43%	3,48
Одно- и двух-сосудистое поражение (n=73)	58 (85,29%)	15 (37,5%)*	20,55%	
Парадоксальная вазоконстрикция (n=12)	0 (0%)	12 (30%)**	100%	3,43
ЭЗВД 0 и выше (n=96)	68 (100%)	28 (70,0%)*	29,17%	
ГЛЖ+/дил+ (n=23)	5 (7,35%)	18 (45,0%)*	78,26%	3,02
ГЛЖ+ и ГЛЖ- (n=85)	63 (92,65%)	22 (55,0%)^^	25,88%	

Примечание: \*\* - достоверность межгруппового частотного различия хи квадрат 2x2=26,11, p<0,001; ^^ - достоверность межгруппового различия хи квадрат 2x2=21,02, p<0,001.

Четвертая глава диссертации «**Эффективность лекарственной терапии эндотелиальной дисфункции в аспекте ишемического ремоделирования миокарда**» посвящена изучению динамики показателей на воне включения в базисную терапию триметазидина и Л-аргинина.

Все больные ИБС, включенные в исследование, были случайным образом распределены на 2 терапевтические группы. Группы были сопоставимы по антропометрическим и изучаемым кардиоваскулярным

параметрам (табл. 5), кроме среднего количества имплантированных стентов, которое было достоверно большим в группе Т ( $p < 0,05$ ).

В обеих терапевтических группах отмечалось достоверное снижение концентрации VEGF ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными в обеих группах), более выраженное на фоне применения триметазида ( $p < 0,001$  достоверность различия относительной динамики между группами), что привело к достоверно меньшей концентрации маркера в этой группе ( $p < 0,05$ ). Концентрация ЭТ-1 также достоверно снижалась в обеих группах сравнения ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными), без различия динамики в обеих группах.

Диаметр ПА снижался достоверно в обеих группах – как до, так и после манжеточной компрессии ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными в обеих группах сравнения, на обоих этапах компрессионной пробы), однако динамика была достоверно большей в группе А ( $p < 0,001$  достоверность различия относительной динамики между группами), в результате достигнутый к 3-му месяцу наблюдения диаметр ПА был достоверно большим в группе больных, принимавших L-аргинин ( $p < 0,001$  достоверность межгруппового различия на обоих этапах пробы), что, вероятно, связано с его фармакологическим свойством – донатор оксида азота.

Степень ЭЗВД также увеличилась в процессе наблюдения в обеих группах ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными) без достоверного различия относительной динамики между группами.

В аспекте кардиального ремоделирования в обеих группах отмечалось клинически незначимое уменьшение объема левых камер сердца ( $p < 0,01$  достоверность различия с исходными данными иЛП в группе Т,  $p < 0,05$  достоверность различия с исходными данными иЛП в группе А и иЛЖ в обеих группах). Уменьшение объемов ЛЖ на фоне стабильной толщины стенок привело к достоверному уменьшению ОТС ( $p < 0,001$  достоверность различия в обеих группах). Уменьшение объема ЛЖ ассоциировалось улучшением геометрии полости (уменьшение ИС,  $p < 0,001$  достоверность различия в обеих группах). Именно изменение геометрии ЛЖ с уменьшением степени сферической деформации и привело к значимому снижению ОТС (на 35%) при уменьшении иЛЖ только на 2,19% и 1,36% (группы Т и А, соответственно). Улучшение геометрии ЛЖ способствовало повышению эффективности функционирования миокарда ЛЖ, что проявилось уменьшением  $Te_i$  ЛЖ ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными в обеих группах). Эти изменения, несмотря на сохранение исходной ФВ ЛЖ и ИНРС, способствовало уменьшению выраженности посткапиллярной легочной гипертензии (снижение срР ЛА,  $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными в обеих группах). Снижение давление в малом кругу кровообращения привело к уменьшению нагрузки на ПЖ, что проявилось улучшением эффективности функции миокарда: уменьшением  $Te_i$  ПЖ и увеличением ФУП ПЖ ( $p < 0,001$  достоверность различия с исходными данными обоими параметрами в обеих группах). Все изменения кардиальных

структурно-функциональных показателей были сопоставимы в обеих группах сравнения.

**Таблица 5**

**Сравнительная динамика показателей миокардиальной и эндотелиальной функции у больных ИБС на фоне включения триметазидина и L-аргинина в стандартной терапии**

	<u>Исходно Г</u> (n=56) А (n=52)	3 месяца	Относительная динамика (%)
Возраст, лет	<u>65,36±9,44</u> 69,21±13,96		
Вес, кг	<u>76,63±2,79</u> 78,90±2,21		
Рост, см	<u>169,63±1,57</u> 170,90±1,62		
ПИКС, количество	<u>0,96±0,12</u> 1,12±0,13		
количество пораженных бассейнов	<u>2,04±0,11</u> 2,00±0,11		
стентирование	<u>0,59±0,07</u> 0,38±0,07*		
АКШ	<u>0,13±0,04</u> 0,27±0,06		
VEGF, пг/мл	<u>916,80±120,25</u> 774,10±96,70	<u>458,75±76,03<sup>^^^</sup></u> 734,92±95,46* <sup>^^^</sup>	<u>-45,19±3,60</u> -8,98±1,27***
ЭТ-1, фмоль/л	<u>2,40±0,22</u> 2,13±0,21	<u>1,98±0,22<sup>^^^</sup></u> 1,71±0,21 <sup>^^^</sup>	<u>-40,38±7,67</u> -45,59±6,89
ПА 0, мм	<u>4,18±0,09</u> 4,17±0,10	<u>4,28±0,09<sup>^^^</sup></u> 5,03±0,11*** <sup>^^^</sup>	<u>2,52±0,12</u> 21,51±1,70***
ПА 1, мм	<u>4,25±0,09</u> 4,25±0,10	<u>4,37±0,09<sup>^^^</sup></u> 5,13±0,11*** <sup>^^^</sup>	<u>2,96±0,13</u> 21,52±1,66***
ЭЗВД, %	<u>6,48±0,88</u> 7,73±0,89	<u>8,53±0,93<sup>^^^</sup></u> 9,78±0,93 <sup>^^^</sup>	<u>23,33±4,37</u> 24,85±3,87
иЛП, мл/м2	<u>43,04±1,25</u> 42,63±1,22	<u>42,50±1,22<sup>^^</sup></u> 42,08±1,19 <sup>^</sup>	<u>-1,11±0,38</u> -1,16±0,46
иЛЖ, мл/м2	<u>72,80±3,43</u> 69,19±2,71	<u>70,20±2,69<sup>^</sup></u> 67,87±2,41 <sup>^</sup>	<u>-2,19±0,75</u> -1,36±0,59
ФВ ЛЖ, % (симпсон)	<u>51,80±1,47</u> 53,17±1,14	<u>52,70±1,19</u> 53,42±1,14	<u>17,43±16,96</u> 0,49±0,29
иММЛЖ, г/м2	<u>170,34±7,04</u> 160,77±6,96	<u>159,73±7,20</u> 153,90±7,51	<u>-3,33±3,67</u> 1,69±6,01
ОТС, отн ед	<u>0,31±0,01</u> 0,31±0,01	<u>0,42±0,01<sup>^^^</sup></u> 0,42±0,01 <sup>^^^</sup>	<u>35,54±1,58</u> 34,93±1,52

МЖП, мм	$\frac{10,45 \pm 0,27}{10,37 \pm 0,28}$	$\frac{10,48 \pm 0,26}{10,40 \pm 0,27}$	$\frac{0,48 \pm 0,34}{0,55 \pm 0,39}$
ЗСЛЖ, мм	$\frac{9,63 \pm 0,17}{9,60 \pm 0,19}$	$\frac{9,66 \pm 0,17}{9,65 \pm 0,18}$	$\frac{0,45 \pm 0,32}{0,82 \pm 0,62}$
ИС, отн ед	$\frac{0,65 \pm 0,01}{0,63 \pm 0,03}$	$\frac{0,57 \pm 0,01^{^^}}{0,56 \pm 0,03^{^^}}$	$\frac{-11,91 \pm 0,48}{-11,25 \pm 0,59}$
ИНРС, балл	$\frac{1,55 \pm 0,06}{1,51 \pm 0,06}$	$\frac{1,55 \pm 0,06}{1,51 \pm 0,06}$	$\frac{0,00 \pm 0,00}{0,00 \pm 0,00}$
Tei ЛЖ, отн ед	$\frac{0,70 \pm 0,01}{0,83 \pm 0,12}$	$\frac{0,46 \pm 0,01^{^^}}{0,58 \pm 0,12^{^^}}$	$\frac{-34,39 \pm 1,20}{-34,54 \pm 1,68}$
срР ЛА, мм.рт.ст	$\frac{24,05 \pm 0,90}{24,73 \pm 1,04}$	$\frac{21,74 \pm 0,87^{^^}}{22,50 \pm 1,01^{^^}}$	$\frac{-10,02 \pm 0,87}{-9,51 \pm 0,83}$
Tei ПЖ, отн ед	$\frac{0,69 \pm 0,01}{0,82 \pm 0,12}$	$\frac{0,43 \pm 0,01^{^^}}{0,55 \pm 0,12^{^^}}$	$\frac{-37,46 \pm 1,29}{-37,48 \pm 1,80}$
иПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$\frac{25,60 \pm 0,93}{26,24 \pm 1,07}$	$\frac{25,29 \pm 0,90}{25,78 \pm 1,01}$	$\frac{-0,93 \pm 0,67}{-0,99 \pm 1,16}$
ФУП ПЖ, %	$\frac{44,13 \pm 0,83}{44,69 \pm 0,98}$	$\frac{46,44 \pm 0,87^{^^}}{46,93 \pm 1,02^{^^}}$	$\frac{5,33 \pm 0,45}{5,07 \pm 0,42}$
иПП, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	$\frac{23,14 \pm 1,91}{22,33 \pm 1,72}$	$\frac{22,98 \pm 1,91}{22,17 \pm 1,71}$	$\frac{-0,55 \pm 0,39}{-0,54 \pm 0,40}$

Примечание: \* - достоверность различия между группами, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак –  $p < 0,05$ , два знака -  $p < 0,01$ , три знака -  $p < 0,001$ .

Таким образом, исследование показало, что введение в схему терапии препаратов, направленных на улучшение функционального состояния эндотелия способствует тенденции к обратному ремоделированию миокарда – улучшению геометрии ЛЖ и повышению эффективности его функционирования со снижением давления в малом кругу кровообращения и улучшением функционирования миокарда ПЖ.

Учитывая сильную корреляционную связь концентрации VEGF с количеством пораженных коронарных бассейнов, со степенью ЭЗВД, а также более выраженную по сравнению с концентрацией ЭТ-1 связь с ФВ ЛЖ, была изучена эффективность триметазолина и L-аргинина в зависимости от концентрации маркера (табл.8). С этой целью все больные были распределены на группы с концентрацией VEGF выше и ниже медианы, зарегистрированной в нашем исследовании (654 пг/мл). Больные обеих терапевтических групп с высокой и низкой концентрацией маркера не различались по антропометрическим характеристикам и анамнестическим характеристикам. Только количество пораженных коронарных бассейнов было больше у больных с высокой концентрацией маркера ( $p < 0,001$  достоверность различия между больными с различной концентрацией маркера в обеих терапевтических группах).

Больные с высокой концентрацией маркера характеризовались высокой концентрацией ЭТ-1 ( $p < 0,001$  достоверность различия между больными с

различной концентрацией маркера в обеих терапевтических группах), меньшей степенью ЭЗВД ( $p < 0,001$  в обеих группах), более выраженным патологическим ремоделированием сердца: дилатацией полостей, сферической деформацией полости ЛЖ, истончением МЖП, ГЛЖ, увеличением Те1 и посткапиллярной ЛГ.

В процессе наблюдения в обеих группах отмечалась однонаправленная описанная выше (табл.5) положительная динамика. Снижение концентрации VEGF было более выраженным в группе Т, ЭТ-1 – одинаково в обеих группах, как среди больных с высокой, так и с низкой концентрацией маркера VEGF, при этом внутри обеих терапевтических групп большая относительная динамика отмечалась у больных с концентрацией VEGF выше медианы ( $p < 0,001$  достоверность различия относительной динамики концентрации ЭТ-1 между группами с высокой и низкой концентрацией VEGF обеих терапевтических групп сравнения и концентрации VEGF группы А,  $p < 0,01$  различия концентрации VEGF в группе Т). Диаметр ПА увеличился за время наблюдения в обеих группах, с более выраженной динамикой на фоне L-аргинина ( $p < 0,001$  достоверность различия относительной динамики для всех четырех сравнений), а внутри терапевтических групп – у больных с более высокой концентрацией маркера ( $p < 0,01$  достоверность различия относительной динамики в группе А,  $p < 0,001$  – в группе Т).

Относительная динамика показателей структурно-функционального состояния выявила более выраженное снижение показателя сферической деформации ЛЖ у больных с высокой концентрацией VEGF в обеих терапевтических группах ( $p < 0,01$  достоверность различия в группе Т,  $p < 0,05$  – в группе А). Более выраженное улучшение геометрии ЛЖ ассоциировалось в этой группе больных с более выраженным снижением степени ЛГ и увеличением систолических свойств ПЖ (ФУП) ( $p < 0,001$  достоверность различия относительной динамики всех четырех сравнений). Относительная динамика остальных показателей ремоделирования миокарда была сопоставима в обеих терапевтических группах и у больных с различной концентрацией маркера VEGF.

**Таблица 6**

**Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных ИБС на фоне включения в базисную терапию триметазида и L-аргинина в зависимости от концентрации VEGF**

показатель	<u>Т, VEGF &lt; 654 пг/мл (n=27)</u>	<u>А, VEGF &lt; 654 пг/мл (n=27)</u>
	<u>Т, VEGF &gt; 654 пг/мл (n=29)</u>	<u>А, VEGF &gt; 654 пг/мл (n=25)</u>
	<u>исходно</u>	
VEGF, пг/мл	<u>214,81±30,69</u> 1570,38±147,12	<u>226,22±32,35</u> 1315,71±99,63
ЭТ-1, фмоль/л	<u>1,43±0,29</u> 3,31±0,21***	<u>1,08±0,20</u> 3,27±0,24**
ПА 0, мм	<u>4,14±0,14</u>	<u>4,19±0,13</u>

	4,22±0,12	4,18±0,17
ПА 1, мм	<u>4,25±0,14</u> 4,24±0,12	<u>4,30±0,13</u> 4,22±0,16
ЭЗВД, %	<u>11,26±0,55</u> 2,03±1,07***	<u>11,74±0,60</u> 3,92±1,19***
иЛП, мл/м2	<u>39,78±1,54</u> 46,07±1,76*	<u>39,78±1,48</u> 45,29±1,86*
иЛЖ, мл/м2	<u>56,26±1,75</u> 88,21±4,85***	<u>56,74±1,65</u> 82,38±4,02**
ФВ ЛЖ, % (симпсон)	<u>55,85±2,40</u> 48,03±1,45*	<u>57,00±1,42</u> 49,17±1,51**
иММЛЖ, г/м2	<u>131,96±4,44</u> 206,07±8,60**	<u>132,81±4,86</u> 186,88±10,29**
ОТС, отн ед	<u>0,34±0,02</u> 0,29±0,01*	<u>0,35±0,02</u> 0,28±0,01**
МЖП, мм	<u>11,78±0,34</u> 9,21±0,25*	<u>11,52±0,36</u> 9,13±0,27*
ЗСЛЖ, мм	<u>9,70±0,24</u> 9,55±0,24	<u>9,56±0,25</u> 9,63±0,31
ИС, отн ед	<u>0,62±0,01</u> 0,68±0,01**	<u>0,58±0,05</u> 0,68±0,01
ИНРС, балл	<u>1,30±0,05</u> 1,78±0,09**	<u>1,30±0,04</u> 1,72±0,10**
Те1 ЛЖ, отн ед	<u>0,66±0,02</u> 0,74±0,01**	<u>0,90±0,24</u> 0,75±0,01
срР ЛА, мм.рт.ст	<u>21,52±0,68</u> 26,41±1,47**	<u>22,04±0,81</u> 27,33±1,91*
Те1 ПЖ, отн ед	<u>0,65±0,02</u> 0,73±0,01**	<u>0,89±0,24</u> 0,73±0,01
иПЖ, см2/м2	<u>22,82±0,67</u> 28,19±1,52**	<u>23,34±0,80</u> 29,05±1,94**
ФУП ПЖ, %	<u>43,00±0,58</u> 45,17±1,47	<u>43,11±0,79</u> 46,08±1,88
иПП, см2/м2	<u>14,81±2,20</u> 30,90±2,25***	<u>14,67±1,94</u> 30,13±1,80***
3 мес		
VEGF, пг/мл	<u>136,99±24,43<sup>^^^</sup></u> 758,32±119,46*** <sup>^^^</sup>	<u>193,74±29,74<sup>^^^</sup></u> 1269,63±98,83*** <sup>^^^##</sup>
ЭТ-1, фмоль/л	<u>1,01±0,29<sup>^^^</sup></u> 2,89±0,21*** <sup>^^^</sup>	<u>0,66±0,20<sup>^^^</sup></u> 2,86±0,24*** <sup>^^^</sup>
ПА 0, мм	<u>4,26±0,14<sup>^^^</sup></u> 4,30±0,12 <sup>^^^</sup>	<u>5,24±0,15<sup>^^^###</sup></u> 4,84±0,17 <sup>^^^#</sup>
ПА 1, мм	<u>4,40±0,14<sup>^^^</sup></u> 4,34±0,12 <sup>^^^</sup>	<u>5,38±0,15<sup>^^^###</sup></u> 4,90±0,17* <sup>^^^##</sup>

ЭЗВД, %	$\frac{13,69 \pm 0,56^{^^}}{3,72 \pm 1,11^{***^^}}$	$\frac{14,17 \pm 0,61^{^^}}{5,56 \pm 1,21^{***^^}}$
иЛП, мл/м2	$\frac{39,37 \pm 1,51}{45,41 \pm 1,71^{*^}}$	$\frac{39,26 \pm 1,36}{44,67 \pm 1,87^{*}}$
иЛЖ, мл/м2	$\frac{55,63 \pm 1,62}{83,76 \pm 3,34^{***^}}$	$\frac{56,11 \pm 1,57}{80,21 \pm 3,24^{***}}$
ФВ ЛЖ, % (симпсон)	$\frac{57,26 \pm 1,46}{48,45 \pm 1,45^{***}}$	$\frac{57,37 \pm 1,38}{49,29 \pm 1,52^{**}}$
иММЛЖ, г/м2	$\frac{120,81 \pm 4,49}{195,97 \pm 8,90^{**}}$	$\frac{121,89 \pm 4,77}{184,29 \pm 10,93^{**}}$
ОТС, отн ед	$\frac{0,45 \pm 0,02^{^^}}{0,39 \pm 0,02^{***^^}}$	$\frac{0,46 \pm 0,02^{^^}}{0,37 \pm 0,01^{***^^}}$
МЖП, мм	$\frac{11,81 \pm 0,33}{9,24 \pm 0,24^{**}}$	$\frac{11,52 \pm 0,36}{9,21 \pm 0,25^{*}}$
ЗСЛЖ, мм	$\frac{9,78 \pm 0,22}{9,55 \pm 0,24}$	$\frac{9,59 \pm 0,23}{9,71 \pm 0,28}$
ИС, отн ед	$\frac{0,56 \pm 0,01^{^^}}{0,59 \pm 0,01^{^^}}$	$\frac{0,52 \pm 0,05^{^^}}{0,60 \pm 0,01^{^^}}$
ИНРС, балл	$\frac{1,30 \pm 0,05}{1,78 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{1,30 \pm 0,04}{1,72 \pm 0,10^{**}}$
Теi ЛЖ, отн ед	$\frac{0,45 \pm 0,02^{^^}}{0,48 \pm 0,02^{^^}}$	$\frac{0,68 \pm 0,23^{^^}}{0,48 \pm 0,02^{^^}}$
срР ЛА, мм.рт.ст	$\frac{20,04 \pm 0,66^{^^}}{23,32 \pm 1,50^{^^}}$	$\frac{20,57 \pm 0,81^{^^}}{24,32 \pm 1,93^{^^}}$
Теi ПЖ, отн ед	$\frac{0,42 \pm 0,02^{^^}}{0,44 \pm 0,02^{^^}}$	$\frac{0,66 \pm 0,23^{^^}}{0,44 \pm 0,02^{^^}}$
иПЖ, см2/м2	$\frac{22,66 \pm 0,65}{27,73 \pm 1,49^{*}}$	$\frac{23,45 \pm 0,77}{28,47 \pm 1,91^{*}}$
ФУП ПЖ, %	$\frac{44,48 \pm 0,65^{^^}}{48,26 \pm 1,47^{*^^}}$	$\frac{44,58 \pm 0,83^{^^}}{49,10 \pm 1,86^{*^^}}$
иПП, см2/м2	$\frac{14,63 \pm 2,16}{30,76 \pm 2,25^{***}}$	$\frac{14,52 \pm 1,93}{29,96 \pm 1,77^{***}}$

Примечание: \* - достоверность различия между группами с концентрацией VEGF выше и ниже медианы; ^- достоверность различия с исходными данными, # - достоверность различия между группами Т и А. Один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Исходя из полученных в исследовании результатов, нами был разработан алгоритм ведения больных (рис.3). Согласно разработанному алгоритму всем больным ИБС рекомендуется диагностическое обследование, которое должно включать ЭхоКГ для оценки выраженности патологического структурно-функционального ремоделирования миокарда, компрессионную манжеточную пробу для оценки функционального состояния эндотелия, а также определение концентрации VEGF. Оценка концентрации ЭТ-1 не вносит дополнительной информации, определяющей тактику ведения, поэтому не рекомендуется в рамках настоящего алгоритма.

Всем больным ИБС с признаками ишемического ремоделирования миокарда, в особенности больным с концентрацией VEGF выше 654 пг/мл рекомендуется введение в схему терапии триметазидина, применение которого ассоциируется с дополнительным положительным эффектом в виде снижения концентрации VEGF, улучшения ЭЗВД, улучшения функционального состояния миокарда ЛЖ и ПЖ и снижения посткапиллярной ЛГ.



Рисунок 3. Алгоритм ведения больных ИБС в аспекте ишемического кардиоваскулярного ремоделирования

Применение предлагаемого алгоритма позволит оптимизировать терапию ИБС в аспекте предотвращения прогрессирования патологического кардиоваскулярного ремоделирования и развития ХСН. Ограничением исследования является небольшой срок наблюдения – 3 месяца.

## ВЫВОДЫ

1. Ишемическая болезнь сердца ассоциируется с выраженным снижением степени ЭЗВД у 56% больных, а у 11% больных – с парадоксальной вазоконстрикцией.
2. Ишемическое ремоделирование миокарда характеризуется дилатацией полостей сердца, сферической деформацией полости ЛЖ, истончением стенок, увеличением ММЛЖ и увеличением времени достижения эффективного градиента давления между камерами ( $Te_i$ ). Структурно-функциональное ремоделирование миокарда сопровождается снижением регионарной и глобальной сократимости левого и правого желудочков, а также нарушением активного диастолического расслабления, формированием посткапиллярной легочной гипертензии.
3. У больных ИБС с ремоделированием миокарда концентрация VEGF и ЭТ-1 более, чем в 10 раз превышает величины, характерные для здоровых лиц. Концентрация VEGF и ЭТ-1 в венозной крови коррелирует с выраженностью патологического ремоделирования миокарда и степенью нарушения ЭЗВД.
4. Факторами, ассоциирующимися с систолической дисфункцией ЛЖ у больных ИБС являются ремоделирование с ГЛЖ и дилатацией ( $OR=3,02$ ,  $p<0,001$ ), трехсосудистое поражение коронарного русла ( $OR=3,48$ ,  $p<0,001$ ), концентрация VEGF в венозной крови выше 654пг/мл ( $OR=3,44$ ,  $p<0,001$ ), концентрация ЭТ-1 в венозной крови выше 1,95фмоль/л ( $OR=2,33$ ,  $p<0,01$ ).
5. Включение триметазида и L-аргинина в схему базисной терапии ИБС в течение 3 месяцев ассоциировалось с уменьшением концентрации VEGF (-45,19% и -8,98%, соответственно,  $p<0,001$  достоверность различия относительной динамики) и ЭТ-1 (-40,38% и -45,59%, межгрупповые различия относительной динамики – нд), увеличением диаметра ПА (2,52% и 21,51%,  $p<0,001$ ) и степени ЭЗВД (23,33% и 24,85%, нд), улучшение геометрических параметров ЛЖ (-11,91% и -11,25%, нд), эффективности функционирования миокарда обоих желудочков ( $Te_i$ , -34,39% и -34,54% для ЛЖ и -37,46% и 37,48%, нд), снижение срР ЛА (-10,02% и -9,51%, нд) и увеличение ФУП ПЖ (5,33% и 5,07%, нд). Все описанные изменения были достоверны ( $p<0,001$  достоверность различия с исходными данными).
6. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда: ИС, срР ЛА, ФУП ПЖ и концентрации VEGF, ЭТ-1 и диаметра ПА, на фоне триметазида и L-аргинина была более выражена у больных с концентрацией VEGF выше 654пг/мл.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

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

**TOSHEV BEKZOD BOTIROVICH**

**THE ROLE OF ENDOTHELIN 1 AND VASCULAR ENDOTHELIUM  
GROWTH FACTOR ON MYOCARDIAL REMODELING IN  
CORONARY HEART DISEASE**

**14.00.05 – Internal diseases**

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

**TASHKENT – 2025**

**The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib1075.**

The dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation.

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

**Scientific adviser:** **Alyavi Anis Lyutfullaevich**  
Doctor of medical science, professor, academician

**Official opponents:** **Sobirov Maqsud Atabaevich** – Republican specialized scientific and practical medical center for nephrology and kidney transplantation, deputy director for research, doctor of medical sciences, professor

**Kenjaev Sirojiddin Rashidovich** - Republican scientific center for emergency medical care, Senior researcher, cardiac intensive care unit, DSc

**Leading organization:** **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will take place on « 12 » march 2025 y., at 15:00 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 « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_ on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 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 PhD dissertation)

**The aim of research work:** to study the role of humoral markers of endothelial dysfunction - endothelin 1 and vascular endothelial growth factor on the development and types of left ventricular remodeling in patients with coronary heart disease.

**The object of the research work was** the study included 108 patients with coronary artery disease who were undergoing outpatient observation at the State Institution “RSS and PMCTMR” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The diagnosis was based on the clinical picture - clinical signs of angina pectoris of functional classes II-III, a history of myocardial infarction (MI) or electrocardiographic signs. Verification of the diagnosis was based on coronary angiography and coronary revascularization. In all patients, the presence of underlying diseases was recorded - arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance syndrome (according to the insulin resistance index in patients with glycemic levels within reference standards), hyperuricemia.

**Scientific novelty of the research** is as follows:

the state of activity of endothelial function signaling pathways in patients with coronary artery disease verified by coronary angiography was studied;

options for structural and functional remodeling of the myocardium and the state of endothelial function in patients with coronary artery disease have been established;

markers of the development of ischemic myocardial remodeling with systolic dysfunction and their prognostic significance were identified;

the effectiveness of trimetazidine and L-arginine in terms of endothelial and myocardial ischemic dysfunction in patients with coronary artery disease was studied, including depending on the concentration of VEGF.

**Implementation of the research results.** Based on the results of a scientific study on the study of cardiovascular endothelial dysfunction during remodeling of the ventricles of the heart:

Methodological recommendations “Improving the treatment of cardiovascular endothelial dysfunction during remodeling of the ventricles of the heart” for cardiologists and therapists were approved (Conclusion n-t/6 dated October 28, 2023 of the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation). This methodological recommendation will help improve the quality of life of patients, reduce early disability, and optimize treatment tactics.

The obtained scientific results on improving the principles of diagnosing vascular endothelial dysfunction during remodeling of the ventricles of the heart have been introduced into practical healthcare and are used in work in the cardiology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, in the cardiology department of the Tashkent Regional Hospital of Somatic Diseases, in the therapy department of the “Gulistan Medical Cluster”, in the cardiology department of the Jondorsky District Medical Association. The implementation of the results obtained in practice made it

possible to improve the quality of predictive diagnosis, treatment and forecasting of the risk of coronary artery disease, select the correct tactics of complex treatment, reduce the length of hospital stay and improve the quality of life of patients.

**The structure and volume of the dissertation:** the content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Тошев Б.Б., Назарова Г.А., Хан Т.А., Давлатова Л.Ш., Холов С.С. Влияние эндотелина-1 и фактора роста эндотелия на эндотелиальную дисфункцию и процессы ремоделирования миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца // Журнал Кардиология в Белоруси. 2024, том 16, №2. С. 155-165. (14.00.00; №62 (Scopus))
2. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Роль фактора роста сосудистого эндотелия в нормальной физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Журнал Терапевтический вестник Узбекистана. 2023. №1. С. 210-214. (14.00.00; №7)
3. Аляви А.Л., Тошев Б.Б., Рахимова Д.А. Маркеры структурно-функционального ремоделирования миокарда и выявления эффективности лечения эндотелиальной дисфункции // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – №3. – С. 39-48. (14.00.00; №7).
4. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Юрак ишемик касаллигини ташхислаш ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда триметазидин терапиясини кузатишда эхокардиографиянинг аҳамияти // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2023. – №3. – С. 20-27.
5. Toshev V.B. Markers of structural and functional myocardial remodeling and detecting the efficiency of treatment of endothelial dysfunction // New Day in Medicine. – Bukhara, 2024. – Vol. 4 (66). – P. 253-263. – (14.00.00; №22).

**II бўлим (II часть; II part)**

1. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Хан Т.А., Назарова Г.А., Иманкулова Д.А., Тошев Б.Б. Особенности полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца // Международный научный журнал "Вестник науки". – 2020. – Т. 4. – №9. – С. 44-54.
2. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Toshev V.B. Diagnostic value of endothelin-1 and vascular endothelial growth factor and significance for determining the therapeutic effectiveness of L-arginine aspartate in coronary heart disease // Science and Innovation International Scientific Journal. – 2023. – Vol. 2. – Issue 12. – P. 601-606.
3. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Роль эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов при ишемической болезни сердца, а также выявление эффективности лечения триметазидином // Сборник статей XV Международной научно-практической конференции. – Журнал Наука, образование, инновации. Актуальные вопросы и современные аспекты. – 2022. – Пенза. – 29.12.2022. – С. 161-169.

4. Alyavi A.L., Toshev B.B. Diagnostic value of endothelin-1 and endothelial growth factor and significance for determining the therapeutic effectiveness of L-arginine aspartate in ischemic disease // Poland International Scientific Online Conference. Scientific Aspects and Trends in the Field of Scientific Research. – 2022. – Warsaw. – 30.12.2022. – P. 132-136.
5. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Взаимосвязь показателей эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов и эффективность лечения ишемической болезни сердца // Journal New Century Innovations. – 2022. – Т. 19. – №7. – С. 220.
6. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Определение терапевтической эффективности L-Аргинин аспартата при ишемической болезни // Journal New Century Innovations. – 2022. – Декабрь. – Т. 19. – №7. – С. 221.
7. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Особенности показателей эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов при ишемической болезни // Journal New Century Innovations. – 2022. – Декабрь. – Т. 19. – №7. – С. 222.
8. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Диагностическое значение эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов и их значение для определения терапевтической эффективности L-Аргинин аспартата при ишемической болезни // Journal New Century Innovations. – 2022. – Декабрь. – Т. 19. – №7. – С. 223-228.
9. Аляви А.Л., Тошев Б.Б., Туляганова Д.К. Особенности эндотелий-зависимой вазодилатации при ишемической болезни сердца // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – №4. – С. 33-34.
10. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Особенности эхокардиографии при remodelировании миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Сборник материалов Международной научно-практической конференции Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования. – Uzbek Journal of Case Reports. – 2023. – Т. 3. – Специальный выпуск. – Самарканд. – С. 75-76.
11. Аляви А.Л., Тошев Б.Б. Показатели эндотелий-зависимой вазорегуляции сосудов при различной степени remodelирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Сборник материалов Международной научно-практической конференции Болезни современной цивилизации: междисциплинарные исследования. – Uzbek Journal of Case Reports. – 2023. – Т. 3. – Специальный выпуск. – Самарканд. – С. 87.
12. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Toshev B.B. Yurak ishemik kasalligida endotelin-1 va tomir endoteliy o'sish omilining ko'rsatkich xususiyatlari // Международная научно-практическая конференция кардиологов Инновационные подходы к решению проблем современной кардиологии. – Ўзбекистон кардиологияси. – 2024. – №2 (72). – 15-16.05.2024. – Ташкент, Узбекистан. – С. 57.
13. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Toshev B.B. Изучение взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с процессами remodelирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Сборник тезисов Республиканской

научно-практической конференции День молодых учёных. – 25.04.2024. – Ташкент, Узбекистан. – С. 324-326.

14. Аляви А.Л., Тошев Б.Б., Рахимова Д.А. Юрак қоринчалари ремоделланишида қон томир эндотелий дисфункциясининг ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш // Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2023. – Б. 1-20.

15. Тошев Б.Б. Юрак ишемик касаллигида эндотелин-1 ва томир эндотелий ўсиш омилининг миокард ремоделланишидаги аҳамияти // Электрон ҳисоблаш дастури № DGU-27395. – 12.09.2023.

Автореферат “Стоматология” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 18 декабря 2024 года  
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1687-2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru