

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ВОХИДОВА ДИЛДОРА АЛИКУЛОВНА

ИШЕМИК ИНСУЛЬТ ПРОГНОЗИНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Вохидова Дилдора Аликуловна

Ишемик инсульт прогнозининг

клиник-патогенетик аспектлари..... 3

Вохидова Дилдора Аликуловна

Клинико-патогенетические аспекты

прогнозирования ишемического инсульта..... 23

Vokhidova Dildora Alikulovna

Clinic and pathogenetic aspects

of ischemic stroke 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 49

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ВОХИДОВА ДИЛДОРА АЛИКУЛОВНА

ИШЕМИК ИНСУЛЬТ ПРОГНОЗИНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ

14.00.13 – Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1360 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Усманова Дурдона Джурабаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Муратов Фахмитдин Хайритдинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Киличев Ибадулла Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ -рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871) 214-82-90.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Ж. Матмуродов

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

Р.Б. Азизова

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

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунё микёсида бош мия қон томир касалликлари (БКТК) – ўлим ҳолатларининг етакчи сабабларидан бири бўлиб, ушбу касалликлар ўлимга олиб келувчи омиллар орасида иккинчи ўринни эгаллайди. Ҳозирги пайтда ушбу патологиядан жабр чекувчи одамлар сони ўн миллиондан ортиқ, БКТК нинг энг кенг тарқалган шакли инсульт бўлиб, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, ҳар йили 15 миллиондан ортиқ одамларга ташхис қўйилади, шундан 5 миллион беморнинг ногиронлигига, ундан ташқари 5 миллион одамнинг ўлимига сабаб бўлади. Инсульт билан касалланиш даражаси ҳар минг нафар аҳоли сонига нисбатан 1.5–7.4 ҳолат микдорида ўзгариб туради. Ушбу касалликнинг ўткир босқичи 35 % етган юқори даражали ногиронлик ва ўлим ҳолатлари билан характерланади, йил давомида эса бу кўрсаткич яна 12 - 15%га ўсади¹. Ўлим ҳолатларининг юқорилигидан ташқари, меҳнат қобилиятининг узоқ муддатли йўқолишига сабаб бўлади. Инсульт ногиронликка олиб келувчи сабаблар орасида етакчи ўринда туриб, касаллик оқибатида – 20% дан камроқ беморларгина ўзларининг аввалги турмуш тарзи ва касбий фаолиятига қайтиш даражасида тикланишга эришадилар. Инсультнинг меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахслар орасида кўп учраши, ундан кейин ўлим ва ногиронлик курсаткичи юқори бўлиши, катта иқтисодий йўқотишларга олиб келади.

Жаҳоннинг ривожланган мамлакатларида юқори қон босимини назорат қилиш ва чекишни камайтириш ҳисобига инсульт сонининг камайиши тенденцияси кузатилмоқда. Бироқ ушбу ижобий ўзгаришларга қарамай, умумий инсульт ҳолатлари сони ўсишда давом этмоқда, бу эса умр давомийлигининг ошиши ва аҳоли қариши билан боғлиқ. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, инсульт хавфини назорат қилиш мумкин бўлган асосий омиллардан бири қон босимининг ошиши ва чекишнинг олдини олиш ҳисобланади. Инсультдан кузатиладиган ҳар тўртинчи ўлим ҳолатини камайтириш учун қон босиминининг ошишини самарали назорат қилиш керак бўлади. 65 ёшдан кичик беморлар орасида инсульт билан боғлиқ ҳар беш ўлим ҳолатининг иккитаси чекиш сабабли юз беради. Шунингдек, мазкур касалликнинг ривожланиш хавфига юрак аритмияси, юрак етишмовчилиги ва олдин бошдан кечирилган миокард инфаркти катта таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, модификация қилинадиган омиллардан ташқари, генетик мойиллик ҳам муҳим аҳамиятга эга. Гипертония, атеросклероз ва қон ивишининг бузилишига ирсий мойиллик, айниқса бошқа салбий омиллар билан бирга келганда, инсульт хавфини сезиларли даражада ошириши мумкин.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, аҳоли орасида инсульт касаллигини эрта аниқлаш, тўғри ташхис ва даво муолажаларини олиб боришга қаратилган муайян чора-тадбирлари амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегиясининг етти

¹WHO report <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>

устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² қатор вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, ишемик инсультга чалинган беморларда касаллик кечиши оғирлик даражасини баҳолаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018-йил 7-декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018-йил 30-августдаги ПҚ-3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ишемик инсультнинг (ИИ) клиникаси ва патогенезини ўрганиш муаммоси мураккаб тиббий ва ижтимоий муаммодир, айниқса инсультнинг сабаби номаълум бўлиб қолса ва унинг оқибатлари беморларнинг сезиларли даражада ногиронлиги билан боғлиқ бўлса.

Хорижда олимлар ишемик инсультга бағишланган ишларида, 110 000 дан ортиқ беморларни ўрганиб, касаллик кечишида молекуляр генетик полиморфизмнинг аҳамиятини ўрганишган (Андерсон К. Д. 2022). С. Дебеттнинг ва унинг жамоаси (2018) MEGASTROKE лойиҳасида 520 000 бемор маълумотларини таҳлил қилган ва биринчи марта ассоциацияларнинг подтип-спецификлигини кўрсатган: HDAC9 ва ABO - атеротромботик инсульт учун, PITX2 ва ZFNХ3 - кардиоэмболик инсульт учун, геном бўйича клиник стратификацияни ўрганган. Ёш беморларда орасида инсульт тарқалиши сабабини аниқлаш мақсадида, беморларда, артериал гипертония ёки атеросклероз билан боғлиқ бўлмаган ишемик инсултни текширилган. Муаллиф қон ивиш омилларидан V фактор мутациясини (Лейден мутацияси) ИИ сабаби қилиб кўрсатган (Калашникова Л.А. 2015). Гемостаз, яллиғланиш, липид алмашинуви ва РААТ тизимларининг 48 та SNPсини (жумладан, F2, F5, MTHFR, SERPINE1,

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» Фармони

ACE I/D, IL6, IL8, APOE, NOS3, KDR) ўз ичига олган кўп омилли "Россия" генетик хавф шкаласини тузилган ва унинг атеротромботик ва кардиоэмболик инсулт кичик турлари учун прогностик мувофиқлигини ($AUC \approx 0,62$) кўрсатилган (Корчагин В.И. 2017).

Мамлакатимизда ҳам ишемик инсулт ногиронликнинг етакчи сабаби бўлиб қолмоқда. Махаллий олимлар касалликни эрта ташхислаш, унинг ривожланишида молекуляр генетик омилларнинг ахамияти, даволаш ва профилактика чораларини такомиллаштириш буйича кўплаб тадқиқотлар олиб бордилар. Молекуляр генетик ва модификациланадиган омилларнинг касалликнинг кечиши ва унинг оқибатларига кучли таъсир қилиши ўрганилган (Ғафуров Б.Г Мубараков Ш.Р 2017). F2 20210 G>A, F5 Leiden, MTHFR C677T/A1298C, PAI-1 4G/5G ва eNOS T-786C генларнинг полиморфизми касалликнинг тромбофилик вариантларининг оғир кечиши, етакчи ўриндалигини ўрганилган (Халимова Х.М., Якубова М.М. 2009). Ангиогенез омилларининг инсулт оғирлигига таъсирини аниқланган (Муратов Ф.Х., ШермухамедоваФ.К. 2017). Ўрганилган адабиёт маълумотлари шуни кўрсатадики, ИИ ривожланишининг молекуляр генетик жиҳатларини ўрганишга бағишланган жуда кўп ишлар мавжуд, аммо адабиётларда ИИ ни прогноз қилишга бағишланган маълумотлар етарлича ёритилмаган. Юқорида келтирилган маълумотлар ушбу муомманинг долзарблигини ва уни батафсил ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация мавзуси Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ишемик инсултнинг клиник-неврологик, молекуляр-генетик хусусиятларини VEGFA ва HIF-1 α генлари полиморфизмини аниқлаш орқали ўрганиш, ташхислаш ва прогноз қилиш меъзонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ишемик инсултга чалинган беморларнинг жинс ва ёшга кўра клиник хусусиятларини таҳлил қилиш, шунингдек бирламчи ва такрорий инсултга чалинган беморларни ўзаро солиштириш;

ишемик инсулт подтипларини, турли артериал хавзаларнинг зарарланиш частотасини аниқлаш, бирламчи ва такрорий инсултга чалинган беморларда инсултнинг локализациясини солиштириш;

ишемик инсултда асосий ўзгартирилиши мумкин бўлган хавф омилларининг тарқалишини ҳамда уларнинг касаллик ривожланишига таъсирини баҳолаш;

ишемик инсултда генетик хавф омилларини, VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмларини ва уларнинг касаллик ривожланишига бўлган алоқасини аниқлаш;

ишемик инсултнинг қайталаниш хавфини, унинг омилларини аниқлаш, шунингдек қайталаниш эҳтимолини баҳолаш учун махсус мезонлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2022 йилларда Республика

шошилиш тез тиббий ёрдам илмий марказига ишемик инсульт диагнози билан келган 42 ёшдан 89 ёшгача бўлган 169 нафар бемор киритилган. Ушбу беморлардан 112 нафарини асосий гуруҳни ташкил этган, бу гуруҳга биринчи марта инсультга чалинган беморлар киритилган, 57 нафар бемор эса қайта инсультга чалинган ва назорат гуруҳини ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети беморларнинг клиник маълумотлари (ёш, жинс, массаси индекси, хавф омиллари мавжудлиги), неврологик текширувлар натижалари (NIHSS шкаласи, Рэнкин шкаласининг модификацияланган шакли, Глазго кома шкаласи), молекуляр-генетик текширувлар натижалари (VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмлари), шунингдек, инструментал текширувлар натижалари (магнит-резонанс томографияси) ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Анамнез йиғиш, неврологик текширув ва беморлар ҳолатини баҳолаш стандартлаштирилган шкалалар (NIHSS, mRS, ШКГ) орқали амалга оширилди. Ишемик инсультнинг модификацияланадиган хавфли омиллари сифати артериал гипертензия, қандли диабет, гиперлипидемия, чекиш, семизлик ва жисмоний фаолликнинг камлиги таҳлил қилинди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ишемик инсультнинг бирламчи ривожланиши ва қайталанишида VEGFA (rs2010963 ва rs699947) ва HIF-1 α (P582S) генлари бир нуклеотидли полиморфизмларининг аҳамияти исботланган;

ишемик инсульт қайталаниши хавфини баҳолаш учун ишлаб чиқилган клиник, молекуляр-генетик ва хавф омиллар интеграциясига асосланган усулнинг касалликнинг ривожланиш хавфини стратификациялашда, профилактикаси ва даволаш чораларини индивидуаллаштиришдаги аҳамияти исботланган;

иккитадан ортиқ модификацияланувчи ишемик инсульт хавф омилларининг (артериал гипертензия, қандли диабет, гиперлипидемия, тамаки чекиш) мавжудлиги кўшимча равишда, VEGFA 634 G/C генининг C аллели кардиоэмболик, G/C генотипининг атеротромботик, шунингдек, HIF-1 α P582S генининг T аллели ва T/T генотипининг лакунар инсульт билан ўзига хос ўзаро боғлиқлиги, ишемик инсультдан кейинги биринчи йил давомида унинг қайта ривожланиш хавфи сезиларли даражада ошириши аниқланган;

TOAST классификациясига асосланган ишемик инсультнинг подтиплари ривожланишини прогнозлаш мезонининг самарадорлиги, унинг индивидуал хавфни баҳолаш жараёнини соддалаштириши, прогнозлашнинг аниқлигини ошириши ва профилактик ҳамда даволаш тадбирларини индивидуаллаштириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

клиник-неврологик ва молекуляр генетик, маълумотларни таққослаш асосида ишемик инсульт ривожланишининг хавфини баҳолаш учун асосий клиник ва молекуляр-генетик маркёрлар ажратилди. Ушбу маркёрлар модификацияланадиган хавф омилларини (артериал гипертензия, диабет, гиперлипидемия, чекиш) ва VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмларини ўз ичига олади, бу эса инсультнинг ривожланиш хавфини турли беморлар гуруҳлари учун аниқ баҳолашга ёрдам беради;

клиник-неврологик ва лаборатория маълумотлари асосида ишемик

инсультнинг кичик турларини аниқлашнинг ишлаб чиқилган усули инсультнинг кичик турини тез ва объектив аниқлаш ва этиотроп даволашни эрта бошлашга ёрдам беради;

молекуляр-генетик маркерларни (VEGFA rs2010963, rs699947 и HIF-1 α rs11549465) клиник маълумотлар билан бирлаштирган ҳолда инсультнинг қайталанишини прогноз қилиш усули беморларни касаллик ривожланиш хавфи даражаси бўйича саралашга ва иккиламчи профилактикани индивидуаллаштириш имконини беради ҳамда унинг самарадорлигини оширади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Натижаларнинг ишончлилиги объектив клиник, неврологик, инструментал, молекуляр-генетик ва лаборатор диагностик текширувлар натижалари ва уларнинг статистик таҳлили орқали тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижалари илмий аҳамияти, ишемик инсультнинг ривожланиш механизмларини тушунишга ҳисса қўшиши, аниқ ва ишончли прогнозлаш усулларини асосланиши, таклиф этилган ишемик инсультнинг ва унинг подтипларининг ривожланиш хавфини баҳолаш методикаси юқори ташхис аҳамиятига эга эканлиги ва ишемик инсульт билан касалланган беморларни даволаш тактикасини танлашда аҳамиятлилиги, ва булар асосида инсультдан кейинги даврда беморларнинг даволаш усулларини танлаш ишончли равишда қайта инсульт ривожланиш хавфини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижалари амалий аҳамияти ишемик инсульт ва унинг подтипларининг хавфини баҳолаш методикасини қўллаш, шунингдек, уларни тадбиқ этиш орқали беморнинг клиник ҳолатини динамикада объектив баҳолаш ва индивидуал даволаш ва профилактика режаларини белгилаш, инсультнинг такрорланишига қарши курашишда самарадорликни оширади ва беморлар учун индивидуаллаштирилган терапевтик чораларни танлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Ишемик инсультнинг клиник-неврологик, молекуляр-генетик хусусиятлари, VEGFA ва HIF-1 α генлари полиморфизмини, ўрганиш ҳамда ташхислаш ва прогноз меъзонларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: VEGFA (rs2010963 ва rs699947) ва HIF-1 α (P582S) генларининг полиморфизмларининг бирламчи ва қайтарилган ишемик инсультнинг қайталанишида аҳамияти исботланган; тадқиқот натижалари қуйидаги тиббиёт муассасаларининг клиник амалиётига жорий қилинган: Тошкент вилояти ихтисослашган соматик шифохонаси, неврология бўлими илмий кенгашининг 2024 йил 20 декабрдаги №01-115 буйруғи билан тасдиқланган; Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалиёт тиббиёт маркази, кон-томир нейрохирургияси бўлими 2024 йил 13 ноябрдаги №147 буйруғи билан тасдиқланган. Жорий қилиш илмий хулосалар ва амалий тавсияларни ишемик инсультнинг биринчи ва қайтарилган ҳолатларини молекуляр-генетик факторлар асосида баҳолаш: VEGFA (rs2010963 ва rs699947) ва HIF-1 α (P582S) полиморфизмларини таҳлил қилиш ҳамда профилактик тадбирларни оптималлаштиришни ўз ичига олинган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: мазкур усул инсультнинг

ташхиси ва прогнозини оптималлаштиришга имкон беради, бу эса самарали профилактика ва оғир ҳолатлар сонини камайтиришга ёрдам беради. Бу ногиронлик даражасини камайтириб, беморларнинг ҳаёт сифати ва даволаш самарадорлигини оширади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* куйидагилардан иборат: профилактикланган инсулт ҳолатларини даволашдаги йиллик тежамкорлик куйидаги формула бўйича ҳисобланади: $E_{\text{иктисод}} = (D1 - D2) \times (G + Ye) \times N - 0.15 \times K$. Бу ерда: • D1 - усул жорий қилингангача ишлаб чиқариш учун ўртача вақт (10 кун); • D2 - усул жорий қилингандан кейин ишлаб чиқариш учун ўртача вақт (7 кун); • G - бир ишчи кунлик даромади (150000 сўм); • Ye - ишсизликка ижтимоий ёрдам (кунлик 80000 сум); • N - усулдан фойдаланиладиган беморлар сони (40 киши); • K - усулни жорий қилишдан кутилган харажатлар (600000 сум). Шунда: $E_{\text{иктисод}} = (10 - 7) \times (150000 + 80000) \times 40 - 0.15 \times 600000$ $E_{\text{иктисод}} = 3 \times 230000 \times 40 - 90000$ $E_{\text{иктисод}} = 27600000 - 90000 = 27510000$ сўм Хулоса: таклиф қилинган усулни жорий қилиш натижасида 27510000 сум тежалади, шунингдек, соғлиқни сақлаш тизимида харажатларни сезиларли даражада камайтиради;

иккинчи илмий янгилик: ишемик инсулт қайталаниши хавфини баҳолаш учун ишлаб чиқилган клиник, молекуляр-генетик ва хулқий омиллар интеграциясига асосланган усулнинг касалликнинг ривожланиш хавфини стратификациялашда, профилактикаси ва даволаш чораларини индивидуаллаштиришдаги аҳамияти исботланган. Қайталанган инсулт хавфини баҳолаш усули Тошкент вилояти ихтисослашган соматик шифохонасининг неврология бўлимида 2024 йил 20 декабрдаги №01-115 буйруғи билан тасдиқланган ва Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалиёт тиббиёт марказининг, қон-томир нейрохирургияси бўлимида 2024 йил 13 ноябрдаги №147 буйруғи жорий қилинди. Жорий қилинган усул клиник маълумотларга, молекуляр-генетик маркерларга ва беморнинг хулқ-атвор хусусиятларига асосланган қайтарилган ишемик инсулт хавфини баҳолаш учун интегрatív модельдан фойдаланишни ўз ичига олади, юқори хавфга эга беморлар учун яқка тартибда профилактик дастурлар яратиш ва тиббиёт ходимлари учун клиник амалиётга жорий қилиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* куйидагилардан иборат: усулдан фойдаланиш инсултнинг қайтарилишини камайтиришга имкон беради, бу прогнозни яхшилаш ва беморларнинг ногиронлигини камайтиришга ёрдам беради. Профилактик тадбирлар хавфларни ўз вақтида тўғрилашга ёрдам беради ва фаол ҳаёт даврини узайтиради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* куйидагилардан иборат: усулдан фойдаланиш қайта инсултларнинг олдини олиш орқали даволаш харажатларини сезиларли даражада камайтиради. Қайта инсултларнинг даволаниши куйидаги формула билан ҳисобланади: $E_{\text{даво}} = N \times (C_{\text{асорат бирламчи}} - C_{\text{асорат қайталанган}})$. Бу ерда: N = 50 - беморлар сони, C асорат бирламчи = 3500000 сум - қайтарилган инсулт даволаш харажатлари, C асорат қайталанган = 2200000 сум - қайтарилган инсулт даволаш харажатлари. Шунда: $E_{\text{даво}} = 50 \times (3500000 - 2200000) = 50 \times 1300000 = 6500000$ сум. Хулоса: таклиф қилинган усулни жорий қилиш натижасида қайталанган инсултни олдини олиш, 6500000 сум иқтисодий тежамкорлик ҳамда тиббий амалиётда юқори

иктисодий самарани кўрсатади.

учинчи илмий янгилик: VEGFA 2578C/A генининг A аллели ва A/A генотиби, VEGFA 634 G/C генининг C аллели кардиоэмболик, G/C генотипининг атеротромботик, шунингдек, HIF-1 α P582S генининг T аллели ва T/T генотипининг лакунар инсульт билан ўзига хос ўзаро боғлиқлиги аниқланган; Тошкент вилояти ихтисослашган соматик шифохонасининг неврология бўлимида 2024 йил 20 декабрдаги №01-115 буйруғи билан тасдиқланган ва Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалиёт тиббиёт марказининг, қон - томир нейрохирургияси бўлимида 2024 йил 13 ноябрдаги №147 буйруғи жорий қилинган. Жорий қилинган усул модификацияланадиган хавф омилларини комплекс назорат қилиш бўйича тавсияларни ўз ичига олади. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: усул модификацияланадиган хавф омилларини назорат қилиш орқали қайта инсультни олдини олиш ва беморларнинг ногиронлик даражасини камайтиришга ёрдам беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: усул қайта инсультларнинг 30% камайишига имкон беради. 50 та беморда йилига сарф-харажатларни ҳисоблаш қуйидаги формула билан амалга оширилади: $E \text{ иқтисод} = N \text{ олдини-олиш} \times (C \text{ бирламчи} - C \text{ қайталанган})$. Бу ерда: $N \text{ олдини-олиш} = 50 \times 0.3 = 15$ бемор (қайтарилган инсультларни олдини олиш); $C \text{ бирламчи}$ - бирламчи инсульт даволашнинг ўртача харажатлари (4500000 сум); $C \text{ қайталанган}$ - қайтарилган инсульт даволашнинг ўртача харажатлари (3000000 сум). Шунда: $E \text{ иқтисод} = 15 \times (4500000 - 3000000)$. $E \text{ иқтисод} = 15 \times 1500000$. $E \text{ иқтисод} = 22500000$ сўм. Хулоса: мазкур усулни жорий қилиш 22500000 сўм йиллик тежамкорликка эришишни таъминлайди, шунингдек, қайтарилган инсультлар сонини сезиларли даражада камайтиради, прогнозни яхшилайти ва беморларнинг ҳаёт тарзига ижобий таъсир кўрсатади.

тўртинчи илмий янгилик: ишемик инсультнинг кичик турлари TOAST классификацияси бўйича прогноз қилиши учун компьютер дастури ишлаб чиқилган ва жорий қилинган. Дастур Тошкент вилояти ихтисослашган соматик шифохонасининг неврология бўлимида 2024 йил 20 декабрдаги №01-115 буйруғи билан тасдиқланган ва Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалиёт тиббиёт марказининг, қон-томир нейрохирургияси бўлимида 2024 йил 13 ноябрдаги №147 буйруғи амалга оширилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: дастур инсультнинг индивидуал хавфини баҳолаш жараёнини автоматлаштиради, ташхис қўйиш жараёнини тезлатади ва прогнозлашда аниқликни оширади, бу эса профилактик тадбирларнинг эртароқ бошланишига ёрдам беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: дастурдан фойдаланиш ташхисни қўйиш вақтини қисқартириш ва ортиқча ташхис ишларини камайтиришга имкон беради. 50 та бемор учун йиллик тежамкорлик қуйидаги формула билан ҳисобланади: $E \text{ иқтисод} = N \times (C \text{ анъанавий ташхис} - C \text{ автоматлаштирилган ташхис})$ Бу ерда: $\bullet N = 50$ бемор; $\bullet C \text{ анъанавий ташхис} = 1200000$ сум; $C \text{ автоматлаштирилган ташхис} = 850000$ сўм. Шунда: $E \text{ иқтисод} = 50 \times (1200000 - 850000)$. $E \text{ иқтисод} = 50 \times 350000 = 17500000$ сум. Хулоса: дастурни жорий қилиш 17500000 сўм йиллик тежамкорликка имкон беради, ташхисни оптималлаштириш орқали, шунингдек,

ташхис қўйиш вақтини сезиларли даражада қисқартиришга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, хусусан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисми ишемик инсульт муаммоси, унинг долзарблиги ва жаҳон тиббиётидаги аҳамияти ҳақида умумий маълумотни ўз ичига олади. Ушбу бобда диссертацион тадқиқотнинг долзарблиги асосланган, ишнинг мақсади белгилаб берилган: ишемик инсультнинг клиник-нейрологик ва молекуляр-генетик аспектиларини ўрганиш, прогнозлаш стандартларини ишлаб чиқиш. Шунингдек, тадқиқот вазифалари келтирилган, объект ва предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасининг илмий ва технологиявий ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Амалий натижалар ва илмий янгиликлар келтирилган, натижаларнинг ишончлилиги ва уларнинг илмий-амалий аҳамияти тасдиқланган. Диссертацияни амалиётга жорий этиш, апробация ва чоп этилган илмий ишлар ҳақида маълумотлар келтирилган, шунингдек, диссертациянинг структураси ҳақидаги маълумотлар ҳам берилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Ишемик инсультнинг ташхиси ва даволаш муаммосининг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган бўлиб у ўз ичига кенг адабиётлар таҳлилини олади. Ушбу боб ишемик инсультнинг турли жиҳатларини қамраб олади, жумладан, унинг тарқалишини, подтипларини, хавф омилларини ва мавжуд ташхис ва даволаш усулларини кўрсатади. Бобда эрта ташхис ва прогнозлашнинг аҳамияти, шунингдек, даволашнинг аниқлиги ва вақтида амалга оширилиши учун янги усулларни жорий этиш зарурияти таъкидланади. Ушбу боб кейинги тадқиқотлар ва диссертацияда тақдим этилган прогнозлаш стандартларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

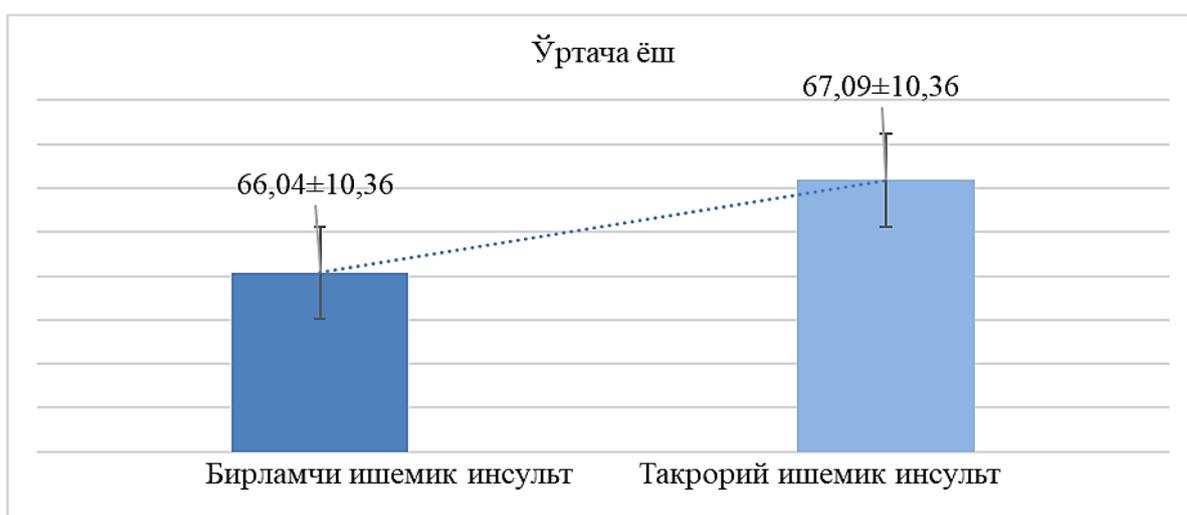
Диссертациянинг «**Клиник тақиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида илмий ишда қўлланилган текширув усуллари тавсифланиб, беморларнинг умумий маълумотлари келтирилган. Бу бобда клиник, молекуляр-генетик ва инструментал йўналишлар бўйича тадқиқотларни олиб бориш учун қўлланилган методологик ёндашувлар тўлиқ баён қилинган. Шунингдек, беморларни танлаш мезонлари, тадқиқот гуруҳларининг хусусиятлари ва олинган маълумотларни таҳлил қилиш усуллари ҳақида ҳам

маълумотлар келтирилган.

Бобнинг биринчи қисмида тадқиқотда қатнашган беморларнинг танлов мезонлари тавсифланади. Тадқиқотга 42 дан 89 ёшгача бўлган, Республика шошилинич тез тиббий ёрдам илмий марказига ишемик инсулт ташхиси билан муружаат қилган 169 та бемор киритилган. Бу беморлардан 112 нафари асосий гуруҳга, яъни биринчи маротаба инсултга чалинган беморлар киритилган, 57 нафар бемор эса қайта инсултга чалинган ва назорат гуруҳини ташкил этган.

Биринчи гуруҳ (асосий) – 112 (66,3%) бемордан иборат бўлиб, улар ишемик инсултнинг ўткир фазасида булган, ўртача ёши $66 \pm 10,4$ йилни ташкил этган. Ишемик инсулт ташхиси касалхонага ётқизилгандан кейинги дастлабки 24 соат ичида миянинг мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) орқали тасдиқланган.

Иккинчи гуруҳ (Назорат) – 57 (33,7%) бемордан иборат бўлиб, уларда такрорий ишемик инсулт кузатилган. Ушбу беморларнинг ўртача ёши $67,1 \pm 9,62$ йилни ташкил этган (1-расм).



1-расм. Гуруҳларда беморларнинг ўртача ёши

Ўрганилган омилар орасида ёш, жинс, тана вазни индекси, шунингдек, кўшимча касалликлар ва хавф омиллари, жумладан, гипертензия, қандли диабет, гиперлипидемия, чекиш ва семизлик мавжудлиги таҳлил қилинган. Бу маълумотлар инсултнинг ривожланиш хавфини прогностлашда, шунингдек, касаллик патогенезини тушунишда муҳим аҳамиятга эга.

Текширишлар натижаси инсултга чалинган беморларнинг кўпчилиги 55-74 ёшдаги гуруҳга тўғри келишини кўрсатди, бу эса ушбу ёш гуруҳида касалланиш даражаси юқори эканлигини тасдиқлади. Шунингдек, жинслар орасидаги фарқлар ҳам таҳлил қилинган ва аёлларга қараганда эркаклар ишемик инсулт билан ёшлик даврда кўпроқ касалланиши тасдиқланган.

1-жадвалда ишемик инсулт локализацияси гуруҳлар кесимида келтирилган. Ўрта мия артерияси бирламчи (63,4%) ва такрорий (89,5%) инсултлар учун энг кўп учрайдиган хавза бўлиб, барча ҳолатларнинг ярмидан кўпини (72,2%) ташкил этган. Вертебро-базилляр хавзани ҳам умумий ҳолатларнинг 26% ни ташкил этиб, бирламчи инсултлар учун нисбатан хос локализация бўлган (33,9%). Олдинги мия артерияси эса беморлар орасида кам учраган (1,8%).

Ишемик инсулт локализацияси гуруҳлар кесимида

Номлари	Бирламчи ишемик инсулт	Такрорий ишемик инсулт	Жами
Вертебро-базилярный ҳавза	38(33,9%)	6(10,5%)	44(26%)
Олдинги мия артерияси	3(2,7%)	-	3(1,8%)
Ўрта мия артерияси	71(63,4%)	51(89,5%)	122(72,2%)
Жами:	112(100%)	57(100%)	169(100%)

Молекуляр-генетик тадқиқотлар умумий тавсифи бўлимда молекуляр-генетик таҳлил жараёни батафсил ёритилган. Ишда ишемик инсулт билан боғлиқ икки муҳим геннинг полиморфизмларини ўрганилган - VEGFA (васкулоэндотелиал ўсиш омили) ва HIF-1 α (гипоксик томонидан индуциаланган оми). Бу генлар инсултнинг ривожланишига бўлган аҳамияти ва инсултнинг турли подтиплари билан алоқаси мавжудлиги кўрсатилган.



2-расм. Ишемик инсулт ҳавзасига қараб беморларнинг ўртача ёши

2-расмда ишемик инсулт билан оғриган беморларнинг зарарланган қон томир ҳавзасига қараб ўртача ёш хусусиятлари акс этирилган: вертебробазиляр ҳавза ($64,05 \pm 11,59$ ёш) - орқа қон айланиш тизимидаги инсулт нисбатан ёш беморларда ривожланади; қийматларнинг тарқоқлиги ($СД \approx 11,6$ ёш) ушбу гуруҳда сезиларли ёш ўзгарувчанлигини кўрсатади. Олдинги мия артерияси ($68,67 \pm 10,79$ ёш) - олдинги қон айланиш ҳавзасида инсулт энг кекса беморларда қайд этилган; Ўрта мия артерияси ($67,19 \pm 9,45$ ёш) ҳавзасидаги инсулт оралиқ ҳолатни эгаллайди ва нисбатан ихчамроқ ёш оралиғи тарқоқдиги ($СД \approx 9,5$ ёш) билан тавсифланади.

Тадқиқот учун беморлардан қон намунаси олинган, унда генетик маркёрлар текширилган. Ушбу маркёрлар ишемик инсулт билан боғлиқлигини тасдиқлайдиган мавжуд илмий маълумотларга асосланиб танланган. Шунингдек, намуна олиш ва сақлаш усуллари, лабораторияда генотипларни аниқлаш учун ишлатилган босқичлар тавсифланган.

Молекуляр-генетик тадқиқотларнинг мақсади: VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмларини ўрганиш, уларнинг инсульт ривожланишидаги ролини аниқлаш ва бу генлардан фойдаланиш орқали инсультнинг биринчи ва қайта ривожланиш хавфини прогноз қилиш.

Клиник-неврологик ва инструментал усуллар бўлими инсультнинг ташхиси ва беморлар ҳолатини баҳолаш учун қўлланилган турли клиник ва инструментал усулларга бағишланган. Бу ерда магнит-резонанс томографияси (МРТ) ва компьютер томографиясининг (КТ) шахсий ва ишемик инсультдаги роли, шунингдек, неврологик шкалалардан фойдаланиш тавсифланган.

NIHSS шкаласи: Инсультнинг оғирлигини баҳолаш учун АҚШ Миллий саломатлик институтларининг инсульт шкаласидан (NIHSS) фойдаланилиши ва унинг неврологик дефицитларни, масалан, паралич, нутқ бузилишлари ва бошқа клиник кўрсаткичларни ҳамда ўлчовни қандай аниқлашга ёрдам бериши тушунтирилган.

Рэнкин шкаласи модификацияси инсультдан кейинги ногиронликни баҳолаш учун қўлланилади. Бу шкала беморнинг меҳнат қобилияти ва ижтимоий фаоллигини йўқотиш даражасини классификациялашга имкон беради.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар методикаси. VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмларини анализ қилиш учун молекуляр-генетик тадқиқот методикасини батафсил тавсифлайди. Тадқиқотлар полимераз занжир реакциясидан (ПЦР) фойдаланиб олиб борилди, бу усул беморларнинг генотипларини аниқлашга имконият беради. VEGFA генининг (rs2010963, rs699947) ва HIF-1 α генининг (P582S) турли полиморфизмлари ўрганилди, улар инсультнинг ривожланиши ва унинг подтипларига таъсир кўрсатиши ўрганилди. Бу маркёрлар, уларнинг қон томир касалликлари билан алоқасини кўрсатган олдинги тадқиқотларга асосланиб танланди.

Статистик маълумотларни таҳлил қилиш усуллари. Бобнинг охириги қисми маълумотларни статистик таҳлил қилиш усулларига бағишланган. Ушбу бобда олинган натижаларни таҳлил қилишда қўлланган статистик усуллар, жумладан корреляция ва регрессион таҳлил методлари тавсифланган. Бу усуллар инсултни прогнозлаш учун турли хавф омиллари ва молекуляр маркёрларнинг аҳамиятини аниқлашда фойдаланилган.

Диссертациянинг учинчи боби **«Беморларнинг клинко-неврологик, инструментал ва молекуляр генетик текширувлари»** деб номланган. Ушбу боб ишемик инсульт билан чалинишган беморларнинг клиник, неврологик ва молекуляр-генетик маълумотларини батафсил таҳлил қилишга бағишланган. Бу бобда беморларнинг текширув натижалари келтириб, клиник, молекуляр ва хулқий омилларни таҳлил қилган ҳолда ишемик инсультнинг ривожланиш хавфини ва унинг подтипларини баҳолаш учун методик кўрсатма ишлаб чиққан.

Бобнинг биринчи қисмида тадқиқотга киритилган 169 та беморнинг клиник текширув натижалари таҳлил қилинган. Шулардан 112 бемор асосий гуруҳни ташкил этади, яъни биринчи маротаба инсультга чалинган беморлар, ва 57 та бемор - қайта инсультга чалинган назорат гуруҳига мансуб. Муҳим аҳамиятга эга бўлган баъзи жиҳатлар қуйидагича:

а) беморларнинг ёши ва жинси: тадқиқот натижалари инсультга чалинган

беморларнинг кўпчилиги 55-74 ёш орасида эканлигини аниқланди. Тадқиқотлар шуни тасдиқлайдики, эркаклар аёлларга нисбатан ёшроқ ёшда инсультга чалинишади. Бу ёш ва жинс хусусиятларини инсультнинг ривожланиш хавфи ва қайталаниш хавфига баҳо беришда эътиборга олишнинг аҳамиятлигини кўрсатади.

б) хавф омиллари: артериал гипертензия, қандли диабет, гиперлипидемия, семизлик ва чекиш каби асосий хавф омиллари кўриб чиқилади. Тадқиқотда икки ёки ундан ортиқ хавф омиллари мавжуд бўлган беморларда биринчи инсультдан кейин биринчи йилда қайта инсульт ривожланиш хавфи кўпроқ эканлигини аниқланди.

в) қўшимча касалликлар: беморларнинг анамнезидаги ишемик юрак касаллиги ва инсультлар ҳолатини ҳисобга олиш ҳам муҳимдир, чунки бу касалликлар прогнозга ва даволаш тактикасига таъсир кўрсатиши мумкин.

2-жадвал

Инсульт билан касалланган беморларнинг ёш гуруҳларига қараб NIHSS, mRS ва ШКГ шкалалари бўйича ўртача баллар

Ёш гуруҳлари	NIHSS	mRS	ШКГ	Краскала-Уоллиса Мезони
45 ёшдан кичик	9,5±3,32	3,25±3,32	15±0	p<0,05
46-54 ёш	11,73±2,89	3,53±2,89	14,27±1,49	
55-64 ёш	13,76±3,4	3,67±3,4	14,67±1,16	
65-74 ёш	17,29±3,81	3,97±3,81	14,03±1,61	
75-84 ёш	19,07±3,86	4,32±3,86	13,46±1,84	
85 ёш ва ундан катта	17±4,15	3,83±4,15	13,33±1,97	

Ишемик инсульт билан касалланган беморларда ёш гуруҳларига қараб NIHSS, mRS ва ШКГ шкалалари бўйича ўртача баллар ва стандарт оғишлар 2-жадвалда келтирилган. Ушбу кўрсаткичлар беморлар касалхонага қабул қилинган пайтда баҳоланган. 45 ёшдан кичик беморларда NIHSS шкаласи бўйича ўртача балл 9,5±3,32, mRS бўйича - 3,25±3,32, ва ШКГ бўйича - 15±0. 46-54 ёшдаги беморларда NIHSS бўйича ўртача балл 11,73±2,89, mRS - 3,53±2,89, ва ШКГ - 14,27±1,49. 55-64 ёшли гуруҳда NIHSS шкаласи бўйича ўртача балл 13,76±3,4, mRS - 3,67±3,4, ва ШКГ - 14,67±1,16. 65-74 ёшдаги беморларда NIHSS бўйича ўртача балл 17,29±3,81, mRS - 3,97±3,81, ва ШКГ - 14,03±1,61. 75-84 ёшли гуруҳда NIHSS бўйича ўртача балл 19,07±3,86, mRS - 4,32±3,86, ва ШКГ - 13,46±1,84. 85 ёшдан катта беморларда NIHSS шкаласи бўйича ўртача балл 17±4,15, mRS - 3,83±4,15, ва ШКГ - 13,33±1,97. Ушбу маълумотлар шундан далолат берадики, бемор ёши ошган сари NIHSS ва mRS шкалалари бўйича ўртача баллар ортиб боради, бу эса касалликнинг оғирроқ кечишига ишора қилади. Шу билан бирга, ШКГ шкаласи бўйича баллар ёши катта гуруҳларда пасайиш тенденциясига эга бўлиб, бу ҳам оғир ҳолатни кўрсатади.

**Инсултнинг турли тоифалари орасида хавф омиллари
ва уларнинг тақсимоги**

Хавф омиллари	КЭИ	АТИ	ЛИ	ИДЭ	Р
Беморлар сони	36	32	35	9	
Ёш, йил	71,24 ±1,63	67,07 ±1,6	62,15 ±1,85	56,91 ±3,29	$\chi^2=20,39$; $p=0,001$
Эркаклар: %	44,4%	62,9%	62,5%	66,7%	$\chi^2=3,55$; $p=0,31$
Тана массаси индекси (ТМИ), кг/м ²	28,67 ±0,94	31,14 ±0,88	27,35 ±0,8	26,21 ±0,77	$\chi^2=14,62$; $p=0,002$
Чекиш: %	41,7%	68,6%	46,9%	66,7%	$\chi^2=6,42$; $p=0,09$
Қандли диабет: %	41,7%	51,4%	40,6%	22,2%	$\chi^2=2,7$; $p=0,44$
Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) олдинги инфаркт (ПИКС): %	33,3%	17,1%	12,5%	0,0%	$\chi^2=7,65$; $p=0,05$
Юрак ритми бузилиши: %	57,6%	36,7%	23,5%	22,2%	$\chi^2=30,79$; $p=0,01$
Юрак клапанлари патологияси: %	19,4%	0%	0%	0%	$\chi^2=15,76$; $p=0,001$
Қондаги глюкоза, ммоль/л	8,21 ±1,19	9,15 ±0,75	7,61 ±0,75	6,34 ±0,42	$\chi^2=5,6$; $p=0,133$
Юқори зичликдаги липопротеинлар (ЛПНП), ммоль/л	3,15 ±0,14	3,99 ±0,24	3,88 ±0,23	3,37 ±0,15	$\chi^2=5,63$; $p=0,131$
Фибриноген, г/л	3,97 ±0,2	4,21 ±0,17	4,62 ±0,19	3,6 ±0,21	$\chi^2=11,15$; $p=0,011$
Транзитор ишемик атака (ТИА) анамнезда: %	19,4%	25,7%	12,5%	11,1%	$\chi^2=2,29$; $p=0,51$
Гипертензия: %	63,9%	82,9%	81,3%	55,6%	$\chi^2=5,82$; $p=0,12$
Ёш Эркаклар > 55 ёш Аёллар > 65 ёш	86,1%	85,7%	62,5%	55,6%	$\chi^2=9,26$; $p=0,03$

Ишемик инсулт ва унинг подтипларининг ривожланиш хавфини баҳолаш учун методика ишлаб чиқиш бўлими ишемик инсулт ва унинг подтипларининг ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун ишлаб чиқилган методикага бағишланган. Бу методика клиник, молекуляр-генетик ва хулқ-атвор маълумотларни интеграциялаштиришни ўз ичига олади. Методика бир қатор муҳим қадамларни ўз ичига олади:

а) клиник маълумотлар интеграцияси: инсултнинг ривожланиш хавфига таъсир кўрсатадиган клиник хавф омилларини (ёш, жинс, артериал гипертензия, қандли диабет ва бошқалар) ҳисобга олиш, ва ИИ ривожланишидани ахамиятини аниқлаш. Бу маълумотлар беморлар ҳолатини баҳолаш ва тактикани аниқлашда муҳим ахамиятга эга.

б) молекуляр-генетик маркёрлар: VEGFA ва HIF-1 α генларининг

полиморфизмлари билан боғлиқ маълумотларни киритиш, бу генларнинг инсультнинг ривожланишидаги аҳамиятини ҳисобга олиш. Бу молекуляр-генетик маркёрлар инсультнинг хавфини аниқлашда аниқликни оширади.

в) Модификацияланадиган (хулқ-атвор) омилларни таҳлил қилиш: жисмоний фаоллик, диета, психоэмоционал ҳолат ва алкоголь истеъмоли каби омилларни баҳолаш, бу омиллар инсульт хавфини оширишдаги ўрнини баҳолаш.

Ишемик инсультнинг турли тоифалари орасида хавф омиллари ва уларнинг тақсимооти 3-жадвалда келтирилган. Энг катта ёш гуруҳи КЭИ ва АТИ инсультга чалинган беморлар орасида кузатилган бўлиб, уларнинг ўртача ёши 71,24 ва 67,07 йилни ташкил этган ($p=0,001$). Тана массаси индекси бўйича энг юқори кўрсаткичлар АТИ инсультга чалинган беморларда аниқланган - 31,14 ($p=0,002$). Шунингдек, ушбу тоифадаги беморлар орасида чекиш энг кўп учраган – 68%, энг кам таъсир эса КЭИ инсульт ривожланишига таъсир қилган ($p=0,09$). Бироқ бу ҳолат статистик жиҳатдан ишончли фарқларга эга эмас ($p=0,002$). Жинс бўйича таҳлил шуни кўрсатадики, КЭИ инсульт асосан аёллар орасида кўпроқ учраган (66,8%), бошқа тоифаларда эса эркаклар устунлик қилган ($p=0,31$).

Инсульт подтипини прогнозлаш. Ишлаб чиқилган усул нафақат инсульт ривожланишини, балки унинг подтипни ҳам прогноз қилиш имконини беради. Бу эса даволаш тактикасини аниқлаштириш ва қайталанишларнинг олдини олишга ёрдам беради. Ушбу шкала асосида компьютер дастури ишлаб чиқилган ва унга расмий гувоҳнома олинган.

Диссертациянинг «**Бирламчи ва такрорий ишемик инсульт ривожланишида VEGFA ва HIF-1 α генларининг бир нуклеотидли полиморфизмининг аҳамияти**» номли тўртинчи бобида молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари акс эттирилган. Генетик маркёрлар, VEGFA ва HIF-1 α генларининг полиморфизмлари инсультнинг ривожланиш хавфини прогноз қилишда муҳим ўрин тутди. Бу полиморфизмлар, жумладан, VEGFA генининг rs2010963 ва rs699947 полиморфизмлари ва HIF-1 α генининг P582S мутацияси инсульт хавфини оширади. Бу маълумотлар инсульт ва унинг подтипининг ривожланишидаги ирсий омилларнинг рольни ёритишга ёрдам беради.

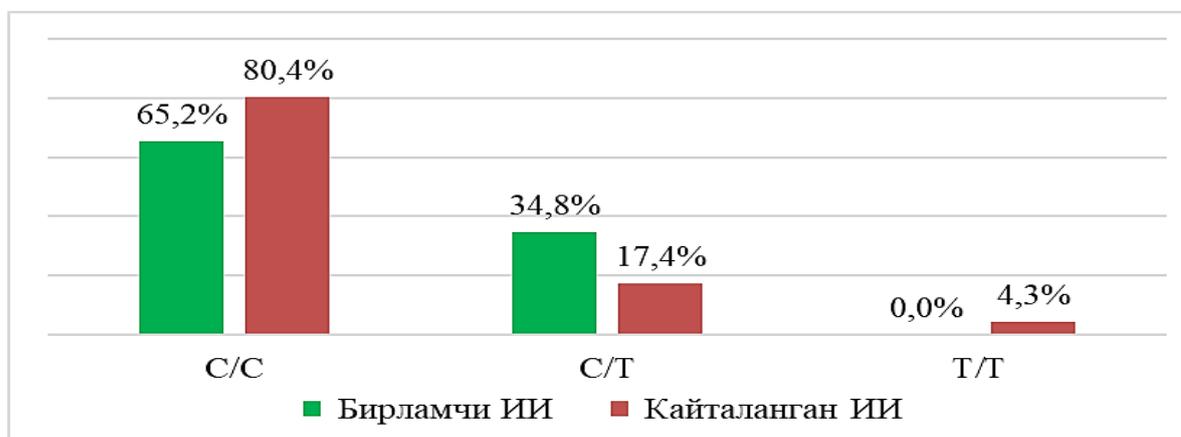
3-расмда VEGFA 634 G/C (rs2010963) бир нуклеотидли полиморфизмининг учта генотипининг қиёсий тақсимооти келтирилган. VEGFA 634 G/C (rs2010963) генотипларининг бирламчи ишемик инсультни ўтказган беморлар ($n=112$) ва уни қайталанган инсультли беморлар ($n=57$) ўртасида тақсимланиши таҳлил қилинганда. Бирламчи инсульт бўлган шахсларда "ёввойи" G/G генотипи устунлик қилди (47,8%), такрорий инсультда эса унинг частотаси 29,8% гача камайди ($\chi^2=3,19$; $p=0,07$), бу қайталанган инсультли беморларда ушбу аллеллар комбинациясининг ҳимоя таъсирининг пасайишини кўрсатади. G/C гетерозигот варианты деярли бир хил даражада қайд этилган (37,0% га нисбатан 44,7%; $p=0,45$), такрорий ҳодиса хавфига мустақил ҳисса қўшмаган. Энг аниқ фарқлар C/C гомозигот ташувчиларига тегишли: такрорий инсультда у биринчи ҳолатда 15,2% га нисбатан 25,5% беморларда учраган; фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли ($\chi^2=9,05$; $p<0,01$). Нисбий хавфни ҳисоблаш шуни кўрсатдики, C/C генотипи эрта такрорий инсульт эҳтимолини тўрт баравардан кўпроқ оширади (OR=4,42; 95% CI 1,57-12,41), Г/Г-вариантининг ҳимоя салоҳияти эса асосан

инсультнинг ягона эпизоди билан чекланган беморларда сақланиб қолади. Шундай қилиб, С аллелининг тўпланиши, айниқса гомозигот ҳолатда, ишемик инсультнинг қайталанишига моил бўлган мустақил молекуляр генетик маркер бўлиб хизмат қилади, G/G генотипининг ташувчанлиги эса такрорий ҳодисанинг камроқ эҳтимоли билан боғлиқ.



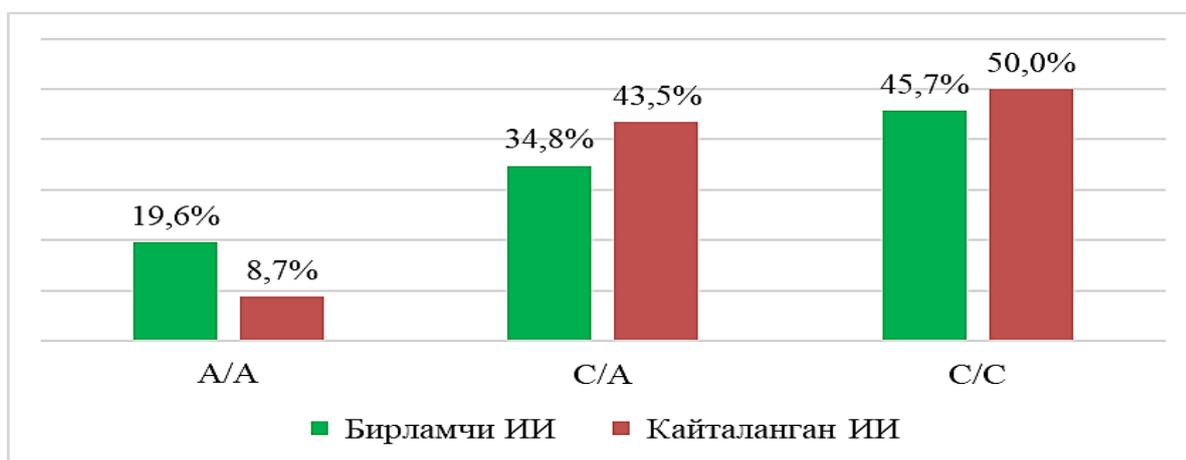
3-расм. Бирламчи ва қайталанган ишемик инсульт кесимида VEGF 634 G/C гени генотипларининг тақсимланиши.

4-расмда бирламчи ва такрорий инсульт билан оғриган беморларда VEGFA - 2578 C/A генотипларининг тақсимланиши кўрсатилган. A/A гомозигота частотаси бирламчи инсультда 19,6% дан такрорий инсультда 8,5% гача камайди ($\chi^2 = 2,36$; $p = 0,12$; OR = 2,61; 95% CI 0,74-9,19), бу ушбу вариантнинг такрорий инсульт ривожланишига кўшган ҳиссасининг камлигини кўрсатади. Гетерозиготали C/A генотиби эса, аксинча, биров ошган (34,8% → 42,6%; $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$; OR = 0,72; 95% CI 0,31-1,66), бироқ статистик ишончли боғлиқлик намоён бўлмади. Асосий силжиш C/C гомозиготасига таъсир қилди, унинг частотаси 45,7% дан 48,9% гача ошди ($\chi^2 = 2,36$; $p = 0,12$; OR = 0,55; 95% CI 0,31-1,00), бу қайталанган инсульт когортасида “ёввойи” C-аллелнинг кучайишини акс эттиради. Натижалар умумлаштирганда қуйидагилардан далолат беради: VEGFA -2578 C/A учун бирламчи ва такрорий инсульт ўртасида ҳал қилувчи фарқ қайд этилмаган, бироқ A/A-генотип улушининг камайиши ва қайталаниш пайтида C-аллелнинг ўртача тўпланиши C аллелининг потенциал ҳимоя аҳамиятини ва A-вариантнинг иккиламчи қон томир ҳодисасига таъсирининг заифлашишини кўрсатади.



4-расм. VEGF 2578C/A гени генотипларининг бирламчи ва қайталанган ишемик инсульт кесимида тақсимланиши.

Бирламчи ва такрорий ишемик инсульт билан оғриган беморлар когортаси таққосланганда HIF-1 α генининг P582S вариантынинг тарқалишида фарқлар аниқланди (5-расм). С/С гомозигота частотаси бирламчи инсультда 65,2% дан такрорий инсульта 78,7% гача ошди, аммо фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ($\chi^2=0,78$; $p=0,38$). С/Т гетерозиготларнинг улуши, аксинча, икки баравардан кўпроқ - 34,8% дан 17,0% гача камайди, бу $\chi^2 = 5,05$ ($p = 0,02$) ва нисбий хавф OR = 2,50 (95% CI 1,11-5,63) билан бирга келди; шундай қилиб, С/Т вариантынинг ташувчанлиги асосан инсультнинг бирламчи намоён бўлиши билан боғлиқ. Т/Т генотиби фақат такрорий инсультда (4,3%) қайд этилган, аммо кам сонли бўлганлиги сабабли фарқ аҳамиятга эга бўлмаган ($\chi^2 = 1,45$; $p=0,23$). Умуман олганда, натижалар шуни кўрсатадики, гетерозигот С/Т HIF-1 α P582S варианты кўпинча касалликнинг бирламчи ҳолатини тавсифлайди, такрорий ҳолатда эса "ёввойи" С/С генотиби устунлик қилади ва Т/Т гомозиготаси спорадик равишда учрайди.



5-расм. HIF-1 α P582S (C1772T) гени генотипларининг бирламчи ва қайталанган ишемик инсульт кесимида тақсимланиши.

Амалга оширилган тадқиқот инсультнинг эрта қайталанишининг клиник, модификацияланувчи (хулқ-атвор) ва молекуляр-генетик предикторларини бирлаштирувчи комплекс шкалани ишлаб чиқиш имконини берган.

Ўтказилган полиморфизм-специфик таҳлил шуни кўрсатдики, VEGFA 2578C/A (rs699947), VEGFA 634G/C (rs2010963) ва HIF-1 α P582S (rs11549465) ангиоген ва гипоксик маркерлари ишемик инсульт (TOAST) потиплари ўртасида бир хил тақсимланмаган бўлиб, учта аниқ фарқни шакллантиради.

Кардиоэмболик инсультда барча учта бир нуклеотидли полиморфизмда минор вариантларнинг максимал тўпланиши: А аллели rs699947 (41,9%), С аллели rs2010963 (68,9%), Т аллели rs11549465 (8,1%).

Атеротромботик инсультда ягона ишончли ассоциация - G/C rs 2010963 гетерозиготаси ($\chi^2 = 8,62$; $p = 0,01$). А минор аллели rs 699947 ўртача даражада ошган (31,5%), rs 11549465 сезиларли ҳисса кўшмаган.

Лакунар инсультда VEGFA маркерлари учун сезиларли оғишлар кузатилмади ($p > 0,24$). HIF-1 α P582S (rs11549465): Т аллелининг улуши 23,1% (умумий беморлар ичида 16,7%); Т/Т генотиби 2,2% га нисбатан 7,7% да аниқланди ($\chi^2 = 6,05$; $p = 0,05$). Бу майда перфорант артериялар патогенезида

гипоксик сигналнинг ўзига хос ролини борлигини кўрсатади.

Шкала тузилиши 15 та миқдорий кўрсаткич:

9 - анъанавий клиник-демографик (ёши, жинси, оилавий анамнези, NIHSS бўйича бирламчи инсультнинг оғирлиги, мРС бўйича натижа, қандли диабет, артериал гипертензия, гиперлипидемия ва семизлик (ТМИ));

3 - модификацияланувчи хулқ-атвор (чекиш, жисмоний фаоллик, овқатланиш характери);

3 - генетик маркерлар (VEGFA rs2010963/rs699947 ва HIF-1 α rs11549465 полиморфизмлари).

Ҳар бир омилга унинг қайталаниш патогенезига қўшган ҳиссасини ҳисобга олган ҳолда 0-4 балл берилади.

Яқуний қийматлар диапазони 0 дан 36 баллгача.

Қайталанган ишемик инсульт хавфни туркумлаш:

0-10 балл - паст хавф - соғлом турмуш тарзи бўйича асосий тавсиялар.

11-20 балл - ўртача хавф -турмуш тарзини коррекциялаш ± медикаментоз профилактика.

≥ 21 балл - юқори хавф -интенсив иккиламчи профилактика тадбирлари, индивидуал реабилитация ва мониторинг дастурлари.

Клиник аҳамияти. Иккиламчи профилактика тактикасини танлашни индивидуаллаштириш, устувор кузатув ва янада агрессив терапияга муҳтож беморларни ажратиш имконини беради. VEGFA ва HIF-1 α полиморфизмларини мустақил молекуляр маркерлар сифатида ҳисобга олади ва шу билан қон томир хавфини баҳолашнинг анъанавий моделини генетик компонент ҳисобига кенгайтиради. Шундай қилиб, таклиф этилган шкала амалиёт шифокори учун қулай восита бўлиб, стратификация аниқлигини ва такрорий ишемик ҳодисаларнинг олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар самарадорлигини оширади.

Ушбу шкаладан фойдаланиш доимий кузатув талаб қиладиган беморларни аниқлаш орқали инсультнинг такрорланишининг олдини олишга индивидуал ёндошувни таъминлайди. Бу инсультнинг такрорланишини сезиларли даражада камайтириш ва беморларнинг ҳаёт тарзини яхшиланишига олиб келади.

ХУЛОСАЛАР

«Ишемик инсульт прогнозининг клиник-патогенетик аспектлари» мавзудаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Ишемик инсульт эркакларда аёлларга нисбатан кўпроқ аниқланди (58,6 % ва 41,4 %). Бирламчи инсульт билан касалланган беморларнинг ўртача ёши $66,0 \pm 10,4$ ёшни, такрорий ҳолатда эса $67,1 \pm 9,6$ ёшни ташкил этди. Аёлларда инсультнинг ривожланиш ёши статистик жиҳатдан ишончли равишда юқори бўлди: бирламчи инсультда $67,5 \pm 10,3$ ёш, эркакларда $65,0 \pm 10,3$ ёш; такрорий инсультда – аёлларда $71,9 \pm 9,6$ ёш, эркакларда $64,0 \pm 8,4$ ёш. Энг юқори касалланиш 65–74 ёш (38,5 % барча ҳолатлар) ва 55–64 ёш (30,2 %) тоифаларига тўғри келди;

бу икки гуруҳ бирламчи ҳамда такрорий ҳолатларнинг 60 % дан зиёдини ташкил этди.

2. Кардиоэмболик инсультнинг аёлларда кўпроқ учраши (47,1 %), юрак ритми бузилишларининг юқори тарқалганлиги, эркакларда атеротромботик подтип (34,3 %) устувор бўлиши, касалликнинг чекиш ва дислипидемия фонида кечиши белгилаб берди. Зарарланган томир хавзаси жиҳатдан инсульт асосан ўрта мия артериясида соҳасида учраб (бирламчи ҳолатларда 63,4 %, такрорийда 89,5 %), бу касалликнинг оғир неврологик дефицитлар ва юқори ногиронлик билан кечишини, вертебро-базилляр хавза соҳасидаги ишемия (бирламчи ҳолатларнинг 33,9 %) касалликнинг бемор умумий ҳолатининг оғирлиги ва эс-хушини бузилиши билан кечишини белгилаб берди.

3. Ишемик инсультнинг модификацияланган хавф омилларининг умумий тарқалиши такрорий ҳодисаларда сезиларли даражада ошиши аниқланди: артериал гипертензия 84 % га 72 %, дислипидемия 78 % га 65 %, тамаки чекиш 59 % га 52 %, қандли диабет 53 % га 40 % ташкил этди. Шу билан икки ва ундан ортиқ кўрсатилган омиллар бир вақтнинг ўзида мавжуд бўлиши (полифакторли экспозиция) ишемик инсультнинг эрта қайталаниши учун асосий патогенетик ҳамда прогностик триггер эканлиги тасдиқланди.

4. VEGFA ва HIF-1 α генларидаги бир нуклеотидли полиморфизми ишемик инсультнинг ҳам бирламчи, ҳам такрорий ҳолатларини ривожланиши билан статистик ишончли боғлиқ эканлиги аниқланди. VEGFA генидаги rs2010963 учун С аллели ва rs699947 учун СА генотиби, шунингдек HIF-1 α генидаги Т аллели (P582S, rs11549465) бирламчи инсульт гуруҳида мос равишда 41 %, 38 % ва 32 % ҳолларда учради, назорат гуруҳида эса уларнинг учраши 21 %, 24 % ва 17 % ни ташкил этди ($p < 0,05$; OR=1,9–2,6). Такрорий инсультлар когортасида эса бу аллеллар частотаси 49 %, 45 % ва 39 % гача ошиб, нисбий хавф кўрсаткичларини янада кучайтирди (OR=2,3–3,1). Ишемик инсультнинг подтипларига хос генетик гетерогенлиги аниқланди. Кардиоэмболик инсульт VEGFA генининг 2578C/A ва 634G/C бир нуклеотидли полиморфизмларининг А ва С аллелларининг минор вариантларининг, атеротромботик инсульт гетерозиготали G/C вариантларининг, лакунар инсульт HIF-1 α P582S генининг Т аллели ва Т/Т генотипининг юқори частотаси билан тавсифланади.

5. Клинико-неврологик кўрсаткичлар, модификацияланадиган хавф омиллари профили ҳамда VEGFA (rs2010963, rs699947) ва HIF-1 α (rs11549465) полиморфизмларини ҳисобга олган 15 мезонли (9 клиник, 3 модификацияланадиган, 3 генетик) шкала ишлаб чиқилди. Ушбу шкаладан фойдаланиш профилактик тактикани шахсларга мослаштириш ва ишемик инсультнинг қайталанишини прогноз қилиш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ВОХИДОВА ДИЛДОРА АЛИКУЛОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2020.2.PhD/Tib1360

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:	Усманова Дурдона Джурабаевна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Муратов Фахмитдин Хайритдинович доктор медицинских наук, доцент Киличев Ибадулла Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Научного совета DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 по присуждению ученых степеней при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Олмазарский район, улица Фараби, дом 2 Тел./факс: (+99878) 150-78-28; e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Олмазарский район, улица Фараби, дом 2.Тел.: (+99871) 214-82-90.

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2025 года).

Р.Ж. Матмуродов
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Б. Азизова
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ)- остаются одной из ведущих причин смертности во всем мире, занимая вторую позицию среди факторов, приводящих к летальному исходу. В настоящее время количество людей, страдающих данной патологией, превышает десять миллионов. Наиболее распространенной формой ЦВЗ является инсульт, по сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно диагностируется у более 15 миллионов человек и является причиной смерти 5 миллионов, а также инвалидности остальных 5 миллионов пациентов. Уровень заболеваемости инсультом варьируется в пределах 1,5–7,4 случая на тысячу населения. Острая стадия этого заболевания характеризуется высокой летальностью, достигающей 35%, а в течение первого года этот показатель дополнительно возрастает на 12–15%¹. Помимо значительного числа смертей, инсульты приводят к стойкой утрате трудоспособности. Данная патология занимает лидирующую позицию среди причин первичной инвалидизации, поскольку лишь незначительная часть пациентов – менее 20% – способна восстановиться до уровня, позволяющего вести прежний образ жизни и вернуться к профессиональной деятельности. Высокая распространенность инсульта среди лиц трудоспособного возраста, приводит к значительным экономическим потерям из-за высокой смертности и инвалидизации пациентов.

В развитых странах мира наблюдается тенденция к снижению частоты инсультов, что объясняется улучшением контроля гипертонии и сокращением числа курящих. Несмотря на эти положительные изменения, общее количество инсультов продолжает расти, что связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), одним из ключевых факторов риска инсульта, поддающихся контролю, являются повышенное артериальное давление и курение. Каждый четвертый случай смерти от инсульта мог бы быть предотвращен при эффективном контроле давления. Среди пациентов моложе 65 лет курение становится причиной двух из пяти летальных исходов, связанных с инсультом. Существенное влияние на риск развития этого заболевания оказывают также мерцательная аритмия, сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда. Однако, помимо модифицируемых факторов, значительную роль играют генетические предрасположенности. Наследственная предрасположенность к гипертонии, атеросклерозу и нарушениям свертываемости крови может существенно повышать риск инсульта, особенно в сочетании с другими неблагоприятными факторами.

В нашей стране принимаются меры по развитию сферы медицины, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, раннему выявлению заболеваний среди населения, правильной диагностике и лечению. Семь приоритетов стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы включает «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения

¹WHO report <https://www.emro.who.int/health-topics/stroke-cerebrovascular-accident/index.html>

в первичной медико- санитарной службе...»² и другие задачи для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень. Исходя из поставленных задач, целесообразно провести исследования по оценке тяжести заболевания у больных с ишемическим инсультом

Данное диссертационное исследование, в определённой степени, способствует выполнению задач, обозначенных в следующих нормативно-правовых актах: Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», указ Президента от 12 ноября 2020 года № ПФ-6110 «Внедрение совершенно новых механизмов в деятельность первичной медицинской помощи, санитарно-гигиенических учреждений и здравоохранения о мерах по дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе реформ», указ Президента № ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление Кабинета Министров от 12 ноября 2020 года № ПК-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путём дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», постановление Кабинета Министров от 30 августа 2018 года № ПК-3925 «О мерах по улучшению обеспечения неврологической помощи населению» Тем самым результаты нашего исследования непосредственно вносят практический вклад в реализацию стратегических приоритетов государственной политики в сфере здравоохранения и служат фундаментом для дальнейшего её совершенствования.

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

+Степень изученности проблемы. Проблема изучения клиники и патогенеза ишемического инсульта является сложной медико-социальной проблемой, особенно когда причина инсульта остается неустановленной, а его последствия сопряжены со значительной инвалидизацией больных.

Многие зарубежные ученые в своих работах, посвящённых ишемическому инсульту, который объединил более 110 000 пациентов, изучили роль молекулярно-генетических факторов в течении заболевания (Андерсона К. Д.(2022), С. Дебетт (2018) в проекте MEGASTROKE проанализировали 520 000 участников и впервые продемонстрировали подтип-специфичность ассоциаций: HDAC9 и ABO - для атеротромботического инсульта, PITX2 и ZFNX3 - для кардиоэмболического, положив начало клинической стратификации по геному. С целью определения причины распространенности инсульта среди молодых пациентов, исследовали ишемический инсульт, не связанный с артериальной гипертонией или атеросклерозом. Автор приводит результаты мутации гена V фактора свертывания крови (Лейденская мутация), как причины развития ИИ. (Калашникова Л.А. 2015). Была построена многофакторная «российская» шкала генетического риска, включающая 48 SNP системы гемостаза, воспаления,

² Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

липидного обмена и PAAC (в том числе F2, F5, MTHFR, SERPINE1, ACE I/D, IL6, IL8, APOE, NOS3, KDR), которая показала свою прогностическую пригодность (AUC \approx 0,62) для атеротромботического и кардиоэмболического подтипов инсульта (Корчагин В.И. 2017).

В нашей стране ишемический инсульт остается ведущей причиной инвалидности. Отечественными учеными проведено множество исследований по ранней диагностике заболевания, значению молекулярно-генетических факторов в его развитии, совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий. Изучено влияние молекулярно-генетических и модифицируемых факторов на течение заболевания и его последствия (Гафуров Б.Г., Мубараков Ш.Р., 2017). Изучено, что полиморфизм генов F2 20210 G>A, F5 Leiden, MTHFR C677T/A1298C, PAI-1 4G/5G и eNOS T-786C занимает ведущее место в тяжелом течении тромбофильных вариантов заболевания (Халимова Х.М., Якубова М.М. 2009). Определено влияние факторов ангиогенеза на тяжесть инсульта (Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. 2017). Литературные данные показывают, что работ, посвященных изучению молекулярно-генетических аспектов развития ИИ достаточно много, но работ, посвященных прогнозированию ИИ, в литературе не обнаружено. Вышеуказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы и необходимости её детального изучения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Тема входит в план НИР Ташкентского педиатрического медицинского института.

Целью исследования является изучить клинико-неврологические, молекулярно-генетические факторы риска ишемического инсульта с определением полиморфизма генов VEGFA и HIF-1 α с разработкой критериев диагностики и прогнозирования.

Задачи исследования:

провести анализ клинических характеристик пациентов с ишемическим инсультом, включая распределение по полу и возрасту, а также сравнение пациентов с первичным и повторным инсультом;

изучить подтипы ишемического инсульта, определить частоту поражения различных артериальных бассейнов и сравнить локализацию инсульта у пациентов с первичным и повторным инсультом;

оценить распространенность основных модифицируемых факторов риска ишемического инсульта и их влияние на развитие заболевания;

исследовать генетические факторы риска ишемического инсульта, включая полиморфизмы генов VEGFA и HIF-1 α , и определить их связь с риском развития заболевания;

оценить риск повторного ишемического инсульта и определить факторы его риска, а также разработать критерии для оценки риска повторения.

Объектом исследования явились 169 пациентов в возрасте от 42 до 89 лет, поступивших в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи с диагнозом ишемический инсульт в период с 2020 по 2022 год. Из них 112 пациентов составили основную группу, включающую лиц с первичным ишемическим инсультом, и 57 пациентов – контрольную группу с повторным

ишемическим инсультом.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись клинические данные пациентов (возраст, пол, индекс массы тела, наличие факторов риска), результаты неврологических обследований (шкала NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина, шкала комы Глазго), результаты молекулярно-генетических анализов (полиморфизмы генов VEGFA и HIF-1 α), а также результаты инструментальных обследований (магнитно-резонансная томография головного мозга, мультисрезовая компьютерная томография).

Методы исследования. Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, проведение неврологического обследования и оценку состояния пациентов с применением стандартизированных шкал, таких как NIHSS, mRS и шкала комы Глазго. Также был проведён анализ ключевых модифицируемых факторов риска ишемического инсульта, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, ожирение и недостаток физической активности.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана роль однонуклеотидных полиморфизмов rs2010963 гена VEGFA и мутация P582S гена HIF-1 α в развитии первичного и повторного ишемического инсульта;

доказана валидность разработанной методики оценки риска развития повторного ишемического инсульта, интегрирующая клинические, молекулярно-генетические и поведенческие факторы для стратификации риска среди пациентов, индивидуализации профилактических и лечебных мер;

установлено, что наличие более двух модифицируемых факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение), достоверно увеличивает риск повторного инсульта в течение первого года, а выявление аллеля С гена VEGFA 634 G/C имеет связь с развитием кардиоэмболического инсульта с , генотипа G/C с атеротромботическим, а также аллеля Т и генотипа Т/Т HIF-1 α P582S с лакунарным инсультом;

Доказана эффективность критерия прогнозирования развития подтипов ишемического инсульта на основе классификации TOAST, упрощении процесса оценки индивидуального риска, повышение точности прогнозирования и индивидуализация профилактических и лечебных мероприятий.

Практические результаты исследования:

на основании сопоставления клиничко-неврологических и молекулярно-генетических, неврологических данных выделены ключевые маркеры риска развития первичного и повторного ишемического инсульта: модифицируемые факторы (гипертония, диабет, гиперлипидемия, курение) и полиморфизмы генов VEGFA и HIF-1 α , что повышает точность прогноза у разных групп пациентов.

Разработанная методика определения подтипов ишемического инсульта на основе клиничко-неврологических и лабораторных данных позволяет *быстро* и *объективно* определить подтип инсульта и помочь в раннем начале этиотропного лечения.

Методика прогнозирования повторного инсульта, интегрирующая молекулярно-генетические маркёры (VEGFA rs2010963, rs699947 и HIF-1 α

rs11549465) с клиническими данными, позволяет ранжировать пациентов по степени риска повтора, тем самым обосновывая персонализированный выбор интенсивности вторичной профилактики и повышая её эффективность.

Достоверность полученных результатов подтверждается результатами объективных клинических, неврологических, инструментальных, молекулярно-генетических, а также лабораторных диагностических исследований с их статистическим анализом.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты имеют теоретическую значимость и вносят вклад в понимание механизмов развития ишемического инсульта. Предложенная методика оценки определения риска развития ишемического инсульта и его подтипов с высокой вероятностью позволит определить подтип ишемического инсульта, на его основе осуществляется выбор тактики ведения больных с ишемическим инсультом. Методика ведения больных в постинсультном периоде достоверно снижает риск развития повторного инсульта.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что применение методик определения риска развития ишемического инсульта и его подтипов, а также дальнейшего ведения их позволит в динамике объективно оценить состояние пациента и определить индивидуальный план лечения и профилактики ишемического инсульта.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных научных результатов по изучению клинико-неврологических, молекулярно-генетических особенностей ишемического инсульта, полиморфизма генов VEGFA и HIF-1 α , а также разработке диагностических и прогностических критериев:

первая научная новизна: доказана роль полиморфизма rs2010963 гена VEGFA и мутация P582S гена HIF-1 α в развитии первичного и повторного ишемического инсульта; результаты исследования внедрены в клиническую практику следующих медицинских учреждений: Ташкентская областная специализированная соматическая больница, научный совет отделение неврологии утвержденный приказом №01-115 от 20.12.2024 и утверждено приказом №147 от 13.11.2024 Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нейрохирургии, отделение сосудистой нейрохирургии. Внедрение включает использование научных выводов и практических рекомендаций по оценке риска развития первичного и повторного ишемического инсульта на основе молекулярно-генетических факторов: анализа полиморфизмов VEGFA (rs2010963 и rs699947) и HIF-1 α (P582S) и оптимизации профилактических мероприятий. *Социальная эффективность:* применение данной методики позволяет оптимизировать диагностику и прогнозирование инсульта, что способствует своевременной профилактике и снижению числа тяжелых случаев заболевания. Это снижает уровень инвалидизации, улучшает качество жизни пациентов и повышает эффективность лечения. *Экономическая эффективность:* годовая экономия на лечении предотвращенных случаев инсульта рассчитывается по формуле: $E \text{ экономия} = (D1 - D2) \times (G + Ye) \times N - 0.15$

× К. где: • D1 — среднее количество дней нетрудоспособности до внедрения методики (10 дней); • D2 — среднее количество дней нетрудоспособности после внедрения методики (7 дней); • G — ежедневный доход одного работника (150000 сум); • Ye — пособие по безработице (80000 сум в день); • N — количество пациентов, у которых применяется методика (40 человек); • K — ожидаемая стоимость внедрения методики (600000 сум). Расчет: E экономия = $(10 - 7) \times (150000 + 80000) \times 40 - 0.15 \times 600000$ E экономия = $3 \times 230\,000 \times 40 - 90000$ E экономия = $27600000 - 90000 = 27510000$ сум Вывод: в результате внедрения предложенного метода сэкономлено 27510000 сум в год, а также значительно снижена нагрузка на систему здравоохранения.

вторая научная новизна: доказана валидность разработанной методики оценки риска развития повторного ишемического инсульта, интегрирующая клинические, молекулярно-генетические и поведенческие факторы для стратификации риска среди пациентов, индивидуализации профилактических и лечебных мер; методика оценки риска повторного инсульта была внедрена в практику врачей Ташкентской областной специализированной соматической больницы, в отделение неврологии утвержденный приказом №01-115 от 20.12.2024 и утверждено приказом №147 от 13 ноября 2024 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нейрохирургии, в отделение сосудистой нейрохирургии. Внедренная методика включает использование интегративной модели для оценки риска повторного ишемического инсульта, основанной на клинических данных, молекулярно-генетических маркерах и поведенческих характеристиках пациента, создание персонализированных профилактических программ для пациентов с высоким риском повтора инсульта, а также разработку рекомендаций для врачей по применению модели стратификации риска в клинической практике. *Социальная эффективность:* Использование методики позволяет снизить частоту повторов инсульта, что улучшает прогноз и снижает инвалидизацию пациентов. Применение профилактических мероприятий позволяет своевременно корректировать риски, повышая продолжительность активной жизни. *Экономическая эффективность:* Применение методики позволяет существенно снизить затраты на лечение осложнений за счет предотвращения повторных инсультов. Средняя стоимость лечения осложнений до внедрения составляла 3500000 сум, а после внедрения — 2200000 сум. Экономия при лечении 50 пациентов рассчитана следующим образом: E лечение = $N \times (C_{\text{осложн до}} - C_{\text{осложн после}})$. Где: N=50 — количество пациентов, C осложн до = 3500000 сум — затраты на лечение осложнений до внедрения, C осложн после = 2200000 сум — затраты на лечение осложнений после внедрения. Расчет: E лечение = $50 \times (3500000 - 2200000) = 50 \times 1300000 = 65000000$ сум. Вывод: в результате внедрения предложенного метода сэкономлено 65000000 сум за счет оптимизации затрат на диагностику и лечение осложнений для.

третья научная новизна: установлена специфичная взаимосвязь риска возникновения кардиоэмболического инсульта с аллелем A и генотипом A/A гена VEGFA 2578C/A, аллеля C гена VEGFA 634 G/C, генотипа G/C с атеротромботическим, а также аллеля T и генотипа T/T HIF-1α P582S с

лакунарным инсультом; внедрена в практику врачей Ташкентской областной специализированной соматической больницы, в отделение неврологии утвержденный приказом №01-115 от 20.12.2024 и утверждено приказом №147 от 13 ноября 2024 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нейрохирургии, в отделение сосудистой нейрохирургии. Внедренная методика включает рекомендации по комплексному контролю модифицируемых факторов риска у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом. *Социальная эффективность:* применение методики позволяет предотвратить развитие повторного инсульта у пациентов с выявленными модифицируемыми факторами риска, уменьшить степень инвалидизации за счет контроля факторов, способствующих тяжелому течению заболевания. *Экономическая эффективность:* методика снижает частоту повторных инсультов на 30% за счет эффективного контроля факторов риска. Годовая экономия на 50 пациентов рассчитывается следующим образом: $E \text{ экономия} = N \text{ предотвращенные} \times (C \text{ первичный} - C \text{ повторный})$, где: $N \text{ предотвращенные} = 50 \times 0.3 = 15$ пациентов (предотвращенные повторные инсульты); $C \text{ первичный}$ — средняя стоимость лечения первичного инсульта (4500000 сум); $C \text{ повторный}$ — средняя стоимость лечения повторного инсульта (3000000 сум). Расчет: $E \text{ экономия} = 15 \times (4500000 - 3000000)$. $E \text{ экономия} = 15 \times 1500000$. $E \text{ экономия} = 22500000$ сум. Вывод: Внедрение данной методики позволяет сэкономить 22500000 сум в год, а также существенно снизить число повторных инсультов, улучшить прогноз и качество жизни пациентов:

четвертая научная новизна: Разработана компьютерная программа прогнозирования подтипов ишемического инсульта по классификации TOAST, интегрирующая клинические, лабораторные и поведенческие факторы. Программа внедрена в практику Ташкентской областной специализированной соматической больницы, в отделение неврологии утвержденный приказом №01-115 от 20.12.2024 и утверждено приказом №147 от 13 ноября 2024 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нейрохирургии, в отделение сосудистой нейрохирургии. *Социальная эффективность:* Программа автоматизирует процесс оценки индивидуального риска инсульта, ускоряет постановку диагноза и повышает точность прогнозирования, что способствует раннему началу профилактических мероприятий. *Экономическая эффективность:* Применение программы позволяет уменьшить время диагностики и сократить ненужные диагностические процедуры. Годовая экономия на 50 пациентов: $E \text{ экономия} = N \times (C \text{ традиционная диагностика} - C \text{ автоматизированная диагностика})$ где: $N = 50$ пациентов; $C \text{ традиционная диагностика} = 1200000$ сум; $C \text{ автоматизированная диагностика} = 850000$ сум. Расчет: $E \text{ экономия} = 50 \times (1200000 - 850000)$. $E \text{ экономия} = 50 \times 350000 = 17500000$ сум. Вывод: Внедрение программы позволяет сэкономить 17500000 сум в год за счет оптимизации диагностики, а также значительно сократить время постановки диагноза.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации обсуждены на 5и научно-практических конференциях: из них 2-международного и 3-республиканского уровня.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, из них 5 статей, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4-в республиканских и 1 в зарубежных.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и список использованных литератур. Диссертация изложена на 114 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение в диссертацию содержит общую информацию о проблеме ишемического инсульта, его актуальности и значении в мировой медицине. В данной главе обоснованы актуальность и востребованность данного диссертационного исследования, обозначена цель работы - изучение клинико-неврологических и молекулярно-генетических аспектов ишемического инсульта с разработкой прогностических критериев, изложены задачи, охарактеризован объект и предмет исследования, отмечено соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, представлены практические результаты и научная новизна исследования,, показана достоверность результатов и их научно-практическая значимость, даны сведения о внедрении полученных результатов, апробации, опубликованных научных работах и структуре самой диссертации.

Первая глава **«Современное состояние проблемы диагностики, лечения ишемического инсульта (обзор литературы)»**, представляет собой обширный обзор литературы, который охватывает различные аспекты ишемического инсульта, включая его распространенность, подтипы, факторы риска и существующие подходы к диагностике и лечению. Глава выделяет важность ранней диагностики и прогнозирования, а также необходимость внедрения новых методик для улучшения точности и своевременности лечения. Этот раздел является основой для дальнейших исследований и разработки прогностических критериев, представленных в диссертации.

Вторая глава **«Материалы и методы клинического исследования»**, посвящена описанию материалов и методов, использованных для проведения исследования ишемического инсульта. В этой главе подробно раскрыты методологические подходы, применяемые для изучения клинических, молекулярно-генетических и инструментальных аспектов заболевания. Описываются также критерии отбора пациентов, характер групп исследования и методы анализа полученных данных.

В первой части главы автор описывает выборку пациентов, участвующих в исследовании. Всего в исследование были включены 169 пациентов в возрасте от 42 до 89 лет, поступивших в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи с диагнозом ишемический инсульт. Из них 112 пациентов составили основную группу с первичным инсультом, а 57 - контрольную группу с повторным инсультом.

Первая группа (Основная) 112 (66,3%) больных с первичным ОНМК по ишемическому типу в острейше периоде, средний возраст 66 лет ± 10,4 лет,

диагноз ИИ был подтверждён при проведении МСКТ головного мозга в первые 24 часа после поступления в стационар.

Вторую группу (контрольная) составили 57 (33,7%) пациентов с повторным ОНМК по ишемическому типу, средний возраст которых составил 67,1 лет \pm 9,62 лет (Рисунок 1).

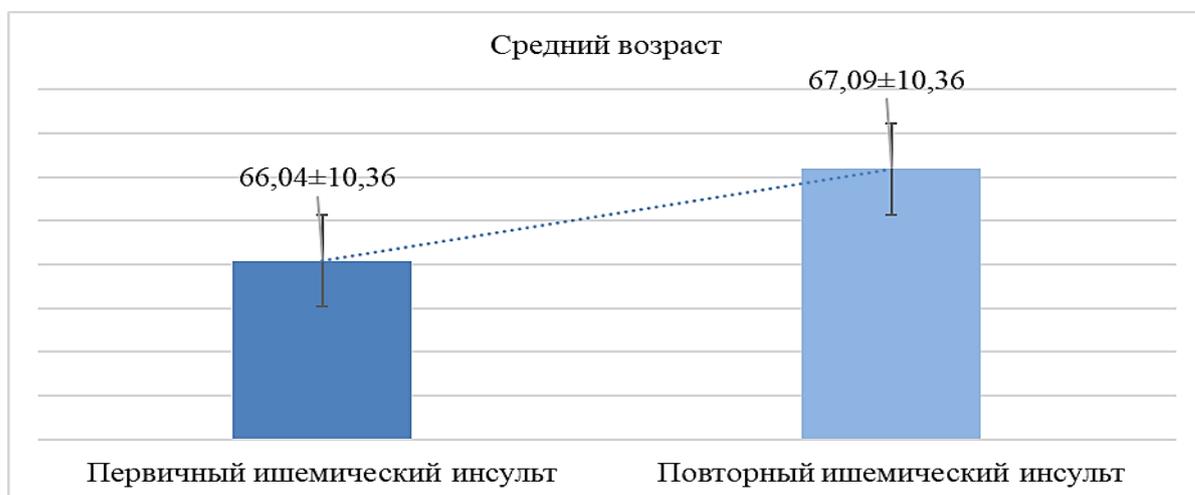


Рисунок 1. Средний возраст пациентов в группах.

У больных изучались возраст, пол, индекс массы тела, а также наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как гипертония, диабет, гиперлипидемия, курение и ожирение. Эти данные важны для дальнейшего анализа и прогнозирования риска инсульта, а также для понимания патогенеза заболевания.

Автор выделяет, что наибольшее количество пациентов с инсультом приходится на возрастную группу 55-74 лет, что подтверждает высокую заболеваемость в этой возрастной категории. Также проводится анализ половых различий, выявляется, что мужчины в среднем переносят инсульт в более молодом возрасте, чем женщины.

Таблица 1

Локализация бассейна ишемического инсульта среди исследуемых больных.

Названия строк	Первичный ишемический инсульт	Повторный ишемический инсульт	Итого
Вертебро - базилярный бассейн	38(33,9%)	6(10,5%)	44(26%)
Передняя мозговая артерия	3(2,7%)	-	3(1,8%)
Средняя мозговая артерия	71(63,4%)	51(89,5%)	122(72,2%)
Общий итог	112(100%)	57(100%)	169(100%)

В таблице 1 приведена локализация инсульта в группах. Средняя мозговая артерия явилась наиболее частым местом возникновения как первичных (63,4%), так и повторных (89,5%) инсультов, и составила более половины всех случаев (72,2%) инсультов. Вертебробазилярный бассейн также имеет долю инсультов

(26%), но данная локализация оказалась более характерна для первичных инсультов (33,9%). Передняя мозговая артерия редко встречалась среди наших больных (1,8%).

На рисунке 2 отражена средняя возрастная характеристика больных ишемическим инсультом в зависимости от пораженного сосудистого бассейна: вертебробазиллярный бассейн ($64,05 \pm 11,59$ года) – инсульт в системе задней циркуляции развивается у сравнительно более молодых пациентов; разброс значений ($SD \approx 11,6$ года) указывает на значительную возрастную вариабельность в этой группе. Передняя мозговая артерия ($68,67 \pm 10,79$ года) – поражение передней циркуляции отмечается в наиболее старшей когорте; средняя мозговая артерия ($67,19 \pm 9,45$ года) – инсульт в бассейне СМА занимает промежуточное положение, характеризуясь умеренным «постарением» выборки и несколько более компактным диапазоном возрастов ($SD \approx 9,5$ года).

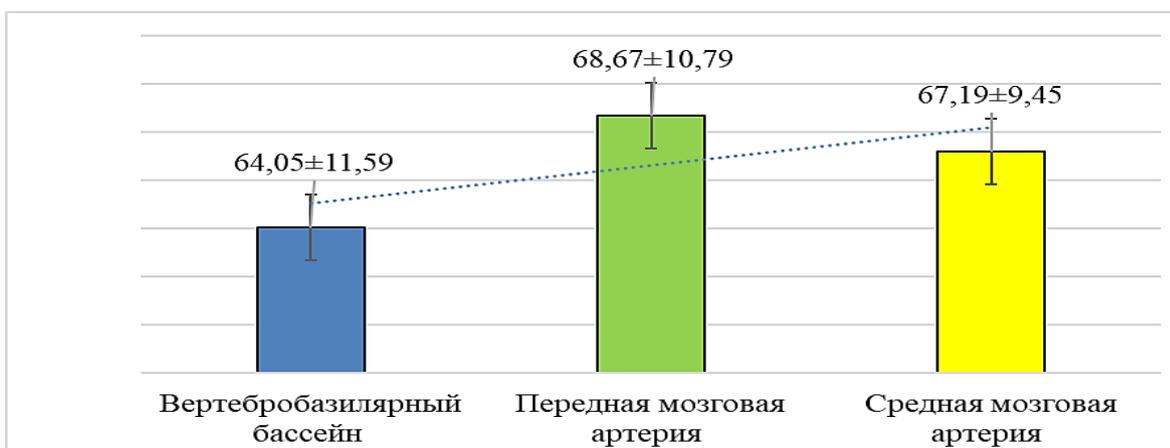


Рисунок 2. Средний возраст пациентов в зависимости от бассейна ишемического инсульта

Таким образом, данные демонстрируют, что очаги в задней циркуляции (ВББ) ассоциируются с более ранним возрастом манифестации, тогда как инсульты в передней и особенно в бассейне передней мозговой артерии регистрируются у лиц старшей возрастной категории.

В разделе общие характеристики групп для молекулярно-генетических исследований подробно описан процесс молекулярно-генетического анализа. Автор исследует полиморфизмы двух ключевых генов, связанных с ишемическим инсультом — VEGFA (фактор роста сосудов) и HIF-1 α (фактор, регулирующий гипоксический ответ). Рассматривается важность этих генов для развития ишемического инсульта и их связь с различными подтипами инсульта.

Для анализа использовались образцы крови пациентов, в которых исследовались генетические маркеры. Эти маркеры были выбраны на основе существующих научных данных, подтверждающих их связь с ишемическим инсультом. Также обсуждается методика сбора и хранения образцов, а также этапы лабораторного анализа для определения генотипов.

Цель молекулярно-генетических исследований: Изучение полиморфизмов генов VEGFA и HIF-1 α направлено на выяснение их роли в развитии инсульта и оценку их прогностической ценности для предсказания как первичного, так и

повторного инсульта.

Раздел Клинико-неврологические и инструментальные методы обследования посвящен использованию различных клинических и инструментальных методов для диагностики инсульта и оценки состояния пациентов. Включает описание инструментальных методов, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), а также использование неврологических шкал.

Шкала NIHSS: Описание использования Шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) для оценки инсульта. Эта шкала используется для количественной оценки неврологических дефицитов, таких как параличи, нарушения речи и другие клинические проявления.

Модифицированная шкала Рэнкина: применяется для оценки инвалидности после инсульта. Эта шкала позволяет классифицировать степень утраты трудоспособности и социальной активности пациента.

Подробно описаны методики проведения молекулярно-генетических исследований для анализа полиморфизмов генов VEGFA и HIF-1 α . Исследования проводились с использованием технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая позволяет точно определять генотипы пациентов. Рассматриваются различные варианты полиморфизмов в генах VEGFA (rs2010963, rs699947) и HIF-1 α (P582S), которые могут влиять на развитие инсульта и его подтипов. Эти маркеры были выбраны на основе ранее проведенных исследований, указывающих на их связь с сосудистыми заболеваниями.

Последний раздел главы посвящен методам статистической обработки данных. Описываются статистические методы, использованные для анализа полученных результатов, включая методы корреляции и регрессионного анализа, которые позволяют выявить значимость различных факторов риска и молекулярных маркеров для прогнозирования инсульта.

Третья глава **«Клинические, неврологические и молекулярно-генетические исследования больных»**. Глава III посвящена детальному анализу клинических, неврологических и молекулярно-генетических данных пациентов с ишемическим инсультом. В этой главе автор приводит результаты обследования пациентов, а также разрабатывает методику оценки риска развития ишемического инсульта и его подтипов с использованием клинических, молекулярных и поведенческих факторов.

В первой части главы рассматриваются результаты клинического обследования 169 пациентов, включенных в исследование. Из этого числа 112 пациентов составляли основную группу с первичным ишемическим инсультом, а 57 — контрольную группу с повторным инсультом. Особое внимание уделяется следующим аспектам:

Возраст и пол пациентов: Результаты показывают, что наибольшее количество пациентов с инсультом приходится на возрастную группу 55-74 лет. Исследования показывают, что мужчины переносят инсульт в более молодом возрасте, чем женщины. Это подтверждает важность учета возрастных и половых различий при оценке риска инсульта и повтор инсульта.

Таблица 2

Тяжесть состояние больных в возрастных группах

Возрастные группы	NIHSS (при поступлении)	mRS при поступлении	ШКГ	Критерий Краскала-Уоллиса
Младше 45 лет	9,5±3,32	3,25±3,32	15±0	p<0,05
46-54 лет	11,73±2,89	3,53±2,89	14,27±1,49	
55-64 лет	13,76±3,4	3,67±3,4	14,67±1,16	
65-74 лет	17,29±3,81	3,97±3,81	14,03±1,61	
75-84 лет	19,07±3,86	4,32±3,86	13,46±1,84	
85 и старше	17±4,15	3,83±4,15	13,33±1,97	

В таблице 2 представлены данные о средних значениях и стандартных отклонениях баллов по шкалам NIHSS, mRS и ШКГ для пациентов с ишемическим инсультом при поступлении в зависимости от возрастных групп. У пациентов младше 45 лет средний балл по шкале NIHSS составляет 9,5±3,32, по шкале mRS — 3,25±3,32, и по шкале ШКГ — 15±0. У пациентов в возрасте 46-54 лет средний балл по NIHSS составляет 11,73±2,89, по mRS — 3,53±2,89, и по ШКГ — 14,27±1,49. В возрастной группе 55-64 лет средние баллы составляют 13,76±3,4 по NIHSS, 3,67±3,4 по mRS, и 14,67±1,16 по ШКГ. У пациентов 65-74 лет средние баллы составляют 17,29±3,81 по NIHSS, 3,97±3,81 по mRS, и 14,03±1,61 по ШКГ. В возрастной группе 75-84 лет средние баллы составляют 19,07±3,86 по NIHSS, 4,32±3,86 по mRS, и 13,46±1,84 по ШКГ. У пациентов старше 85 лет средние баллы составляют 17±4,15 по NIHSS, 3,83±4,15 по mRS, и 13,33±1,97 по ШКГ. Эти данные показывают, что с увеличением возраста пациентов при поступлении наблюдаются тенденции к увеличению средних баллов по шкалам NIHSS и mRS, что указывает на более тяжелое состояние, в то время как значения по шкале ШКГ имеют тенденцию к снижению у старших возрастных групп, что также свидетельствует о более тяжелом состоянии этих пациентов.

Факторы риска: рассматриваются основные факторы риска, такие как артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия, ожирение и курение. Автор подчеркивает, что наличие более двух факторов риска увеличивает вероятность развития повторного инсульта в течение первого года после первичного эпизода.

Сопутствующие заболевания: важно также учитывать наличие сопутствующих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и инсульты в анамнезе, поскольку они могут влиять на прогноз и выбор тактики лечения.

Разработка методики оценки риска развития ишемического инсульта и его подтипов. Этот раздел описывает разработанную методику для прогноза развития ишемического инсульта и его подтипов, которая интегрирует клинические, молекулярно-генетические и поведенческие данные. Методика предполагает несколько ключевых шагов:

Распределение факторов среди подгрупп

Факторы риска	КЭИ	АТИ	ЛИ	ИДЭ	р
Количество пациентов	36	32	35	9	
Возраст, года	71,24 ±1,63	67,07 ±1,6	62,15 ±1,85	56,91 ±3,29	$\chi^2=20,39$; p=0,001
Мужчины, %	44,4%	62,9%	62,5%	66,7%	$\chi^2=3,55$; p=0,31
ИМТ, кг/м ²	28,67 ±0,94	31,14 ±0,88	27,35 ±0,8	26,21 ±0,77	$\chi^2=14,62$; p=0,002
Курение, %	41,7%	68,6%	46,9%	66,7%	$\chi^2=6,42$; p=0,09
Сахарный диабет, %	41,7%	51,4%	40,6%	22,2%	$\chi^2=2,7$; p=0,44
ИБС/ПИКС, %	33,3%	17,1%	12,5%	0,0%	$\chi^2=7,65$; p=0,05
Нарушение ритма сердца, %	57,6%	36,7%	23,5%	22,2%	$\chi^2=30,79$; p=0,01
Патологии клапанов сердца, %	19,4%	0%	0%	0%	$\chi^2=15,76$; p=0,001
Глюкоза в крови, ммоль/л	8,21 ±1,19	9,15 ±0,75	7,61 ±0,75	6,34 ±0,42	$\chi^2=5,6$; p=0,133
ЛПНП, ммоль/л	3,15 ±0,14	3,99 ±0,24	3,88 ±0,23	3,37 ±0,15	$\chi^2=5,63$; p=0,131
Фибриноген, г/л	3,97 ±0,2	4,21 ±0,17	4,62 ±0,19	3,6 ±0,21	$\chi^2=11,15$; p=0,011
ТИА в анамнезе, %	19,4%	25,7%	12,5%	11,1%	$\chi^2=2,29$; p=0,51
Гипертензия, %	63,9%	82,9%	81,3%	55,6%	$\chi^2=5,82$; p=0,12
Возраст • мужчин > 55 лет • женщин > 65 лет	86,1%	85,7%	62,5%	55,6%	$\chi^2=9,26$; p=0,03

Интеграция клинических данных: Включение клинических факторов риска, таких как возраст, пол, артериальная гипертензия, диабет и другие. Эти данные оцениваются в контексте их влияния на развитие инсульта.

Молекулярно-генетические маркеры: Включение данных о полиморфизмах генов VEGFA и HIF-1 α , которые были ассоциированы с повышенным риском инсульта. Это позволяет учитывать генетическую предрасположенность пациента и повышает точность прогноза.

Анализ поведенческих факторов: Оценка таких факторов, как физическая активность, диета, психоэмоциональное состояние и употребление алкоголя, которые также влияют на риск инсульта.

В таблице 3 приведены факторы риска, а также их распределение между подгруппами ишемического инсульта. Самый престарелый возраст был среди больных с КЭИ а также АТИ инсульта, что составило 71,24 и 67,07 лет в среднем

($p=0,001$). По показателю индекса массы тела высокие показатели были среди больных с АТИ — 31,14 ($p=0,002$). Среди больных этой подгруппы, также курящих, выявлялось больше всего — 68%, меньше всего курение влияло на развитие КЭИ инсульта $p=0,002$ ($p=0,09$). Однако статистически достоверных отличий выявлено не было. По полу КЭИ встречался относительно больше среди женщин (66,8%), в остальных подгруппах преобладали лица мужского пола ($p=0,31$).

Прогнозирование подтипа инсульта: Разработанная методика позволяет не только прогнозировать развитие инсульта, но и его подтип. Это позволяет уточнить лечение и предотвратить повтор инсульта. По данной шкале разработана компьютерная программа получено удостоверение на программу

Четвертая глава диссертации называется **«Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов VEGFA и HIF-1 α в развитии первичного и повторного ишемического инсульта»**. Важной частью главы является анализ молекулярно-генетических данных пациентов. Для этого использовались образцы крови, из которых выделялась ДНК, затем проводился анализ полиморфизмов генов VEGFA и HIF-1 α .

Полиморфизм генов VEGFA и HIF-1 α : Автор детально описывает результаты молекулярно-генетических исследований, которые показали, что полиморфизмы в этих генах связаны с повышенным риском ишемического инсульта. В частности, определенные варианты генов VEGFA (rs2010963 и rs699947) и HIF-1 α (P582S) повышают вероятность развития инсульта, особенно в сочетании с традиционными факторами риска, такими как гипертония и диабет.

Роль генетических маркеров: Генетические маркеры, такие как полиморфизмы в генах VEGFA и HIF-1 α , могут быть использованы для улучшения прогноза инсульта, а также для более точной стратификации риска среди пациентов. Это открывает возможности для персонализированного подхода в лечении и профилактике инсульта.

На рисунке 3 представлены сравнительные частоты трёх генотипов однонуклеотидного полиморфизма VEGFA 634 G/C (rs2010963). При анализе распределения генотипов VEGFA 634 G/C (rs2010963) между больными, перенёвшими первый ишемический инсульт ($n = 112$), и пациентами с его повтором ($n = 57$). У лиц с первичным событием преобладал «дикий» генотип G/G (47,8 %), тогда как при повторном инсульте его частота уменьшалась до 29,8 % ($\chi^2 = 3,19$; $p=0,07$), что указывает на снижение защитного влияния данной комбинации аллелей в когорте повторного инсульта. Гетерозиготный вариант G/C фиксировался почти одинаково (37,0 % против 44,7 %; $p = 0,45$), не демонстрируя независимого вклада в риск повторного события. Наиболее выраженные различия отнесены к гомозиготному носительству C/C: при повторном инсульте оно встречалось у 25,5 % пациентов против 15,2 % при первом эпизоде; различие статистически значимо ($\chi^2 = 9,05$; $p < 0,01$). Расчёт относительного риска показал, что C/C-генотип увеличивает шанс раннего повторного инсульта более чем в четыре раза (OR = 4,42; 95 % CI 1,57–12,41), тогда как защитный потенциал G/G-варианта сохраняется преимущественно у больных, ограничившихся единичным инсультным эпизодом. Таким образом, накопление аллеля C, особенно в гомозиготном состоянии, служит независимым молекулярно-генетическим маркером, предрасполагающим к

повтору ишемического инсульта, тогда как носительство генотипа G/G ассоциировано с меньшей вероятностью повторного события.

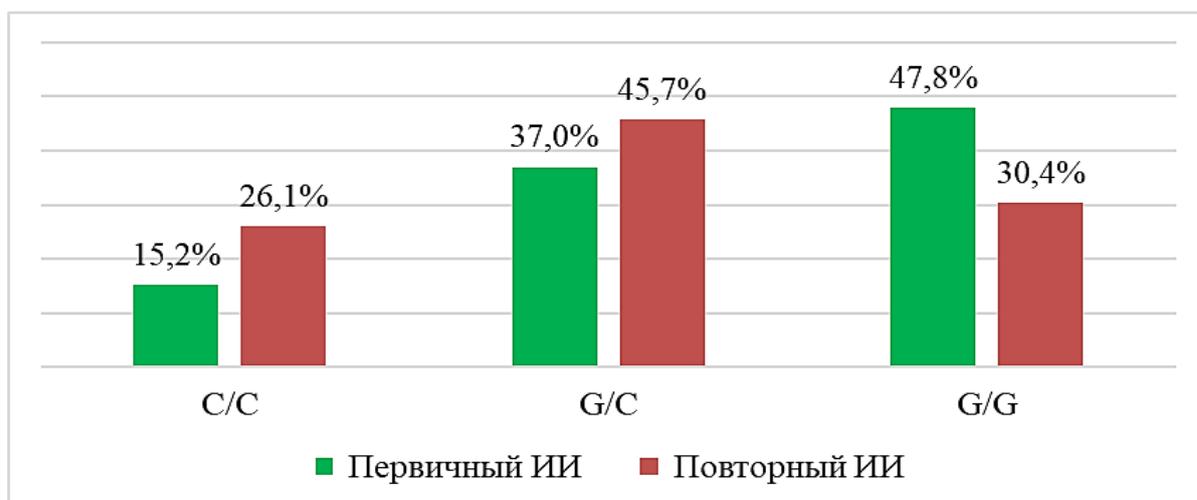


Рисунок 3. Частоты распределение генотипов гена VEGF 634 G/C в разрезе первичного и повторного ишемического инсульта.

На рисунке 4 представлено распределение генотипов VEGFA -2578 C/A у больных с первичным и повторным инсультом. Частота гомозиготы A/A снизилась с 19,6 % при первичном инсульте до 8,5 % при повторном ($\chi^2 = 2,36$; $p = 0,12$; OR = 2,61; 95 % CI 0,74–9,19), указывая на ослабление вклада данного варианта в развитие повторного инсульта. Гетерозиготный генотип C/A, напротив, несколько увеличился (34,8 % → 42,6 %; $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$; OR = 0,72; 95 % CI 0,31–1,66), однако статистически достоверной связи не продемонстрировал. Основное же смещение затронуло гомозиготу C/C, частота которой возросла с 45,7 % до 48,9 % ($\chi^2 = 2,36$; $p = 0,12$; OR = 0,55; 95 % CI 0,31–1,00), что при тенденции к значимости отражает укрепление «дикого» C-аллеля в когорте повторного инсульта. Совокупно результаты свидетельствуют: для VEGFA -2578 C/A решающего различия между первичным и повторным инсультом не зафиксировано, однако уменьшение доли A/A-генотипа и умеренное накопление

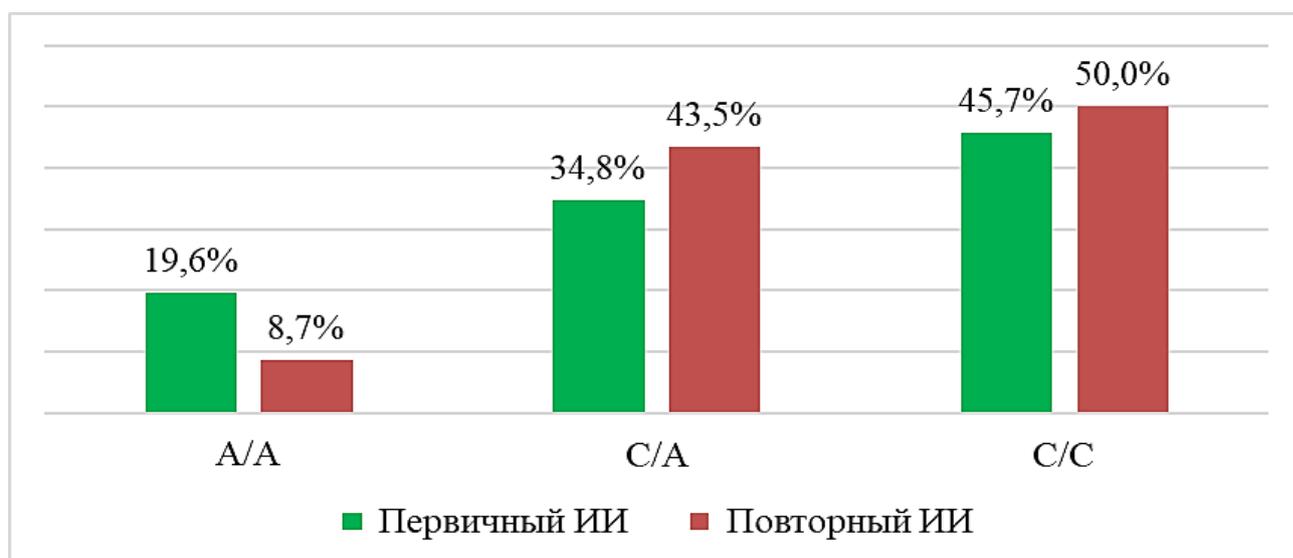


Рисунок 4. Частоты распределение генотипов гена VEGF 2578C/A в разрезе первичного и повторного ишемического инсульта.

С-аллеля при повторном инсульте указывают на потенциальное защитное значение аллеля С и ослабление влияния А-варианта на вторичное сосудистое событие.

При сравнении когорты пациентов с первичным и повторным ишемическим инсультом выявлены отличия в распределении варианта P582S гена HIF-1 α (рисунок 5).

Частота гомозиготы С/С увеличилась с 65,2 % при первичном событии до 80,4 % при повторном, однако различие статистически незначимо ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,38$). Доля гетерозигот С/Т, напротив, снизилась более чем вдвое — с 34,8 % до 17,0 %, что сопровождалось достоверным $\chi^2 = 5,05$ ($p = 0,02$) и относительным риском OR = 2,50 (95 % CI 1,11–5,63); таким образом, носительство С/Т варианта ассоциировано преимущественно с первой манифестацией инсульта. Генотип Т/Т зарегистрирован лишь при повторном инсульте (4,3 %), но из-за малой численности различие не достигло значимости ($\chi^2=1,45$; $p=0,23$). В целом результаты указывают на то, что гетерозиготный С/Т вариант HIF-1 α P582S чаще характеризует дебют заболевания, тогда как при повторе преобладает «дикий» С/С генотип, а гомозигота Т/Т встречается спорадически.

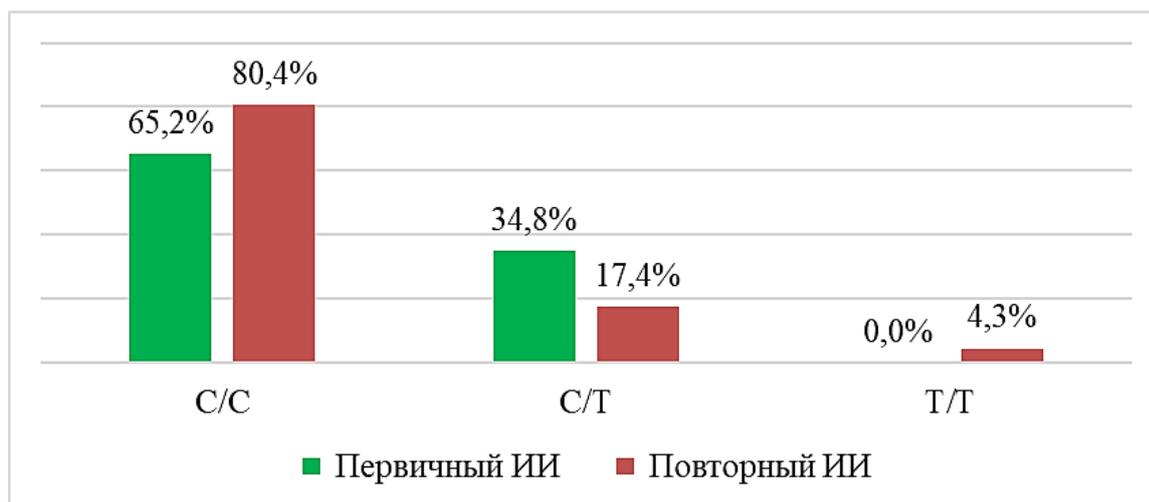


Рисунок 5. Частоты распределение генотипов гена HIF-1 α P582S (C1772T) в разрезе первичного и повторного ишемического инсульта.

Выполненное исследование позволило разработать комплексную шкалу, интегрирующую клинические, модифицируемые поведенческие и молекулярно-генетические предикторы раннего повторного инсульта.

Выполненный полиморфизм-специфический анализ показал, что ангиогенные и гипоксические маркёры VEGFA 2578C/A (rs699947), VEGFA 634G/C (rs2010963) и HIF-1 α P582S (rs11549465) распределяются среди подтипов ишемического инсульта (TOAST) неодинаково, формируя три чётких различия.

Кардиоэмболический подтип (КЭИ). Максимальное накопление минорных вариантов всех трёх SNP: аллель А rs699947 (41,9 %), аллель С rs2010963 (68,9 %), аллель Т rs11549465 (8,1 %).

Атеро-тромботический подтип (АТИ). Единственная достоверная ассоциация — гетерозигота G/C rs2010963 ($\chi^2 = 8,62$; $p = 0,01$). Минорный аллель А rs699947 повышен умеренно (31,5 %), без значимого вклада rs11549465.

Лакунарный подтип (ЛИ). Для маркёров VEGFA существенных отклонений нет ($p > 0,24$). HIF-1 α P582S (rs11549465): доля аллеля T увеличилась до 23,1 % (vs 16,7 % в общей выборке); генотип T/T выявлен у 7,7 % против 2,2 % в совокупной когорте. Генотипическое распределение отличалось от общей выборки ($\chi^2 = 6,05$; $p = 0,05$), что указывает на специфическую роль гипоксического сигнала в патогенезе мелких перфорантных артерий.

Структура шкалы, 15 количественных показателей:

9 — традиционные клиничко-демографические (возраст, пол, семейный анамнез, тяжесть первичного инсульта по NIHSS, исход по mRS, СД, АГ и ИМТ);

3 — модифицируемые поведенческие (курение, физическая активность, характер питания);

3 — генетические маркёры (полиморфизмы VEGFA rs2010963/rs699947 и HIF-1 α rs11549465).

Каждому фактору присваивается 0–4 балла с учётом его вклада в патогенез повторного инсульта.

Диапазон итоговых значений — от 0 до 36 баллов.

Категоризация риска:

0–10 баллов — низкий риск - базовые рекомендации по ЗОЖ.

11–20 баллов — средний риск - коррекция образа жизни медикаментозная профилактика.

≥ 21 балла — высокий риск - интенсивные вторичные профилактические мероприятия, индивидуальные программы реабилитации и мониторинга.

Клиническая значимость. Позволяет персонифицировать выбор тактики вторичной профилактики, выделяя пациентов, нуждающихся в приоритетном наблюдении и более агрессивной терапии. Учитывает полиморфизмы VEGFA и HIF-1 α как независимые молекулярные триггеры, тем самым расширяя традиционную модель оценки сосудистого риска за счёт генетического компонента. Таким образом, предложенная шкала является удобным инструментом для врача-практика, повышая точность стратификации и эффективность мероприятий, направленных на предупреждение повторных ишемических событий.

Прогностическая ценность шкалы: Использование данной шкалы позволяет индивидуализировать подход к профилактике повторного инсульта, определяя тех пациентов, которые требуют более интенсивного контроля и лечения. Это может значительно снизить частоту повторных инсультов и улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

На основе результатов диссертации на тему «**Клиничко-патогенетические аспекты прогнозирования ишемического инсульта**», выполненной для получения степени доктора философии (PhD) в области медицины, сформированы следующие выводы:

1. Ишемический инсульт чаще диагностировался у мужчин (58,6 %), по сравнению с женщинами (41,4 %). Средний возраст пациентов с первичным

инсультом равнялся $66,0 \pm 10,4$ года, а при повторном - $67,1 \pm 9,6$ года. Возраст манифестации инсульта у женщин был статистически достоверно выше, чем у мужчин: при первичном инсульте $67,5 \pm 10,3$ года против $65,0 \pm 10,3$ года, при повторном - $71,9 \pm 9,6$ года против $64,0 \pm 8,4$ года. Наиболее высокой заболеваемостью отличались возрастные категории 65–74 лет (38,5 % всех случаев) и 55–64 лет (30,2 %), которые составили более 60 % эпизодов, как первичных, так и повторных случаев.

2. Кардиоэмболический инсульт преобладал у женщин (47,1 %) что связано с более высокой распространённостью нарушений ритма сердца; у мужчин более частый атеротромботический подтип (34,3 %) который протекал на фоне курения и дислипидемии. Территориально инсульт преимущественно поражал среднюю мозговую артерию (63,4 % при первичном и 89,5 % при повторном событии), что сопровождалось наиболее тяжёлыми неврологическими дефицитами и высокой инвалидизацией; поражения вертебро-базилярного бассейна (33,9 % первичных случаев) ассоциировались главным образом со снижением уровня сознания.

3. Установлено, что совокупная распространённость модифицируемых факторов риска ишемического инсульта значительно возрастает при повторных событиях: артериальная гипертензия фиксируется у 84 % по сравнению с 72 %, дислипидемия - у 78 % по сравнению с 65 %, табакокурение - у 59 % по сравнению с 52 %, сахарный диабет - у 53 % по сравнению с 40 %. Тем самым подтверждена ведущая роль полифакторной экспозиции (≥ 2 указанных факторов одновременно) как главного патогенетического и прогностического триггера раннего повторения ишемического инсульта.

4. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, VEGFA и HIF-1 α , показали достоверную связь с развитием первичного и повтором ишемического инсульта. Аллель С rs2010963 и генотип СА rs699947 гена VEGFA, а также аллель Т (P582S, rs11549465) гена HIF-1 α , встречались у пациентов с первичным инсультом с частотой 41 %, 38 % и 32 % соответственно, тогда как в контрольной выборке их доля составила 21 %, 24 % и 17 % ($p < 0,05$; OR=1,9–2,6). В когорте повторных инсультов частоты указанных аллелей наблюдалась частотой 49 %, 45 % и 39 %, дополнительно усиливая относительный риск (OR=2,3–3,1). Выявлена подтип-специфическая генетическая гетерогенность ишемического инсульта. Кардиоэмболический инсульт характеризуется высокой частотой минорных вариантов аллелей А и С однонуклеотидных полиморфизмов 2578С/А и 634G/С гена VEGFA, атеротромботический инсульта гетерозиготных вариантов G/С, лакунарный инсульт аллеля Т и генотипа Т/Т гена HIF-1 α P582S.

5. На основании клинико-неврологической характеристики, профиля модифицируемых факторов риска и выявленных полиморфизмов VEGFA (rs2010963, rs699947) и HIF-1 α (rs11549465) разработана балльная шкала, включающая 15 показателей (9 клинических, 3 поведенческих, 3 генетических). Использование шкалы позволило персонифицировать профилактическую тактику, обеспечив возможность прогнозирования повторения ишемического инсульта.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

VOHIDOVA DILDORA ALIQULOVNA

CLINIC AND PATHOGENETIC ASPECTS OF ISHEMIC STROCKE

14.00.13 - Neurology

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

TASHKENT - 2025

The topic of the thesis of a doctor of philosophy (PhD) in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2020.2.PhD/Tib1360

The dissertation has been prepared in the Tashkent Pediatric Medical Institute.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz)

Scientific leader: **Usmanova Durdona Djuraboevna**
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: **Muratov Fakhmitdin Khayritdinovich**
Doctor of Medical Sciences, docent

Kilichev Ibadulla Abdullaevich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2025, at _____ hours during the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 for the award of academic degrees at the Tashkent Medical Academy (100109, Tashkent, Olmazar District, Farobiy Street No 2. Tel./fax: (+99878)150-78-28, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation is available for review at the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (100109, Tashkent, Olmazar District, Farobiy Street No 2; Tel./fax: (+99871) 214-82-90.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2025.
(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2025.)

R.J. Matmurodov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

R.B. Azizova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.K. Khaydarova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to investigate clinical, neurological, molecular and genetic risk factors for ischemic stroke by identifying VEGFA and HIF-1 α gene polymorphisms and developing diagnostic and prognostic criteria.

To achieve this goal, the following research tasks were defined:

analyze the clinical characteristics of patients with ischemic stroke, including distribution by gender and age, as well as compare patients with primary and recurrent strokes;

study the localization of ischemic stroke, determine the frequency of damage to various arterial territories, and compare the localization of stroke in patients with primary and recurrent strokes;

assess the prevalence of key modifiable risk factors for ischemic stroke and their impact on disease development;

investigate genetic risk factors for ischemic stroke, including polymorphisms of the VEGFA and HIF-1 α genes, and determine their association with the risk of disease development;

evaluate the risk of recurrent ischemic stroke and determine the risk factors associated with recurrence, as well as develop criteria for assessing the risk of recurrence.

The study included 169 patients aged 42 to 89 years who were admitted to the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Emergency Medical Care with a diagnosis of ischemic stroke between 2020 and 2022. Of these, 112 patients formed the main group, which included those with primary ischemic stroke, and 57 patients formed the control group with recurrent ischemic stroke.

The subject of the study was the clinical data of patients (age, sex, body mass index, presence of risk factors), the results of neurological examinations (NIHSS scale, modified Rankin scale, Glasgow coma scale), the results of molecular-genetic analyses (polymorphisms of VEGFA and HIF-1 α genes), and the results of instrumental examinations (magnetic resonance imaging of the brain, multislice computed tomography).

Clinical methods included the collection of medical history, neurological examination, and assessment of the condition of patients using standardized scales (NIHSS, mRS, Glasgow coma scale). Key modifiable risk factors for ischemic stroke, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, obesity, and physical inactivity, were analyzed.

The scientific novelty of the study lies in the following:

the role of the rs2010963 polymorphism of the VEGFA gene and the P582S mutation of the HIF-1 α gene in the development of primary and recurrent ischemic stroke has been proven;

the validity of the developed method for assessing the risk of recurrent ischemic stroke, integrating clinical, molecular genetic and behavioral factors for risk stratification among patients, individualization of preventive and therapeutic measures has been proven;

specific relationship was established between the risk of developing cardioembolic stroke with the A allele and the A/A genotype of the VEGFA 2578C/A gene, the C allele

of the VEGFA 634 G/C gene, the G/C genotype with atherothrombotic stroke, and the T allele and the T/T genotype of HIF-1 α P582S with lacunar stroke;

the effectiveness of the criterion for predicting the development of subtypes of ischemic stroke based on the TOAST classification has been proven, which simplifies the process of assessing individual risk, increases the accuracy of prediction, and individualizes preventive and therapeutic measures.

Practical results of the study: Based on the comparison of clinical, genetic, neurological, and neuroimaging data, key clinical and molecular-genetic markers of ischemic stroke risk were identified. These markers include modifiable risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking) and VEGFA and HIF-1 α gene polymorphisms, which allow for more accurate risk assessment in different patient groups. Recommendations were developed for the prediction and prevention of recurrent ischemic stroke. The inclusion of genetic markers in risk assessment allows for more precise prediction of recurrent stroke and adaptation of preventive measures such as lifestyle modification and medication therapy. It has been proven that using differentiated methods for the treatment and prevention of ischemic stroke, based on the integration of clinical and genetic data, provides significant economic benefits. This is due to a reduction in hospitalizations, a decrease in disability rates, and a reduction in treatment costs for recurrent strokes.

The reliability of the results is confirmed by objective clinical, neurological, instrumental, molecular-genetic, and laboratory diagnostic tests, and their statistical analysis.

Scientific and practical significance: The scientific significance of the study is that the results contribute to understanding the mechanisms of ischemic stroke development. The proposed method for assessing the risk of ischemic stroke and its subtypes will reliably determine the subtype of ischemic stroke and guide the choice of treatment strategies for patients. The method for post-stroke patient management reliably reduces the risk of recurrent stroke.

The practical significance lies in the fact that the application of methods for determining the risk of ischemic stroke and its subtypes allows for objective assessment of the patient's condition over time and the development of an individualized treatment and prevention plan.

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained on the study of clinical-neurological, molecular-genetic features of ischemic stroke, polymorphism of the VEGFA and HIF-1 α genes, as well as the development of diagnostic and prognostic criteria:

first scientific novelty: the research results have been implemented in the clinical practice of the following medical institutions: Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital, Department of Neurology scientific council of the department of neurology approved by order No. 01-115 dated December 20, 2024 and Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Neurosurgery, Department of Vascular Neurosurgery approved by order No. 147 dated November 13, 2024. The implementation includes the use of scientific findings and practical recommendations for assessing the risk of primary and recurrent ischemic stroke based on molecular genetic factors: analysis of VEGFA (rs2010963 and rs699947) and HIF-1 α (P582S) polymorphisms and

optimization of preventive measures. *Social efficiency*: the use of this technique allows for optimization of stroke diagnostics and prognosis, which contributes to timely prevention and a decrease in the number of severe cases of the disease. This reduces the level of disability, improves the quality of life of patients and increases the effectiveness of treatment. *Cost-effectiveness*: annual savings on treatment of prevented cases of stroke are calculated using the formula: $E \text{ savings} = (D1 - D2) \times (G + Ye) \times N - 0.15 \times K$. where:

- D1 is the average number of days of incapacity for work before the introduction of the method (10 days);
- D2 is the average number of days of incapacity for work after the introduction of the method (7 days);
- G is the daily income of one employee (150000 soums);
- Ye is unemployment benefits (80000 soums per day);
- N is the number of patients who use the method (40 people);
- K is the expected cost of implementing the method (600000 soums).

Calculation: $E \text{ savings} = (10 - 7) \times (150000 + 80000) \times 40 - 0.15 \times 600000$
 $E \text{ savings} = 3 \times 230000 \times 40 - 90000$
 $E \text{ savings} = 27600000 - 90000 = 27510000$ sum
 Conclusion: As a result of the implementation of the proposed method, 27510000 sum were saved per year, and the burden on the healthcare system was significantly reduced.

second scientific novelty: the method for assessing the risk of recurrent stroke was introduced into the practice of doctors of the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital, in the neurology department approved by order No. 01-115 dated 12/20/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Neurosurgery, in the vascular neurosurgery department approved by order No. 147 dated 11/13/2024). The implemented methodology includes the use of an integrative model for assessing the risk of recurrent ischemic stroke based on clinical data, molecular genetic markers and patient behavioral characteristics, the creation of personalized preventive programs for patients with a high risk of recurrence, and the development of recommendations for physicians on the use of the risk stratification model in clinical practice. *Social efficiency*: The use of the methodology helps reduce the frequency of stroke recurrence, which improves the prognosis and reduces patient disability. The use of preventive measures helps to timely correct risks, increasing the duration of active life. *Economic efficiency*: The use of the methodology can significantly reduce the cost of treating complications by preventing stroke recurrence. The average cost of treating complications before implementation was 3500000 soums, and after implementation — 2200000 soums. The savings in treating 50 patients are calculated as follows: $E \text{ treatment} = N \times (C \text{ complications before} - C \text{ complications after})$. Where: N=50 — number of patients, C complicated before =3500000 sum — costs of treating complications before implementation, C complicated after =2200000 sum — costs of treating complications after implementation. Calculation: $E \text{ treatment} = 50 \times (3500000 - 2200000) = 50 \times 1300000 = 65000000$ sum. Thus, the savings are 65000000 sum due to optimization of costs for diagnostics and treatment of complications for 50 patients. This technique confirms its high economic efficiency and significance in clinical practice.

third scientific novelty: has been implemented in the practice of doctors of the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital, in the neurology department approved by order No. 01-115 dated 20.12.2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Neurosurgery, in the vascular neurosurgery department approved by order No. 147 dated 13.11.2024. The implemented methodology includes

recommendations for comprehensive control of modifiable risk factors in patients with a history of ischemic stroke. *Social efficiency* The use of the methodology allows: To prevent the development of recurrent stroke in patients with identified modifiable risk factors, to reduce the degree of disability by controlling factors contributing to the severe course of the disease. *Economic efficiency*: the methodology reduces the incidence of recurrent strokes by 30% due to effective control of risk factors. The annual savings for 50 patients is calculated as follows: $E \text{ saving} = N \text{ prevented} \times (C \text{ primary} - C \text{ recurrent})$, where: $N \text{ prevented} = 50 \times 0.3 = 15$ patients (prevented recurrent strokes); $C \text{ primary}$ is the average cost of treating a primary stroke (4500000 soums); $C \text{ recurrent}$ is the average cost of treating a recurrent stroke (3000000 soums). Calculation: $E \text{ saving} = 15 \times (4500000 - 3000000)$. $E \text{ saving} = 15 \times 1500000$. $E \text{ saving} = 22500000$ soums. Conclusion: The implementation of this method allows for savings of 22500000 soums per year, as well as a significant reduction in the number of recurrent strokes, an improvement in the prognosis and the quality of life of patients.

fourth scientific novelty: a computer program for predicting ischemic stroke subtypes according to the TOAST classification has been developed, integrating clinical, laboratory and behavioral factors. The program has been implemented in the practice of the Tashkent Regional Specialized Somatic Hospital, in the neurology department approved by order No. 01-115 dated 12/20/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Neurosurgery, in the vascular neurosurgery department approved by order No. 147 dated 11/13/2024. *Social efficiency*: The program automates the process of assessing the individual risk of stroke, speeds up diagnosis and improves the accuracy of forecasting, which contributes to the early start of preventive measures. *Economic efficiency*: The use of the program allows to reduce the diagnostic time and reduce unnecessary diagnostic procedures. Annual savings for 50 patients: $E \text{ savings} = N \times (C \text{ traditional diagnostics} - C \text{ automated diagnostics})$ where: • $N = 50$ patients; $C \text{ traditional diagnostics} = 1200000$ soums; $C \text{ automated diagnostics} = 850000$ soums. Calculation: $E \text{ savings} = 50 \times (1200000 - 850000)$. $E \text{ savings} = 50 \times 350000 = 17500000$ soums. Conclusion: Implementation of the program allows saving 17500000 soums per year due to optimization of diagnostics, as well as significantly reducing the time of diagnosis.

The dissertation was discussed at 5 scientific-practical conferences, including 3 international and 1 national-level conference.

Publication of the research results: 15 scientific works have been published on the dissertation topic, 5 scientific articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 4 in national and 1 in international journals.

Structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, findings, practical recommendations, a bibliographic index, and an appendix; the dissertation is presented on 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Вохидова Д.Н. Усманова, Д.Д., Ходжиметов Д.Н., Роль NIF-1 α в развитие патогенеза ишемического повреждения головного мозга. “Проблемы биологии и медицины” №1 (116), 2020 г, 214-218 стр. (14.00.00; №19)

2. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Ходжиметов Д. Н, Вохидов А.М. Molecular Markers in Ischemic Stroke: Genetic Polymorphisms and Risk Assessment //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024; 14(9): 2307-2310 doi:10.5923/j.ajmms.20241409.39. (14.00.00; №02)

3. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Ходжиметов Д. Н, Вохидов А.М. Бахриддинова М. Оценка состояния магистральных артерий головы по данным ультразвукового дуплексного сканирования у пациентов с ишемическим инсультом. // Илмий-амалий журнал «Неврология», Тошкент , 3 (99) 2024 5-7 бетлар; (14.00.00; №04)

4. Вохидова Д. А., Усманова Д.Д., Ходжиметов Д.Н., Вохидов А. М. Фибрилляция предсердий у пациентов с первичным ишемическим инсультом. Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. Том 6 № 2 (2025), 26-28 стр. (ОАК Раёсатининг 2024 йил 27 сентябрдаги 361/6-сон қарори)

5. Voxidova D.A., Usmanova D.Dj., Khodjimetov D.N., Voxidov A.M. - Atrial fibrillation and stroke prevention: a comparative assessment of apixaban and aspirin//New Day in Medicine 4(78)2025 312-318 стр. (14.00.00; №22)

II қисм (II часть; II part)

6. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д. Клиническое проявление ишемического инсульта при сопутствующем сахарном диабете. // Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар мавзусидаги Республика 14-тармоқлараро масофавий онлайн конференция материаллари” 8-қисм, 2020 йил, 17-18 бетлар;

7. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д. Лечение когнитивных расстройств при ишемическом инсульте. // Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар мавзусидаги Республика 14-тармоқлараро масофавий онлайн конференция материаллари” 8-қисм, 2020 йил, 17-18 бет;

8. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Вохидов А.М. Динамика восстановления двигательных функций у больных в остром периоде ишемического инсульта. // Халқаро конференция материаллари: неврологиянинг замонавий муаммолари, Тошкент, 4-5 декабр 2020 й, 129-130 бетлар;

9. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Вохидов А.М. Особенности течения ишемического инсульта у лиц среднего возраста. // Халқаро конференция материаллари: неврологиянинг замонавий муаммолари, Тошкент, 4-5 декабр 2020 й, 129-130 бетлар;

10. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д. Состояние церебральной перфузии при различных подтипах ишемического инсульта // Халқаро конференция

материаллари: International scientific and practical conference Modern views and research 2021, Yanvar-Fevral 2021г, Eaghnam Angliya;

11. Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Вохидов А.М. Факторы риска прогрессирующего течения ишемического инсульта. // Халқаро конференция материаллари : Европа, фан ва биз. 2021 Прага, Czech Republic, 25 бет;

12. Вохидова Д. А., Усманова Д.Д., Вохидов А.М., Ходжиметов Д.Н. Восстановление моторной активности пациентов в остром периоде ишемического инсульта. IV Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клинической медицины и современные подходы к их решению». Кемерово, 15 апреля 2025 г. 17-18 стр.

13. Vokhidova D. A., Usmanova D.Dj., Khodjimetov D.N., Voxidov A.M. Risk factors for progressive course of ischemic stroke. S 40 Scientific Collection «InterConf», (88): with the Proceedings of the 18th International Conference on Global Issues in Modern Scientific Fields » (April 8, 2025). Baku. Azerbaijan: ProQuest 167-168 стр.

14. . Вохидова Д.А., Усманова Д.Д., Ходжиметов Д. Н. Совершенствование методики оценки риска развития ишемического инсульта // услугий қўлланма, 2014;

15. Вохидова Д.А., Ходжиметов Д. Н. Ишемик инсульт подтиплари ривожланиш эҳтимолини баҳолаш дастури. // Электрон ҳисоблаш машиналари учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома(DGU 42308).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз
тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилган.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати 30 Июль 2025 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 4896 -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»100109.
Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru