

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА**

**ЦИНК ВА ЦИНКА БОҒЛИҚ ЭНДОПЕПТИДАЗАЛАРНИ ҲИСОБГА  
ОЛГАН ҲОЛДА АТЕРОСКЛЕРОТИК ПИЛАКЧА  
НОТУРҒУНЛИГИНИ БАҲОЛАШГА ДИАГНОСТИК ВА  
ПРОГНОСТИК ЁНДАШУВЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика  
14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Усманова Захро Абдувалиевна**

Цинк ва цинкка боғлиқ эндопептидазаларни ҳисобга олган  
ҳолда атеросклеротик пиллакча нотурғунлигини баҳолашга  
диагностик ва прогностик ёндашувларни ишлаб чиқиш..... 3

**Усманова Захро Абдувалиевна**

Разработка диагностических и прогностических подходов  
к оценке нестабильности атеросклеротической бляшки  
с учетом цинка и цинк-зависимых эндопептидаз..... 31

**Usmanova Zakhro Abduvalievna**

Development of diagnostic and prognostic approaches for  
assessing atherosclerotic plaque instability considering zinc  
and zinc-dependent endopeptidases..... 61

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 65

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

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА**

**ЦИНК ВА ЦИНКА БОҒЛИҚ ЭНДОПЕПТИДАЗАЛАРНИ ҲИСОБГА  
ОЛГАН ҲОЛДА АТЕРОСКЛЕРОТИК ПИЛАКЧА  
НОТУРҒУНЛИГИНИ БАҲОЛАШГА ДИАГНОСТИК ВА  
ПРОГНОСТИК ЁНДАШУВЛАРНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика  
14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.DSc/Tib314 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчилар:**

**Арипов Абдумалик Нигматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Розиходжаева Гульнора Ахмедовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Усманова Дурдона Джурабаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Холимбетов Гуломжон Султанбаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Алиева Раъно Бурхановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашининг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

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

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**Ш.А. Бабажанова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Атеросклероз ва у билан боғлиқ юрак-қон томир касалликлари жаҳон ва мамлакатимиз учун долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Атеросклеротик жараён узок вақт давомида яширин кечади ва ўзининг клиник кўринишларини юрак ишемик касаллиги (ЮИК), сурункали цереброваскуляр етишмовчилик ва уларнинг асоратлари - миокард инфаркти, мия инсульти ва тўсатдан ўлим каби шаклларда намоён қилади. Ўзбекистонда ҳам ўлим сабабларининг асосий қисмини, асосан, ЮИКдан иборат бўлган юрак-қон томир касалликлари ташкил этади. Ўзбекистон Республикаси Давлат статистика қўмитаси маълумотларига кўра, 2023 йил январь-декабрь ойларида қайд этилган умумий ўлим ҳолатларининг 61,1 фоизи қон айланиш тизими касалликларига тўғри келади<sup>1</sup>.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ҳар йили дунёда 17,9 миллион киши юрак-қон томир касалликларидан вафот этади. 2021 йилда ЮИК натижасида жами 9,1 миллион киши вафот этган<sup>2</sup>. Матрикс металлопротеиназалар (ММП-9), унинг ингибиторлари (ТИМП-1) ва уларнинг нисбатлари атеросклеротик пиллакча (АСП) барқарорлигини тавсифлаш учун муҳим белгиловчилар эканлиги ҳақидаги фикр мавжуд. Чунки бу кўрсаткичлар ҳужайра ташқарисидagi матрицанинг тузилишига, АСП фиброз копламаси коллаген толаларига таъсир кўрсатади<sup>3</sup>. Маълумки, ММП ҳужайра ташқарисидagi тўқималар матрицасини парчалаш ва тиклаш учун жавоб берадиган рухга боғлиқ эндопептидазалар оиласига мансубдир. ММП ўзининг фаол марказида каталитик жараёнларда иштирок этувчи рух ( $Zn^{2+}$ ) ионларини ўз ичига олади. Рух ( $Zn$ ) ўз навбатида у билан боғланадиган оксилларга хилма-хил функцияга эга бўлган биологик тизимларда муҳим рол ўйнайди. ММП  $Zn^{2+}$  ионларини металлотионеиндан ММПга ташиш орқали фаоллашади. Рух даражасининг турли биосубстратлардаги етишмовчилиги семизлик, 2-тоифа қандли диабет (ҚД2), гипертония, ЮИК ва атеросклероз ривожланиши билан боғлиқ экани аниқланган<sup>4</sup>. Ушбу касалликларда турли биосубстратларда: қон зардобиди, эритроцитларда, сочларда  $Zn$  танқислиги қайд этилган бўлса-да, ЮИК билан оғриган беморларда бир вақтнинг ўзида сочларда, уйқу артерияси атеросклеротик пиллакчаларида ва зардобда  $Zn$  концентрацияси ҳали ўрганилмаган.

Республикада тиббиёт соҳасини ривожлантириш, уни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор ишлар муваффақиятли амалга оширилмоқда. Бу борада «...кўрсатилаётган

<sup>1</sup> Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. Демографическая ситуация в Республике Узбекистан за январь-декабрь 2023 года. [https://stat.uz/img/demografiya-press-reliz-26\\_01\\_2024-rus.pdf](https://stat.uz/img/demografiya-press-reliz-26_01_2024-rus.pdf)

<sup>2</sup> WHO. Available Online at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed August 7, 2024)

<sup>3</sup> Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Цымбал С.Ю. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови// Кардиология. - 2012. - № 5. - С. 37-41.

<sup>4</sup> Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases// J. Atheroscler. Thromb. – 2021. – vol. 28. – pp. 1109-1122. doi: 10.5551/jat.RV17057.

тиббий хизматларни аҳолига янада яқинлаштириш ва қулайлигини ошириш мақсадида республика ҳудудларида тиббиёт кластерларини ташкил этиш. Жаҳон стандартлари асосида менежмент ва тиббий хизматлар сифатини бошқаришнинг энг намунали амалиётларини жорий этишни таъминлайдиган замонавий бошқарув тизимини шакллантириш...»<sup>5</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар атеросклеротик пиллакчалар барқарорлигининг диагностик ва прогностик биомаркерларини ўрганиш ва уларни атеросклероз давосини мониторинг қилиш даражасини янги босқичга кўтариш ҳамда сифатли тиббий хизмат кўрсатишда илғор технологияларни кўллашни такомиллаштириш орқали хасталиклар асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ 5590-сон “Ўзбекистон республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ 5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.** ЮИК мавжуд беморларда каротид атеросклероз кечишини ўрганишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, St George’s University of London, Clinical Sciences Building, Leicester Royal Infirmary (Буюк Британия), Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main (Германия), University of Heidelberg (Германия), Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Centre (Германия), Institute of Community Medicine and Institute of Clinical Medicine, University of Tromsø (Норвегия), Cardiology Institute, Catholic University (Италия), А.Л. Мясников номидаги клиник кардиология институти (Россия Федерацияси)да олиб борилмоқда.

Каротид ва коронар артериялар атеросклерозининг биргаликда кечишига оид жаҳонда олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: каротид атеросклероз ўзининг клиник олди босқичида ва нообструктив АСП бўлганда ҳам, унинг ЮИК ва юрак-қон томир ҳодисалари юқори ҳавфи билан боғлиқлиги тасдиқланган (St George’s University of London, Буюк Британия; Johann Wolfgang Goethe University

---

<sup>5</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Frankfurt am Main, Германия); уйқу ва тож артерияларининг ҳамроҳ зарарланиши мавжуд беморлар ўта юқори ҳавф гуруҳига кириб, ҳозирда уларни бошқаришга тегишли ягона консенсус мавжуд эмаслиги асосланган (University of Heidelberg, Германия); бундай касалларда каротид эндартерэктомия жарроҳлик амалиёти пайтида миокард инфарктининг юқори ҳавфи билан боғлиқлиги, тож артерияларини шунтлаш эса, неврологик асоратларининг юқори ҳавфи билан кузатилиши исботланган (Clinical Sciences Building, Leicester Royal Infirmary, Буюк Британия); катта ёшли аҳолининг умумий сонида уйқу артерияси стенози тарқалганлиги тахминан 4%ни ташкил этса (Institute of Community Medicine and Institute of Clinical Medicine, University of Tromsø, Норвегия), ЮИКга чалинган беморларда эса бу 30%-70%га етиши мумкинлиги тасдиқланган (Cardiology Institute, Catholic University, Италия). Аортокоронар шунтлаш амалиётини ўтказган беморларда камида битта ички уйқу артериясида (ИУА) 50%дан ошиқ стенознинг тарқалганлиги 20% ни ташкил қилса, уйқу артерияси стенози даражаси (УАСД) 70%дан ортиқ бўлиши 2%-12% ҳолатларда учраши аниқланган (Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Centre, Германия).

Бугунги кунда юрак-қон томир асоратлари ривожланиш ҳавфи даракчиси сифатида АСПнинг нотурғунлигини кўрсатувчи маркерларни топиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: янги биокимёвий ва молекуляр-генетик маркерлар мажмуини яратиш; бу биомаркерларни идентификациялаш, тавсифлаш ҳамда тегишли тест-тизим ва баҳолаш усулларини ишлаб чиқиш; нотурғун АСПни ташхислаш усулларини такомиллаштириш; бунда ММП-9 ва ТИМП-1нинг ролини аниқлаш ва нотурғун АСПнинг салбий оқибатларини олдини олиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда каротид артерияларидаги атеросклеротик пиллакчанинг нотурғунлигини аниқлашда лаборатория ва асбобий ташхис усулларининг кенг спектри мавжуд. Бироқ, лаборатория кўрсаткичлари етарлича самарали эмас, чунки улар пиллакчанинг эрта босқичдаги нотурғунлигини ёки унинг аниқ жойлашишини аниқлаш имконини бермайди. Инструментал усуллар — ультратовуш текшируви, магнит-резонанс томографияси, мултиспирал компьютер томографияси ва позитрон-эмиссион томография — пиллакчанинг нотурғунлигини кўрсатувчи патоморфологик маркерларни, жумладан фиброз қопламаси қалинлиги, пиллакчанинг тузилиши, эрозия, яра, қон қуйилиш, кальцификация, липид ядроси ва унинг ичидаги ҳужайравий фаолликни аниқлашга қаратилган. Ушбу белгилар пиллакчанинг эрта ташхисиди ва унинг жойлашишини аниқлашда ёрдам беради.

Токлуева Л.Р., Балахонова Т.В., Страздень Е.Ю., Шария М.А., Лукьянов М.М., Радюхина Н.В. каби тадқиқотчиларнинг илмий ишлари таҳлили шундан далолат берадики, юқоридаги усуллар атеросклеротик пиллакчанинг ёрилиши ҳавфини аниқ кўрсатиб беролмайди. Бу ҳолда, энг кўп кузатиладиган қон томир фалокатлари айнан атеросклеротик пиллакчанинг ёрилиши орқали юзага келадиган артерия тромбози билан боғлиқ. Шу сабабли, клиник амалиётда қўллаш мумкин бўлган атеросклеротик пиллакчалар асоратларини башорат қилишнинг янги усулларини излаш долзарб вазифа бўлиб қолмоқда. Энг

истикболли йўналишлардан бири — каротид артериялардаги атеросклеротик пилакчалар ҳолатини ўрганиш орқали юрак-қон томир асоратларини башорат қилиш ҳисобланади.

Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. ва бошқа хорижий олимларнинг тадқиқот натижаларига кўра, атеросклеротик пилакча — бу вақт ўтиши билан шаклланадиган динамик тузилма ҳисобланади. Қон томирлари деворидаги яллиғланиш ва деструктив жараёнларнинг турли босқичларини, хусусан, коронар атеросклерози бор беморлардаги нотурғун пилакчаларни ўрганиш шуни кўрсатдики, ушбу ҳолатда ММП-9 даражаси ошади, ТИМП-1 даражаси эса пасаяди.

Потеряева О.Н. ва Турна А.А. маълумотларига кўра, ММПлар — бу цинк (Zn) ва кальцийга боғлиқ бўлган эндопептидазалар оиласига мансуб бўлиб, улар бириктирувчи тўқималарнинг таркибий қисмларини парчалашда муҳим роль ўйнайди. Ҳозирда ушбу оилада ММП-1 дан ММП-28 гача бўлган 28та аъзо маълум бўлиб, ҳар бири матрикснинг турли тузилмавий молекулаларини деградация қилишда муайян вазифани бажаради.

Инсон протеомасининг 10%дан ортиғи физиологик шароитларда цинк билан боғланиш қобилиятига эга. У кўплаб оқсиллар таркибида бўлиб, транскрипция даражасини тартибга солади, нуклеин кислоталар ва оқсиллар биосинтези жараёнида иштирок этади. Бу микроэлемент ген экспрессиясини назорат қилишда, хужайра пролиферацияси ва дифференциациясида муҳим роль ўйнайди, шунингдек хужайранинг турли гормон ва ўсиш омилларига сезувчанликни шакллантиришда иштирок этади. Овқатланиш рақибонида цинк етишмовчилиги яхши ўрганилган бўлиб, бу ўсишдан қолиш, нейропатия, диарея, дерматит, артериал гипотонияси ва гипертермияга олиб келиши мумкин. Hosseini R., Ferns G.A., Mirshekar M.A., Jalali M. тадқиқотлари цинк кўшимчалари оксидловчи шикастланишларни камайтириши мумкинлигини кўрсатган. Цинкнинг антиатеросклеротик таъсири Kwon Y-J., Lee H.S., Park G., Yang J., Kim H-M., Lee J-W. каби тадқиқотчилар томонидан қайд этилган ва эпидемиологик кузатувларда юрак-қон томир касалликлари билан тескари боғлиқлиги аниқланган, аммо унинг таъсир механизми тўлиқ ўрганилмаган.

**Диссертация мавзусининг у бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг асосий илмий йўналишларига мувофиқ “Ички касалликлар профилактикаси, ташҳислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш” мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** уйқу артериялари атеросклеротик зарарланиши мавжуд юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда цинк ва цинкка боғлиқ эндопептидазалар фаоллигини ҳисобга олган ҳолда атеросклеротик пилакча нотурғунлигини баҳолашга диагностик ва прогностик ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

каротид атеросклерози бор юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларнинг клиник-анамнестик, лаборатор ўзига хосликларини ўрганиш;

турли биосубстратларда цинк миқдорини аниқлаш (сочда, қон зардобиди, каротид эндартерэктомияда олинган атеросклеротик пилакчаларда);

каротид атеросклерозли беморларда цинкнинг турли биосубстратлардаги миқдорини цинкка боғлиқ эндопептидазалар ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорига боғлиқлигини ўрганиш;

уйқу артериялари атеросклеротик пилакчалари биоптати гистологик таҳлилига кўра пилакчалар морфометрик тавсифини ўрганиш;

нотурғун атеросклеротик пилакчалар биоптати гистологик таҳлилининг морфометрик тавсифини цинк, цинкка боғлиқ эндопептидазалар миқдори билан корреляцион боғлиқлигини ўрганиш;

цинкка боғлиқ эндопептидазалар (ММП-9 ва ТИМП-1) фаоллигини ҳисобга олган ҳолда нотурғун атеросклеротик пилакча ахборот моделини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** бош магистраль артерияларнинг рангли дуплекс сканерлаш усули орқали аниқланган каротид артерияларидаги атеросклеротик пилакчаларга эга бўлган 148 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** ММП-9, ТИМП-1, цинк, липид спектрини миқдорий аниқлаш учун веноз қон ва қон зардобиди; цинк миқдорини аниқлаш учун атеросклеротик пилакча ва соч материаллари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация тадқиқотлари умумклиник, функционал, лаборатор текширувлар: биокимёвий, иммунофермент таҳлил, оптико-эмиссион спектрометрия, гистологик, статистик ва математик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

уйқу артериялари атеросклерози оғирлик даражаси қон, соч ва атеросклеротик пилакчалардаги цинк миқдорларига бевосита боғлиқлиги, биосубстратларда унинг даражасининг камлиги касаллик клиник кечишини башорат қилиши асосланган;

каротид атеросклерозига эга юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда қон зардобидидаги ТИМП-1 билан цинк миқдорлари ўртасида тесқари узвий боғлиқлик аниқланган;

уйқу артерияларида нотурғун АСП мавжуд беморлар қон зардобидида ММП-9, ТИМП-1 ва уларнинг нисбати ошиб кетиши, соч ва АСПларида цинк миқдори камайиши исботланган;

нотурғун АСПнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, уларнинг нотурғун АСП ташхисига сезиларли таъсир қилиши аниқланган;

танланган текширув усулларига мос ҳолда ишлаб чиқилган нотурғун АСПнинг мантиқий модели АСП нотурғунлигини эрта ташхислашга ёрдам бериши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ЮИК бўлган беморларда ММП-9 ва ТИМП-1нинг зардобидидаги миқдорини ҳисобга олган ҳолда томирлар атеросклеротик пилакчаси ҳолатини комплекс баҳолаш юрак-қон томир асоратлари ривожланиш ҳавфини ўз вақтида ташхислаш имкони яратилган;

ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорини сақловчи ишлаб чиқилган алгоритм каротид атеросклерозли беморларда нотурғун атеросклеротик пилакча индексини ҳисоблаш орқали нотурғун АСПни прогнозлашнинг информативлиги ва барқарорлигини оширган;

математик усулларни қўллаш орқали автоматлаштирилган диагностика усул ва алгоритмларини ишлаб чиқиш ҳамда текшириш айниқса атеросклероз ривожланишининг эрта босқичларида диагностик жараёнлар самарадорлигини ошишига олиб келган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотни амалга оширишда қўлланилган барча ёндашувлар, олиб борилган тадқиқотда фойдаланилган усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланилганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи клиник, анамнестик, биокимёвий, гормонал, генетик, инструментал ҳамда статистик усулларга таянганлиги, олинган маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти уйқу артерияси атеросклерози мавжуд беморларда нотурғун АСП ривожланишининг муҳим патогенетик механизмларини аниқлаш, беморлар комплекс ультратовуш текширувида ремоделланиш кўрсаткичларини баҳолаш, ҳар бир беморда томирлар патологик ўзгаришлари, уларнинг даражаси, тарқалганлиги ва гемодинамик аҳамиятини ташхислашни такомиллаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АСП ҳолатини тавсифловчи ультратовуш кўрсаткичлар, ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорини қон зардобда аниқлаш, цинкни турли биосубстратлардаги миқдорини каротид атеросклезори мавжуд беморларда ўрганиш нотурғун АСПни самарали баҳолаш ҳамда атеросклероз ва унинг асоратларини салбий кечишини прогнозлаш усулини ишлаб чиқилганлиги, интеллектуал моделлаш асосида нотурғун АСП ташхисининг комплекс усули тавсия этилганлиги, НАСП таснифи ва ташхисининг тадқиқ қилинган усул ва алгоритмлари беморга индивидуал ёндашишни ҳисобга олган ҳолда даволаш муолажалари рационал тактикасини танлаш, қабул қилинадиган қарорларни интеллектуал қўллаб-қувватлашга эришилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Цинк ва цинкка боғлиқ эндопептидазаларни ҳисобга олган ҳолда атеросклеротик пилакча нотурғунлигини баҳолашга диагностик ва прогностик ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқот натижалари асосида:

*биринчи илмий янгилик:* уйқу артериялари атеросклерози оғирлик даражаси қон, соч ва АСПдаги цинк миқдорларига бевосита боғлиқлиги, биосубстратларда унинг даражасининг камлиги касаллик клиник кечишини башорат қилиши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган хирургик ангионеврология марказининг 27.01.2024 йилдаги 14-сонли ва Тошкент шаҳар

тиббий маслаҳат диагностика марказининг 7.02.2024 йилдаги 25-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/27 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: цинкнинг турли биосубстратлардаги миқдорини текшириш унинг етишмовчилигини эрта аниқлашга, атеросклероз асоратларини олдини олишга хизмат қилган. Иқтисодий самарадорлиги: цинк етишмовчилигини эрта аниқлаш орқали атеросклероз асоратлари билан касалхонага ётишлар сонини камайтиришга муайян даражада хизмат қилган. Хулоса: ушбу маълумотлар беморларни даволаш тактикасига индивидуал ёндашиш ва микроэлементлар ҳолатини меъёрлаштириш имконини берган;

*иккинчи илмий янгилик:* каротид атеросклерозига эга юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда қон зардобдаги ТИМП-1 миқдори билан цинк миқдори ўртасида тесқари узвий боғлиқлик аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган хирургик ангионеврология марказининг 27.01.2024 йилдаги 14-сонли ва Тошкент шаҳар тиббий маслаҳат диагностика марказининг 7.02.2024 йилдаги 25-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/27 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: нотурғун АСП маркерларининг цинк билан боғлиқлигини ўрганиш ушбу микроэлемент етишмовчилигини олдини олиш орқали аҳолида юрак-қон томир касалликларининг эрта ташхиси ва прогнозини яхшилаш, асоратлар хавфини камайтириш имкони бўлиши исботланган. Иқтисодий самарадорлиги: нотурғун АСП эрта ташхиси ва индивидуал ёндашув орқали даволаш харажатларини камайтиришга хизмат қилган. Хулоса: нотурғун АСП ташхиси ва башоратида мукамал ёндашув имконини берган;

*учинчи илмий янгилик:* уйқу артерияларида нотурғун АСП мавжуд беморлар қон зардобда ММП-9, ТИМП-1 ва уларнинг нисбати ошиб кетиши, соч ва АСПларида цинк миқдори камайиши исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган хирургик ангионеврология марказининг 27.01.2024 йилдаги 14-сонли ва Тошкент шаҳар тиббий маслаҳат диагностика марказининг 7.02.2024 йилдаги 25-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/27 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: АСП ҳолатини комплекс баҳолаш орқали юрак-қон томир асоратларини келтириб чиқарувчи нотурғун АСПни эрта аниқлаш имконини яратган ва янги диагностик ва прогностик ёндашув ишончилигини оширган. Иқтисодий самарадорлиги: нотурғун АСПни эрта аниқлаш орқали юқори харажатли жарроҳлик амалиётлари ва реанимация даволарининг олди олинади. Хулоса: каротид атеросклерози асоратлари патогенезида биологик намуналардаги цинк миқдори муҳим роль ўйнашини тасдиқлайди;

*тўртинчи илмий янгилик:* нотурғун АСПнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари таҳлил қилиниб, уларнинг нотурғун АСП ташхисига сезиларли таъсир қилиши аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган хирургик ангионеврология марказининг 27.01.2024 йилдаги 14-сонли ва Тошкент шаҳар тиббий маслаҳат диагностика марказининг 7.02.2024 йилдаги 25-сонли

буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/27 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: нотурғун АСПга сезиларли таъсир қилувчи кўрсаткичларни аниқлаш беморлар текширувидан олинган кенг маълумотларни умумлаштириш ва тартиблаштиришга кўмак беради. Бу эса самарали ташхис қўйиш имкониятига хизмат қилган. Иқтисодий самарадорлиги: ҳар бир кўрсаткични инобатга олиш ташхис самарадорлигини оширишга имкон берган. Хулоса: ўрганиладиган танланма шаклланиш жараёнида 83 белгидан мусбат ҳисса қийматли 51 белги танлаб олинди, улардан АСПнинг нотурғунлиги ҳақида қарор қабул қилишга аҳамиятли таъсир қилувчи 31 белги ажратилган;

*бешинчи илмий янгилик:* танланган текширув усулларига мос ҳолда ишлаб чиқилган нотурғун АСПнинг мантиқий модели АСП нотурғунлигини эрта ташхислашга ёрдам бериши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган хирургик ангионеврология марказининг 27.01.2024 йилдаги 14-сонли ва Тошкент шаҳар тиббий маслаҳат диагностика марказининг 7.02.2024 йилдаги 25-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 26 ноябрдаги 09/27 сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: илмий натижаларнинг жорий қилиниши нотурғун АСПни самарали баҳолаш ҳамда атеросклероз ва унинг асоратларини салбий кечишини башорат қилиш, нотурғун атеросклеротик пиллакчали беморларни эрта аниқлаш, ушбу касалликни самарали олдини олиш ва даволаш ёндашувини аниқлаш имконини берган. Иқтисодий самарадорлиги: нотурғун АСПни самарали баҳолаш госпитализация ҳаражатларини 126,7 миллион сўмга камайтириш имконини берган. Хулоса: ишлаб чиқилган атеросклеротик жараён ташхиси моделини текшириш маълумотлари эксперт ахборотига кўра 92% ҳолларда беморлар ташхиси билан тўғри келишини кўрсатган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 14 та илмий-амалий анжуманларда эълон қилинган бўлиб, жумладан 8 халқаро миқёсдаги ва 2 та республика конгресс ва конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 11 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва

предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган маълумотларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган мақолалар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби **“Нотурғун атеросклеротик пилакча ва унинг биомаркерларининг клиник-прогностик аҳамияти бўйича илмий тадқиқотлар шарҳи”**да атеросклероз ҳақида замонавий тасавурлар, ЮИК мавжуд беморларда каротид атеросклерозни ўрганиш аҳамияти, нотурғун АСП тушунчаси, атеросклероз мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланишида турли маркерларнинг клиник-прогностик аҳамияти, каротид атеросклерозни ультратовуш баҳолашнинг ўрни таҳлил қилинган, ММП ва уларнинг ингибиторларига, шунингдек цинк ва унинг ММП фаоллашишидаги ролига алоҳида эътибор ажратиб нотурғун атеросклеротик пилакча биомаркерлари шарҳи батафсил келтирилган, ЮҚТТ касалликлари патогенезида, томирлар ремоделлашувида ММП ва унинг ингибиторлари роли ҳамда уларнинг атеросклероздаги прогностик аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи боби **“Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган усуллар”**да клиник материалнинг умумий тавсифи келтирилган. Илмий иш Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги тиббиёт бош бошқармасининг 1-сонли Марказий клиник шифохонаси (118 бемор) ва Тошкент тиббиёт академияси (30 бемор) нинг ҳамкорликдаги илмий-текширув ишлари доирасида амалга оширилди. 345 нафар бемор текширилиб, улардан истисно қилиш мезонларини ҳисобга олган ҳолда чуқурроқ ўрганиш учун 168 нафар киши танлаб олинди. Танланмага кирган кишилар 45-89 ёшда бўлишди, ўртача  $63,40 \pm 0,82$  ёш. Улардан 122 нафари (72,6%) эркаклар, ўртача  $63,67 \pm 1,79$  ёш ва 46 нафар (27,4%) аёллар, ўртача  $62,65 \pm 1,10$  ёш. Асосий нозологик шакллар ташхиси стационарда умумқабул қилинган мезонлар асосида қўйилди. Назорат гуруҳини саломатлигига шикоятлари бўлмаган юрак-қон томир касалликларининг объектив кўринишларисиз 20 (11,9%) амалда соғлом (ўртача ёши  $59,0 \pm 2,48$  бўлган) кишилар ташкил этди. Текшириладиган гуруҳлар ечиладиган вазифалардан келиб чиқиб шаклланди.

Тадқиқотдан чиқариб юбориш мезонлари қуйидагилар бўлди: ўткир миокард инфаркти, кардиомиопатиялар, ўткир миокардит, перикардит, чап қоринча отиш фракцияси 45% дан кам беморлар, бош мия қон айланишининг ўткир бузилиши, ҳавфли ўсмалар, бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, жигар циррози, ўткир инфекцион касалликлар, пневмофиброз ва ўпканинг сурункали оғир обструктив касалликлари.

Бобда ишда қўлланилган тадқиқот материал ва усуллари таърифланган. Беморларнинг умумклиник текширувида шикоятларни ўрганиш, анамнез маълумотлари, антропометрик маълумотлар (ёш, жинс, бўй, тана вазни индекси (ТВИ)) ва кардиоваскуляр ҳавф омилларини баҳолаш кирди. Ҳар бир

беморда анъанавий ҳавф омиллари (артериал гипертония, қандли диабет (ҚД2)нинг мавжудлиги, гиперлипидемия) таҳлил қилинди. 1-жадвалда тадқиқотда қўлланилган усуллар келтирилган.

### 1-жадвал

#### Қўлланилган тадқиқот усуллари

№	Усуллар	Ускуналар
1.	Умумий қон таҳлили	Sysmex КХ-21N (Япония)
2.	Биохимик қон таҳлили: -умумий холестерин (УХС), -юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини (ЮЗЛ ХС), -паст зичликдаги липопротеидлар холестерини (ПЗЛ ХС), -триглицеридлар (ТГ) атерогенлик индекси (АИ), атерогенлик коэффиценти (АК)	Mindray BS-200 биохимик автомат анализатор (Хитой) Реактивлар - Human (Германия)
3.	Зардобдаги цинк (Zn) миқдорини аниқлаш	Mindray BS-200 биохимик автомат анализатор (Хитой) Реактивлар - «Zinc-Vital» (Россия)
4.	Индуктив-боғланган аргонли плазма билан оптико-эмиссион спектрометрия: -сочдаги цинк миқдори -АСПдаги цинк миқдори	Optima-2100DV оптико-эмиссион спектрометрии (PerkinElmer, АҚШ), MWS-3T намуналарни микротўлқинли парчалаш ускунаси (Berghof, Германия) Реактивлар – 3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ва 2% HNO <sub>3</sub>
5.	Иммунофермент таҳлили (ИФТ): -матрикс металлопротеиназаси-9 (ММП-9) -металлопротеиназанинг тўқима ингибитори - 1 (ТИМП-1) -ММП-9/ТИМП-1 индексини аниқлаш	Plate Reader планшетли спектрофотометр (Hospitex Diagnostics, Италия) Реактивлар - Bender-Medsystems GmbH, (Австрия)
6.	Электрокардиография 12 тармоқда	«АТ101» аппарат-программа комплекси («Shiller», Швейцария)
7.	Допплерэхокардиографик текширув (ASE 2015)	HD 3 Philips (Голландия) ва Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
8.	Брахиоцефал артерияларнинг калла суягидан ташқари бўлимларининг рангли дуплекс сканерлаш (БЦА РДС) [Кунцевич Г.И. и соавт. 2000, Pignoli P. и соавт., 1986]	HD 3 Philips (Голландия) ва Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
9.	АСП биоптатларининг гистологик текшируви	ишлов берилгач, 5-6 мкм кесилган АСП намуналари гематоксилин ва эозин билан ван Гизон усулида буялган.
10.	Материални статистик ва математик ишлов бериш усуллари	«Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (АҚШ) дастури, математик моделлаштириш (Игнатъев Н.А., 2014)

Изоҳ: Шу ва бошқа жадвалларда УХС – умумий холестерин, ЮЗЛ ХС – юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини, ПЗЛ ХС – паст зичликдаги липопротеидлар холестерини, ТГ – триглицеридлар, ММП-9-матрикс металлопротеиназаси-9, ТИМП-1-металлопротеиназанинг тўқима ингибитори -1, АСП-атеросклеротик пиллакча.

Учинчи боб “**Шахсий тадқиқот натижалари**”да доплер-эхокардиография, брахиоцефал артерияларнинг экстракраниал бўлимларини рангли дуплекс сканерлаш маълумотлари берилган. Беморлар зардобдаги липид профили кўрсаткичларини ўрганиш натижалари, цинкнинг турли биоматериаллардаги миқдори, ММП-9 ва ТИМП-1 концентрацияларини уларнинг референт қийматлари билан солиштириб баҳолаш келтирилган.

Каротид стенозига эга юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда цинкни бир вақтнинг ўзида соч, каротид АСП биоптатада ва зардобдаги миқдорини ўрганиш натижалари берилган. Қандли диабетни ҳисобга олган ҳолда цинкни турли биосубстратлардаги миқдори тақдим этилган.

Беморлар турли биосубстратларидаги цинк миқдорларининг корреляцион боғлиқликларини ўрганиш натижалари берилган. ММП-9 ва ТИМП-1ни беморлар турли биосубстратларидаги цинк миқдори билан боғлиқликлари батафсил таҳлил қилинган. Уйқу артериялари стенози даражаси билан ишончли корреляцион боғлиқликка эга кўрсаткичлар, шунингдек, кўп сонли регрессион таҳлил натижаларига кўра, ММП-9 миқдорига таъсир қилувчи омиллар берилган.

Микроскопик текширувда уйқу артериялари АСПларидаги асосий структур қисмлар ва жараёнлар ўрганилган ҳамда симптомли ва симптомсиз пациентлар АСПларининг гистологик ўзига хосликлари солиштирилган. Шунингдек, симптомли ва симптомсиз яққол каротид атеросклероз мавжуд беморлар гуруҳида турли биосубстратларидаги цинк миқдори ва қон зардобдаги ММП-9, ТИМП-1 концентрациясини ўрганиш натижалари берилган.

Гистологик таҳлил натижаларига кўра, турғун ва нотурғун АСПга эга пациентларда ММП-9, ТИМП-1 экспрессияси ва цинк миқдори ўрганилган. Кўп сонли регрессион таҳлил натижаларига кўра, нотурғун АСПга таъсир қилувчи омиллар берилган (боғланган ўзгарувчи сифатида нотурғун АСП).

Бобда бошқа омиллар таъсири остида боғланган кўрсаткични ўзгаришини аниқлашнинг у ёки бу вазифаларига классик кўп сонли регрессион таҳлил усулларини қўллаш жиддий қийинчиликлар туғдиришини аниқ кўрсатувчи мисоллар келтирилган ва баъзан у бошқа статистик ишлов бериш усулларидан олинган маълумотларга зид келади.

Бундай ҳолларда регрессия коэффицентларига мазмунли маъно беришга уринишлар нотўғри. Олинган натижалар фақат классик кўп факторли модель натижаларига асосланган боғлиқ ўзгарувчининг ўзгаришига омил ҳиссасини ҳисоблаш усуллари жуда зиддиятли деган фикрни тасдиқлайди. Математик усулнинг ноўрин қўлланилиши натижасида рухсатсиз қонуниятларидан келиб чиқадиган асоссиз ва ишончсиз хулосалар олинади ва танқидга ҳам учрайди.

Эхокардиография (ЭхоКГ) текшируви маълумотларига кўра, 126 (85%) нафар беморларда чап қоринча гипертрофияси, 5 (3%) нафарда қоринчалараро тўсиқ гипертрофияси аниқланган. 64 (43%) пациентларда клапанлар зичлашган. Чап қоринча диастолик дисфункцияси 47% ҳолларда учраган. Қоринчалараро тўсиқ ва чап қоринча орқа девори қисқариши бузилиши, тегишлича, 5% ва 36% ҳолларда аниқланди. Умумий қисқарувчанлик пасайиши 27 нафар (18%) беморларда аниқланди.

Брахиоцефал артерияларнинг экстракраниал бўлимларини рангли дуплекс сканерлаш натижаларига кўра, нотурғун АСПли беморларда нотекис юзали АСПлар (86,4%) устунлик қилди, текис юзали 13,6% ҳолларда бўлди. Ундан ташқари нотурғун, бошқача айтганда, АСП юқори эмбологенлиги пилакча юзаси яраланганлигига асосланган (33,2%).

Липид спектри кўрсаткичлари миқдорини баҳолаш дислипидемияларни ташхислаш ва даволаш бўйича Европа кардиологлар жамияти тавсияномаларида тақдим этилган референс қийматларга асосланиб ўтказилди, яъни УХС $\leq$ 5,7 ммоль/л, ТГ $\leq$ 1,71ммоль/л, ЮЗЛ ХС $\geq$ 0,9 ммоль/л, ПЗЛ ХС $\leq$ 1,4 ммоль/л.

УХС (80%), ЮЗЛ ХС (69%) миқдорлари кўп беморларда нормал қийматлар чегарасида бўлди. Шунингдек, бу кўрсаткичлар ўртача миқдори нормал қийматларга эга бўлди. ПЗЛ ХС деярли барча беморларда юқори бўлди (99%). 1%гина пациентлар оптимал миқдордаги ПЗЛ ХСга эга бўлди. ТГ миқдорининг шартли нормал ва юқори қийматли кишилар сони муҳим фарқ қилмади (55% ва 45%, тегишлича,  $p>0,05$ ), лекин умуман ТГ ларнинг ўртача миқдори беморлар гуруҳида баланд бўлди – 1,97 ммоль/л (2-жадвал)

## 2-жадвал

### Беморлар зардобида липид профили кўрсаткичларининг тавсифи

Кўрсаткичлар (n=148)	Минимум, Максимум, Медиана	Квартиллар 25 75	М, m, σ	Шартли нормал миқдор (абс.сон, %)	Ошган миқдор* (абс.сон, %)
УХС, ммоль/л (норма $\leq$ 5,7)	2,9 8,4 4,8	4,4 5,5	5,06 0,09 1,15	n=118 (80%)	n=30 (20%) p<0,05
ТГ, ммоль/л (норма $\leq$ 1,71)	0,54 6,92 1,64	1,36 2,48	1,97 0,09 1,10	n=81 (55%)	n=67 (45%) p>0,05
ЮЗЛ ХС, ммоль/л (норма $\geq$ 0,9)	0,59 1,63 0,94	0,87 1,03	0,97 0,02 0,18	n=102 (69%)	n=46 (31%) p<0,05
ПЗЛ ХС, ммоль/л (норма $\leq$ 1,4)	1,29 6,1 3,4	3,02 4,01	3,56 0,07 0,87	n=2 (1%)	n=146 (99%) p<0,05

Изох: \* - ЮЗЛ ХС учун – камайган миқдор.

Зардобдаги ММП-9, ТИМП-1, соч ва АСПдаги Zn концентрацияси бўйича натижалар таҳлили бу кўрсаткичларнинг назорат гуруҳидаги миқдорига қараб ўтказилди. Зардобдаги Zn учун нормал қийматлар реактивлар йўриқномасида келтирилган 7-23 мкмоль/л ораликда ҳисобланди. Ушбу микроэлемент назорат гуруҳи зардобидида 18,3 $\pm$ 1,99 мкмоль/л, сочида 301,74 $\pm$ 38,14 мкг/г, уйқу артерияси нормал томирларида 148,55 $\pm$ 25,66 мкг/г ни ташкил қилди. Шунингдек, назорат гуруҳида ММП-9 концентрацияси 197,42 $\pm$ 9,16 нг/мл, ТИМП-1 миқдори 1192,51 $\pm$ 80,45 нг/мл, ММП-9/ТИМП-1 эса 0,17 $\pm$ 0,01 ни ташкил қилди. Юқорида санаб ўтилган

кўрсаткичларнинг каротид атеросклерозли беморлар биологик намуналаридаги миқдорининг тавсифи 3-жадвалда тақдим этилган.

### 3-жадвал

#### Беморлар биосубстратидаги кўрсаткичлар тавсифи

Кўрсаткичлар	Минимум, Максимум, Медиана	Квартил- лар 25 75	М, m, σ	Шартли нормал миқдор* (абс.сон, %)	Ошган миқдор**(абс. сон, %)
<b>ММП-9, нг/мл</b> (шартли норма <=197,42)	28,10 1241,20 219,00	188,99 368,60	328,71 19,98 243,07	n=44 (30%)	n=104 (70%) p<0,05
<b>ТИМП-1, нг/мл</b> (шартли норма <=1192,51)	774,80 3677,30 1405,80	1014,21 1979,91	1642,06 63,72 775,25	n=55 (37%)	n=93 (63%) p<0,05
<b>ММП-9 /ТИМП-1</b> (шартли норма <=0,17)	0,01 0,56 0,19	0,11 0,23	0,20 0,008 0,10	n=70 (47%)	n=78 (53%) p>0,05
<b>Zn зардобда,</b> <b>мкмоль/л (норма</b> <b>7-23)</b>	2,40 39,20 14,85	9,70 17,35	14,28 0,62 7,55	n=103 (70%)	n=27 (18%) n=18 (12%)* p<0,05
<b>Zn сочда мкг/г</b> (шартли норма >=301,74)	0,76 594,45 202,41	150,86 253,72	210,08 8,44 102,71	n=21 (14%)	n=127 (86%) p<0,05
<b>Zn АСПда, мкг/г</b> (шартли норма >=148,55)	15,40 399,46 60,95	26,07 91,63	81,72 15,73 86,17	n=4 (13%)	n=26 (87%) p<0,05

Изох: \* - назорат гуруҳи маълумотларига асосан, \*\* - цинк (Zn) учун – камайган миқдор, \*\*\* - зардобдаги Zn ошган.

Олинган натижаларга кўра, зардобдаги ММП-9 70% текширилган каротид атеросклерозли беморларда ошди, 30%ида эса шартли нормал бўлди. ММП-9нинг ўртача миқдори гуруҳда баланд бўлди – 328,71 нг/мл.

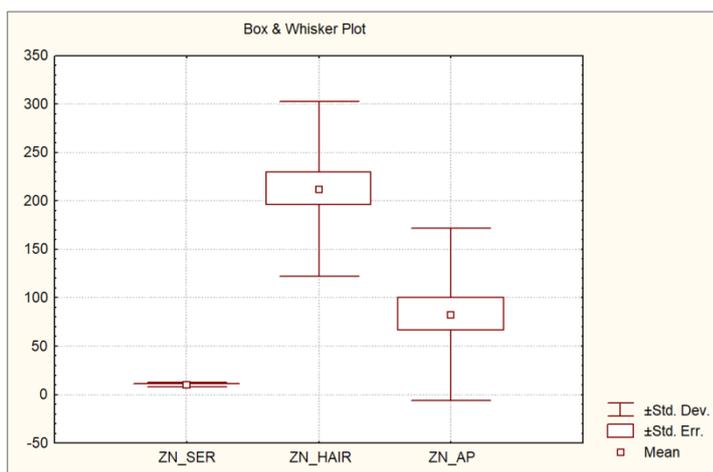
Зардобдаги ТИМП-1 миқдори 63% беморларда ошди, 37%ида эса шартли нормал бўлди. Лекин умуман гуруҳда ТИМП-1 ўртача миқдори юқори бўлди – 1642,06 нг/мл.

ММП-9/ТИМП-1 нисбати нормал ва баланд кўрсаткичлар орасида статистик фарқ қилмади. Бироқ гуруҳда ўртача миқдор баланд бўлди - 0,2.

Zn нинг сочдаги ва АСПдаги миқдори келсак, улар беморларнинг сезиларли сонидан пасайди. Шунингдек, сочдаги (210,08 мкг/г) ва АСПдаги (81,72 мкг/г) Zn нинг беморлар гуруҳида ўртача миқдори камроқ бўлди.

Зардобдаги Zn миқдори таалуқли натижалар бошқа кўрсаткичлардан фарқли равишда бўлди. Яъни, кўпгина каротид атеросклерозли беморларда (70%ида) зардобдаги Zn миқдори референт чегараларда бўлди. Қолган беморларда (18%ида) камайган, 12%ида эса зардобдаги Zn хатто кўпайган бўлди.

ЮИК мавжуд каротид атеросклерозли беморларда бир вақтнинг ўзида зардобдаги, сочдаги ва каротид АСП биоптатидаги цинк миқдорини ўрганиш натижалари 1-расмда тақдим қилинган.



**1-расм. Беморларда цинкнинг биосубстратлар (зардоб, соч ва атеросклеротик пиллакча)даги миқдори**

Цинкнинг энг юқори концентрацияси АСПдаги ( $81,72 \pm 15,73$  мкг/г) ва зардобдаги ( $10,35 \pm 0,39$  мкг/г) миқдорига нисбатан сочда ( $208,41 \pm 16,21$  мкг/г) аниқланди. Цинк миқдори зардобга нисбатан АСП да кўпроқ бўлди. Бизнинг натижалар шуни кўрсатдики, ёш ўтган сари зардобдаги ва АСПдаги цинк миқдори камаяди.

Қандли диабет патогенезида цинк катта рол ўйнагани учун турли биосубстратлардаги цинк миқдорининг қандли диабет билан корреляцион боғлиқлигини ўрганилди. Қандли диабет мавжудлигига кўра беморлар 2 гуруҳга бўлинди. ҚД2 йўқ ва ҚД2 бор беморлар гуруҳлари ёш, жинс, артериал гипертония, семизлик, зўриқиш стенокардияси, анамнезида миокард инфаркти ва инсульт учрашига кўра мос келди. Бироқ ҚД2 беморлар гуруҳида (75%) ҚД2 йўқ беморлар гуруҳига (35,6) нисбатан дислипидемия частотаси юқори бўлди. Шунингдек, ҚД2 гуруҳида ТВИ ва УУА ИМКҚ юқорирок эди ( $p < 0,05$ ). Иккала гуруҳ орасида зардобдаги цинк миқдори статистик аҳамиятли фарқ қилмади, лекин ҚД2 бўлган беморларда сочдаги ва АСПдаги цинк миқдори биринчи гуруҳга нисбатан камроқ бўлди (4-жадвал).

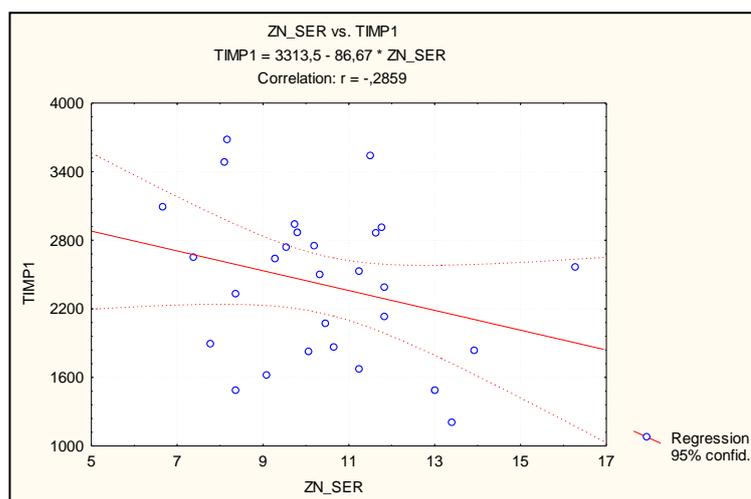
**4-жадвал**

**2-турдаги қандли диабет борлигига боғлиқ ҳолда турли биосубстратлардаги цинк миқдори**

Биологик субстрат	ҚД <sub>2</sub> йўқ беморлар	ҚД <sub>2</sub> бор беморлар
Зардобда, мкмоль/л	$14,9 \pm 0,81$	$13,3 \pm 0,96$
Сочда, мкг/г	$216,2 \pm 11,7$	$164,5 \pm 17,9^*$
АСПда, мкг/г	$102,5 \pm 10,5$	$63 \pm 13,04^*$

Изоҳ: \*-  $p < 0,05$

УУА ИМКҚ ва зардобдаги цинк орасида тескари корреляция аниқланди ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Зардобдаги ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорининг биосубстратлардаги цинк миқдори билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаганда, ТИМП-1 миқдорининг зардобдаги цинк миқдори билан заиф корреляцияси топилди ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Қолган кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик статистик аҳамиятга эга бўлмади (2-расм).



**2-расм. ТИМП-1 миқдорининг зардобдаги Zn миқдори билан ўзаро боғлиқлиги**

Демак, УУА ИМКҚ катталашган сари зардобдаги цинк миқдори камаяди. Зардобдаги ТИМП-1 миқдори кўпайиши билан зардобдаги цинк миқдори камаяди.

**Атеросклеротик пилакчалар биоптати гистологик таҳлили натижалари.**

Ўрганилган уйқу артериялари АСП биопсия намуналарида турли даражадаги оғирликдаги атеросклеротик жароҳатлар аниқланганлиги сабабли, уларни энг асоратланган соҳасига кўра таснифланди. Гистологик текширувга кўра, кўпчиликда (25 пациентлар, 83%) АСП нотурғун деб таснифланди (шулардан 89%, яъни 22 АСП VI типга, қолганлари эса V, VII ва VIII турларга тегишли эди), шу билан бирга 30 беморнинг фақат 5 тасида (17%) турғун АСП аниқланди (улар IV, V, VII ва VIII турларга киритилди). КЭЭ жарроҳлик амалиётига йўналтирилган беморлар бош мияда қон айланишининг ўткир бузилиши (БМҚАЎБ) ёки транзитор ишемик атака (ТИА) анамнезида бор/йўқлигига кўра 2 гуруҳга бўлинди: Симптомсиз (n=12) ва симптомли (n=18) (5-жадвал).

**5-жадвал**

**Симптомли ва симптомсиз беморлар гуруҳларида клиник ва гистологик ўзига хосликлар**

АСП турлари	Симптомсиз	Симптомли	Ҳаммаси
Турғун АСП, n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (17)
Нотурғун АСП, n (%)	9 (30)	16 (53)	25 (83)
Ҳаммаси, n (%)	12 (40)	18 (60)	30 (100)

Изоҳ: n – беморлар сони, % - беморлар фоизи

Демак, гемодинамик аҳамиятли стеноз мавжуд (ўртача  $72,67 \pm 5,18\%$ ) симптомсиз 10% пациентларда атеросклеротик пилакчалари турғун, 30% атрофида нотурғун АСП учради. Симптомли (УАСД ўртача қиймати  $76,94 \pm 3,30\%$ ) беморларнинг 7%и турғун ва 53%и нотурғун АСПга эга эди. Шунингдек, иккала гуруҳда ҳам (симптомсиз беморларнинг 75%ида, симптомли беморлар 89%ида) тез-тез нотурғун АСП учраши аниқланди. Бу

клиник белгиларсиз беморлар гуруҳида ҳам БМҚАЎБ/ТИА ривожланиш хавфи юкорилигидан далолат беради.

Микроскопик текширувда АСПда турли частота билан ўзига хос таркибий қисмлар аниқланди (6-жадвал).

**6-жадвал**

**Уйқу артериялари атеросклеротик пилакча даги асосий таркибий қисмлар ва жараёнлар**

Таркибий қисмлар ва жараёнлар	Учраш частотаси, n (%)
Фиброз майдони	30 (100)
Липофаглар	26 (87)
Атероматоз ўчоқлари	25 (83)
Янги ҳосил бўлган томирлар	24 (80)
Кальциноз ўчоқлари	24 (80)
Лимфоцитлар	17 (57)
Қон қуйилиш ўчоқлари	8 (27)
Некроз ва шиш ўчоқлари	7 (23)
Атероматоз ўчоқлари соҳасида қопламанинг юқалашиши	4 (13)
Қопламанинг яраланиши	6 (20)
Пилакча қопламасида тромблар	6 (20)

Кўпроқ АСП нинг узок муддат давомида мавжудлигининг белгилари бўлган компонентлар топилди. Булардан, барча (100%) АСПларда фиброз майдони, 87% пилакчаларда липофаглар, 83%ида атероматоз ўчоқлари, 80%ида янги ҳосил бўлган томирлар, яна шунчасида кальциноз ўчоқлари мавжуд. 57% пилакчалар лимфоцитлар билан инфильтрация бўлган. АСПда содир бўладиган ўткир жараёнларни акс эттирувчи белгилар камроқ учради. 27% АСПларда қон кетиш ўчоқлари, 23%ида шиш ва некроз ўчоқлари, 17%ида атероматоз ўчоқлари соҳасида қопламанинг юқалашиши топилган, 20% пилакчалар яраланишлар ва қоплама устидаги тромблар билан асоратланган.

Симптомли ва симптомсиз беморлар АСПларининг гистологик ўзига хосликлари солиштирилганда, фиброз ва кальциноз майдонларидан атероматоз ўчоқларининг устунлиги симптомли кечувчи беморларда симптомсиз беморлар гуруҳига нисбатан 1,6 баробар тез-тез учраши аниқланди. Симптомли пациентларда атероматоз ўчоқлари соҳасида қопламанинг юқалашиши 2 баробар кўпроқ, АСП қопламасининг яраланиши 1,3 баробар кўпроқ, пилакчалар қопламаси устидаги тромблар 3,5 баробар тез-тез аниқланиши кузатилди (7-жадвал).

**7-жадвал**

**Симптомсиз ва симптомли беморларда структур компонентлар ва жараёнлар аниқланиш частотаси**

Структур компонентлар ва жараёнлар	Симптомсиз, n (%)	Симптомли, n (%)
Пилакча майдонининг 50%дан кўпини эгалловчи атероматоз ўчоқлари	7 (58)	17 (94)
Атероматоз ўчоқлари соҳасида қопламанинг юқалашиши	1 (8)	3 (17)
Қопламанинг яраланиши	2 (17)	4 (22)
Пилакча қопламасида тромблар	1 (8)	5 (28)

Демак, симптомли пациентлар уйқу артериялари АСПда тез-тез нотурғун АСПдан далолат берувчи белгилар аниқланади. Бу бош мия қон айланиши ишемик бузилишини кечирган беморларда симптомсиз кечувчи пациентларга қараганда атеросклерознинг оғирроқ морфологик белгилари бўлишини исботлайди.

Симптомли ва симптомсиз беморлар гуруҳи солиштирилганда, ёш, жинс, липидлар миқдори, артериал гипертония, юрак ишемик касаллиги, анамнезида миокард инфаркти ва ҚД2 учрашига кўра мос келди. Лекин симптомли беморларда ( $7,18 \pm 0,68$  ммоль/л) симптомсиз беморларга ( $5,70 \pm 0,28$  ммоль/л) қараганда, қондаги глюкоза миқдори 1,3 баробар юқорироқ бўлди ( $p=0,05$ ). Шунингдек, қон зардобдаги ва уйқу артериялари АСП биопсия намуналаридаги цинк миқдори ва қон зардобдаги ТИМП-1 даражасига кўра ишончли фарқлар аниқланди.

Яъни, симптомли беморларда ( $14,59 \pm 0,56$  мкмоль/л) симптомсиз шахсларга нисбатан ( $17,68 \pm 1,03$  мкмоль/л) қон зардобдаги цинк миқдори 1,2 баробар пастроқ бўлди ( $p=0,014$ ). АСПлардаги цинк миқдори ҳам симптомли беморлар гуруҳида ( $51,76 \pm 8,64$  мкг/г) симптомсиз беморларга ( $126,66 \pm 33,95$  мкг/г) нисбатан 2,4 баробар камроқ бўлди ( $p=0,041$ ). Сочдаги Zn миқдори эса, симптомсиз беморлар гуруҳида  $183,78 \pm 17,03$  мкг/г ва симптомли беморларда  $224,84 \pm 24,12$  мкг/г ни ташкил қилди, бу фарқ статистик аҳамиятга эга эмас ( $p=0,18$ ) (8-жадвал).

#### 8-жадвал

#### Яққол каротид атеросклероз мавжуд симптомсиз ва симптомли беморлар гуруҳларида турли биосубстратлардаги цинк миқдори

Биологик субстрат	Симптомсиз беморлар гуруҳи	Симптомли беморлар гуруҳи
Зардобда, мкмоль/л	$17,68 \pm 1,03$	$14,59 \pm 0,56^*$
Сочда, мкг/г	$183,78 \pm 17,03$	$224,84 \pm 24,12$
АСПда, мкг/г	$126,66 \pm 33,95$	$51,76 \pm 8,64^*$

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$ .

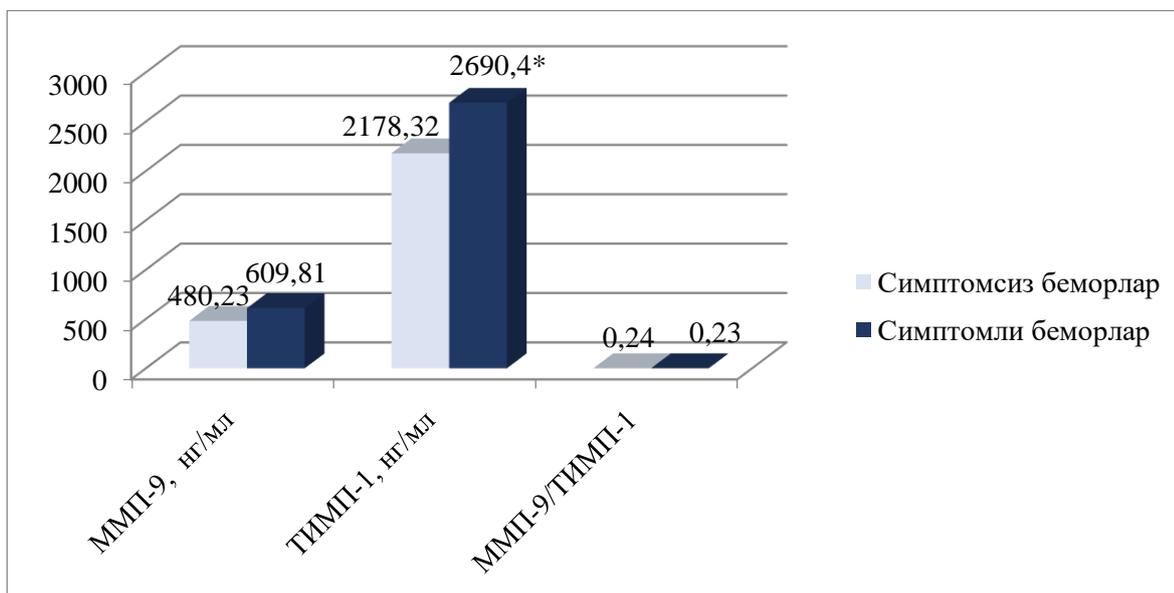
Анамнезида БМҚАЎБ ёки ТИА бўлган каротид атеросклерозли беморлар қон зардоби ва АСПларида цинк миқдори симптомсиз пациентларга кўра камроқ. Бу каротид атеросклерози асоратлари патогенезида биологик намуналардаги цинк миқдори муҳим роль ўйнашини тасдиқлайди.

Ушбу гуруҳларни қон зардобдаги ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 индекси миқдорига кўра солиштирилганда, зардобдаги ТИМП-1 концентрацияси симптомли пациентлардан иборат иккинчи гуруҳда ( $2690,40 \pm 166,01$  нг/мл) биринчи гуруҳга ( $2178,32 \pm 166,73$  нг/мл) кўра 1,2 баробар баланд бўлди ( $p=0,038$ ) (3-расм).

Шундай қилиб, инсульт/ТИА ўтказган беморларда қон зардобдаги ТИМП-1 миқдори симптомсиз беморларга нисбатан баландроқ.

Корреляцион таҳлил қилинганда, симптомсиз пациентлар гуруҳида қон зардобдаги глюкоза ва сочдаги цинк миқдорлари орасида сезиларли тесқари боғлиқлик аниқланди ( $r=-0,65$ ;  $p < 0,01$ ). Шунингдек, қон зардобдаги ва

сочдаги цинк миқдорлари орасида заиф тескари корреляция топилди ( $r=-0,39$ ;  $p<0,1$ ). Қон зардобдаги ММП-9 миқдорининг қондаги цинк концентрацияси билан юқори мусбат боғлиқлиги ( $r=0,78$ ;  $p<0,0001$ ) ва сочдаги цинк миқдори билан сезиларли тескари корреляция кузатилди ( $r=-0,66$ ;  $p<0,01$ ).



Изоҳ: \* -  $p<0,05$ .

### 3-расм. Яққол каротид атеросклероз мавжуд симптомсиз ва симптомли беморлар гуруҳларида қон зардобдаги ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1 индекси миқдори

Демак, қондаги глюкоза миқдори ошган сари сочдаги цинк миқдори камаяди. Қон зардобдаги ММП-9 миқдори ошган сари зардобда цинк миқдори ошиб, сочда камаяди.

Ўтказилган гистологик таҳлил натижаларига кўра, беморлар турғун ва нотурғун АСП борлигига кўра гуруҳларга бўлинди. Солиштириш турғун АСПли 43 бемордан иборат 1-гуруҳ ва 30 нафар нотурғун АСПли жарроҳлик амалиётини ўтказган 2-гуруҳ ўртасида амалга оширилди.

НАСП ва турғун АСП (ТАСП) гуруҳлари орасида биосубстратлардаги цинк миқдори статистик аҳамиятли фарқ қилмади, лекин НАСП бўлган беморларда сочдаги ва АСПдаги цинк миқдори назорат гуруҳига нисбатан пастроқ бўлди (9-жадвал).

### 9-жадвал

#### Текширилувчи гуруҳларда зардобдаги, сочдаги ва атеросклеротик пиллакчадаги цинк миқдори

Биологик субстрат	назорат гуруҳи	турғун АСПли беморлар гуруҳи	нотурғун АСПли беморлар гуруҳи
Зардобда, мкмоль/л	18,34±1,99	15,89±1,18	15,83±0,59
Сочда, мкг/г	301,74±38,14	219,48±16,55	208,41±16,21*
АСПда, мкг/г	148,55±25,66	-	81,72±15,73*

Изоҳ: \*-  $p<0,05$ .

Зардобдаги ММП-9 ва ТИМП-1 миқдори НАСП гуруҳида ТАСП гуруҳига нисбатан 1,4 баробар юқори бўлди. ММП-9/ТИМП-1 индекси ТАСП ва НАСП гуруҳлари орасида статистик муҳим фарқ сезилмади (10-жадвал).

10-жадвал

**Атеросклеротик пилакчанинг нотурғунлигига кўра ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 индекси миқдорлари (M±m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи	1-гуруҳ	2-гуруҳ
ММП-9, нг/мл	197,42±9,16	391,97±39,80	557,98±54,87*
ТИМП-1, нг/мл	1192,51±80,45	1836,14±124,11	2485,57±126,81*
ММП-9 /ТИМП-1	0,18±0,01	0,22±0,02	0,24±0,02

Изоҳ: \*- p<0,05.

Демак, гистологик таҳлил орқали тасдиқланган уйқу артериясининг нотурғун АСПси мавжуд беморларда ММП-9, ТИМП-1 ва уларнинг нисбати зардобда ошади, сочда ва АСПларда цинк миқдори камаяди, бу АСПнинг нотурғунлигидан далолат беради.

Боғлиқ ўзгарувчи (dependent variable) – АСПнинг нотурғунлиги омили (AP\_IN) ва боғлиқ бўлмаган ўзгарувчи (independent variables) - ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, зардоб ва сочдаги цинк, УАСД, АСП тури бўлган КСРТ ўтказилди. Аҳамиятсиз омиллар олиб ташлангач, модель қуйидаги кўринишга эга бўлди (11-жадвал):

11-жадвал

**Боғлиқ ўзгарувчи атеросклеротик пилакчанинг нотурғунлиги омили бўлган кўп сонли регрессион таҳлил**

Regression Summary for Dependent Variable: AP_IN R= ,58797227 RI= ,34571139 Adjusted RI= ,33668672 F(2,145)=38,307 p<,00000 Std.Error of estimate: ,32853						
	β	St. Err.of β	B	St. Err.of B	t(145)	p-level
Intercept			-0,36316	0,070626	-5,14196	8,66E-07
ТИМП1	0,397633	0,08356	0,000207	4,35E-05	4,758657	4,67E-06
УАСД	0,256991	0,08356	0,00435	0,001414	3,075531	0,002512

Изоҳ: БЕТА устунчасида стандартлаштирилган регрессия коэффиценти берилган, В устунчасида эса, стандартлашмаган коэффицентлар.

Демак, ўтказилган текширув натижалари юрак-қон томир асоратлари ривожланиш ҳавфи юқори бўлган беморларни ажратиш олишга ёрдам бериши мумкин.

Диссертациянинг тўртинчи боби “ММП ва унинг ингибиторлари фаоллигини ҳисобга олган ҳолда нотурғун атеросклеротик пилакча ахборот моделини ишлаб чиқиш” билан боғлиқ саволларга бағишланган. Ахборот моделини яратишдан мақсад яширин қонуниятлар шаклидаги маълумотлар базасидан нотурғун АСП ҳақидаги янги билимларни ажратиш олишдан иборат бўлди. Ўтказилган тадқиқот маълумотлари математик таҳлилининг барча босқичлари батафсил ёритилган:

1. Тушириб қолдирилган (ўлчанмаган қийматлар) маълумотларни ҳисобга олган ҳолда қидирув таҳлили.

Таҳлил учун БЦА РДС усули билан ташхис қилинган каротид атеросклерозга эга беморлар текширув маълумотлари қўлланилди. 148 та беморлардан УАСД>50% бўлган 73 бемор танлаб олинди. Бу беморлар 2 гуруҳга ажратилди: ( $K_1$ ), ( $K_2$ ).  $K_1$  гуруҳга (ўрганилаётган танланма объектлари синфлари) (45 нафар бемор (62%) ТАСПли),  $K_2$  (28 нафар бемор (38%) НАСПли). Ахборот моделини ишлаб чиқиш учун 9 та текширув усулларининг кўрсаткичлари қўлланилди. Ҳар бир бемор долзарб ҳолатини 83 та кўрсаткичлар (белгилар) билан таърифланди, улардан 73 таси миқдорий, 10 таси номинал ўлчов шкаласида ўлчанди.

2. Ахборот белгиларининг тўпламини уларнинг синфларга ажратиш жараёнига ҳиссасини баҳолаш асосида шакллантириш.

Иккита ҳар хил ёндашиш натижалари солиштирилди: ўртачалаштирилган миқдорий кўрсаткичлар қўллашга асосланган анъанавий статистик усуллар ва интеллектуал таҳлил усуллари.

$K_1$ ,  $K_2$  синфлари бўйича миқдорий белгиларнинг статистик тавсифи 12-жадвалда келтирилган.

3. Шовқинли объектларни ўчириш орқали ўрганиладиган танланмани шакллантириш.

Ишда иккита умуман ҳар хил ёндашиш натижалари солиштирилди: ўртачалаштирилган миқдорий кўрсаткичлар қўллашга асосланган анъанавий статистик усуллар ва интеллектуал таҳлил усуллари. Бунда қарор қабул қилиш учун шифокор анъанавий статистик усуллар билан танлаш имкони йўқ бир неча информатив кўрсаткичлар қийматларига эга бўлиши етарлиликка таянилди.

## 12-жадвал

### Синфлар бўйича миқдорий белгиларнинг статистик тавсифи

Белгилар, ўлчов бирликлари	K1 (ТАСП)	K2 (НАСП)
ёш, йиллар	67,9±1,5	62,8±1,2
эркаклар/аёллар, n (%)	30/15 (67/33)	25/3 (89/11)*
бўй, м	1,68±0,01	1,70±0,01
оғирлик, кг	78,31±1,89	78,36±2,4
тана вазни индекси, шарт.бир. (кг/м <sup>2</sup> ) (ТВИ)	27,7±0,59	27,2±0,79
юрак қисқариш сони, ур/мин (ЮҚС)	73,91±1,88	76,18±1,87
систолик артериал босим, мм.сим.уст. (САБ)	130,78±3,09	132,5±2,45
диастолик артериал босим, мм.сим.уст. (ДАБ)	80,89±1,65	83,57±1,17
артериал гипертония, n (%) (АГ)	42 (93,3)	26 (92,9)
гиперлипидемия, n (%) (ГЛ)	22 (48,9)	15 (53,6)
семизлик, n (%)	19 (42,2)	7 (25)
қандли диабет, n (%) (ҚД)	14 (31,1)	14 (50)
зўриқиш стенокардияси: n (%) (ЗС)		
II ФС	32 (71,1)	23 (82,1)
III ФС	4 (8,9)	3 (10,7)
анамнезда миокард инфаркти, n (%) (МИ)	6 (13,3)	4 (14,3)
ўтказилган инсулт, n (%) (ИС)	10 (22,2)	16 (57,1)*
периферик атеросклероз, n (%)	1 (2,2)	4 (14,3)
мусбат оилавий анамнез, n (%)	1 (2,2)	5 (17,9)*
чекиш, n (%)	3 (6,7)	7 (25)*
бета-адреноблокаторларни қўллаш, n (%)	32 (71,1)	10 (35,7)*
статинларни қўллаш, n (%)	14 (31,1)	22 (78,6)*
максимал УУА ИМКК, мм	0,99±0,04	1,2±0,05*
максимал уйку артериясининг стенози даражаси, %	44,2±3,6	75,4±2,9*

чап томондаги атеросклеротик пилакча тури	2,86±0,21	3,32±0,31
ўнг томондаги атеросклеротик пилакча тури	3,35±0,26	3,6±0,28
аорта диаметри, см	3,3±0,08	3,17±0,05
охирги диастолик ўлчам, см (ОДЎ)	5,22±0,09	4,56±0,08*
охирги диастолик ҳажм, мл (ОДХ)	132,08±5,19	99,21±3,8*
чап бўлмача диаметри, см (ЧБ)	3,4±0,07	3,12±0,04*
охирги систолик ўлчам, см (ОСЎ)	3,7±0,09	2,94±0,07*
охирги систолик ҳажм, мл (ОСХ)	60,03±3,49	35,04±2,03*
қоринчалараро тўсиқ қалинлиги, см (ҚТ)	1,18±0,03	1,34±0,06*
чап қоринча отиш фракцияси, % (ОФ)	54,18±1,3	64,07±0,9*
уриш ҳажми, мл (УХ)	72,03±2,76	61,5±2,62*
чап қоринча орқа девори қалинлиги, см (ЧҚОД)	1,19±0,03	1,27±0,02*
ўнг қоринча девори қалинлиги, см (ЎҚ)	2,99±0,08	2,72±0,02*
қоринчалараро тўсиқ гипертрофияси, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
чап қоринча диастолик дисфункцияси, n (%)	12 (26,7)	25 (89,3)*
атриовентрикуляр блокада, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
Гис тутами чап оёқчаси блокадаси, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
қондаги қанд, ммоль/л	5,69±0,24	6,68±0,46
умумий холестерин, ммоль/л	5,2±0,16	4,6±0,18
триглицеридлар, ммоль/л	1,8±0,12	2,2±0,29
юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини, ммоль/л	0,94±0,02	1,04±0,05
паст зичликдаги липопротеидлар холестерини, ммоль/л	3,7±0,12	3,2±0,15
атерогенлик индекси≤3,0 (ХС ЛНП/ХС ЛВП)	3,98±0,12	3,24±0,16
атерогенлик коэффициенти≤ 3,5 ((ОХС-ЛВП)/ЛВП)	4,59±0,14	3,48±0,15
матрикс металлопротеиназаси-9, нг/мл	200,9±8,5	539,03±57,1
матрикс металлопротеиназанинг тўқима ингибитори-1, нг/мл	1180,98±47,98	2410,2±123,8
ММП-9/ ТИМП-1	0,18±0,009	0,24±0,03
зардобдаги цинк, мкмоль/л	13,7±1,4	15,9±0,62
сочдаги цинк, мкг/г	220,5±17,07	212,5±17,01
пилакчадаги цинк, мкг/г	-	82,8±16,8

Изоҳ: \* - p<0,05.

Ўрганиладиган танланма объектларини таърифлашда миқдорий ва номинал ўлчов шкалаларида ўлчанган турли хил белгилар қийматлари қўлланилди. Номинал белгилар (лингвистик ўзгарувчилар) қийматларининг ҳисоблаш миқдорига бутун сонлар – градациялар қўйилди.

Объектларни таниш сифатини ошириш ва уларнинг у ёки бу синфга тегишлилигига нисбатан қарор қабул қилиш жараёнини тушунтириш учун маълумотларга олдиндан ишлов бериш ўтказилди. Олдиндан ишлов бериш белгиларнинг оғирлиги қийматларини ҳисоблашни; ҳал қилувчи қоида таҳлилий кўриниши (формуласи)ни аниқлашни ўз ичига олди. Ҳар бир алоҳида белгилар ёки улар комбинацияларининг қарор қабул қилишжараёнига ҳиссаси қийматларини ҳисоблаш учун қуйидаги формула қўлланди

$$\lambda_p = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{u_p} z_{pj}^i (z_{pj}^i - 1)}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (|K_i| - 1)} - \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{u_p} z_{pj}^i z_{pj}^{3-i}}{\sum_{i=1}^2 |K_i| |K_{3-i}|},$$

бунда  $z_{pj}^1, z_{pj}^2$  - тегишлича  $K_1$  ва  $K_2$  синфларининг  $j$  -нчи градация  $p$ - белгининг қийматлар миқдори,  $u_p$   $p$ - белгининг градация сони. Объектларни таърифлашда миқдорий белгилар қийматлари номинал ўлчов шкаласида олдиндан акс этирилган, деб ҳисобланади (Игнатъев Н.А., 2005).

Ўрганиладиган танланма шаклланиш жараёнида 83 белгидан мусбат ҳисса қийматли 51 белги танлаб олинди, улардан АСПнинг нотурғунлиги ҳақида қарор қабул қилишга аҳамиятли таъсир қилувчи 31 белги (ЮИК мавжуд каротид атеросклерозли беморларда НАСП ривожланишининг энг муҳим ҳавф омиллари) ажратилди.

31 та ажратилган белгилар тўплами қийматлар (вазни) “ёйилганлиги” ни ва синфлар орасида ҳар бир белги бўйича оралиқлар чегарасини ҳисоблаш учун асос бўлиб хизмат қилди (13-жадвал).

НАСП баҳолашга қўлланган ёндашув беморлар текширувидан олинган кенг маълумотларни умумлаштириш ва тартиблаштиришга кўмак берди. Белгилар қийматларининг ҳиссалар, оғирликлар ва интерваллар чегаралари каби бундай кўрсаткичлар қийматлари ҳозирги вақтда маълум усулларни қўллаб умуман қилиш мумкин бўлмаган янги ахборот билимини олиш имконини берди.

4. Ҳар бир объект учун белгиларнинг индивидуал ахборот тўпламларини танлаб олиш.

Маълумотлар таҳлили усулларида бири сифатида турли хилдаги белгилар орасида омиллар синтези (комбинирланган белгилар) қўлланилди (Игнатъев Н.А.,2005; Колесникова С.И., 2009). Синтез мақсади ҳар бир алоҳида белгилардан кўра, синфларга бўлинишига ҳиссаси ҳақида қарор қабул қилиш учун энг аҳамиятли комбинацияларни танлаб олиш ҳисобланди (4-расм).

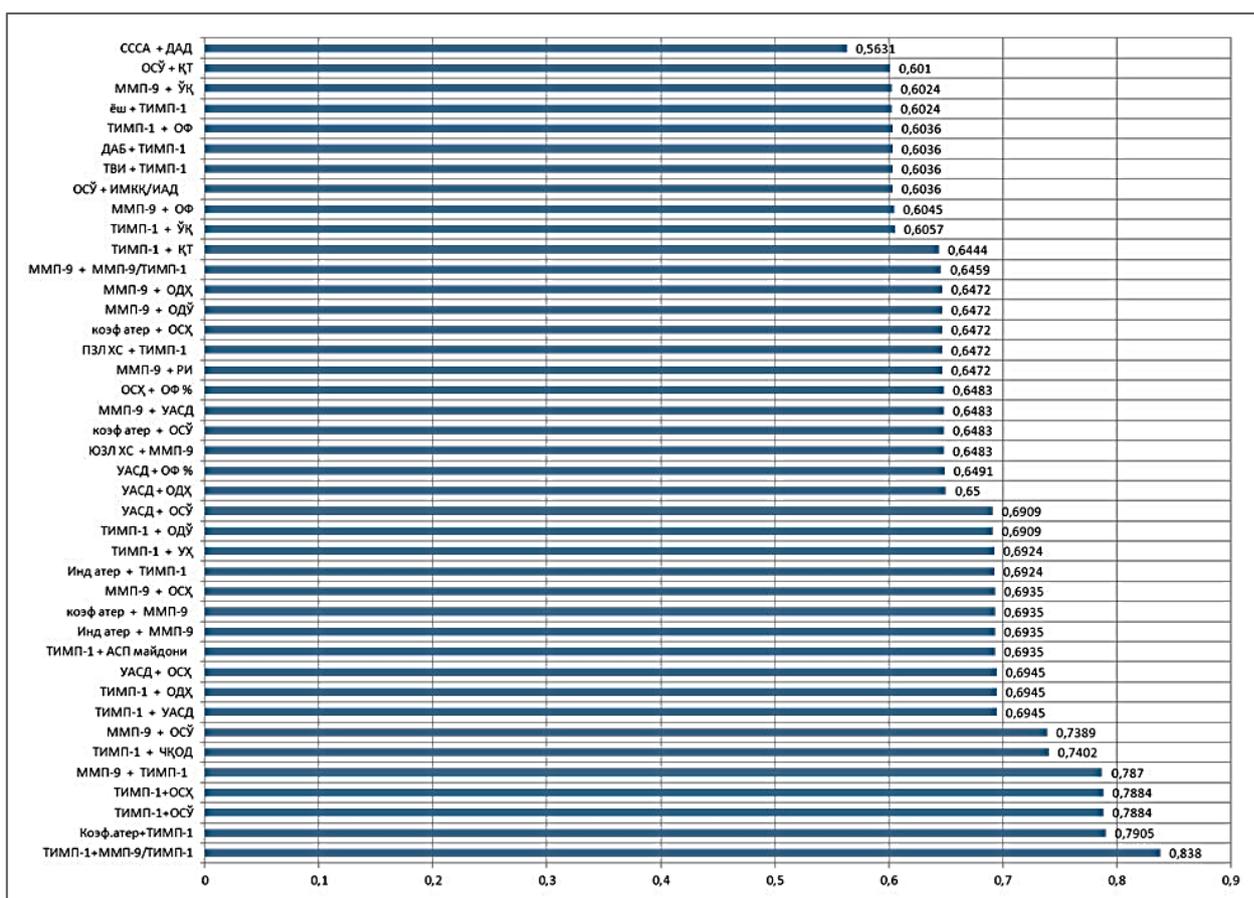
### 13-жадвал

#### Синфлар орасида оралиқлар чегараси ва белгиларнинг қийматлари (оғирлик) ёйилганлиги

Белгилар номи	Синфлар орасидаги чегара	Минимал қиймат	Максимал қиймат	Белгининг оғирлиги
Ёш, йиллар	62.000	46.000	88.000	0.284
АСП майдони, мм <sup>2</sup>	187	142	285	0.264
Оғирлик, кг	72.000	57.000	114.000	0.251
ТВИ, ш.б. (кг/м <sup>2</sup> )	25.181	19.818	39.063	0.254
ЮКС, ур/мин	73.000	52.000	128.000	0.265
САБ, мм.сим.уст.	125.000	90.000	220.000	0.259
ДАБ, мм.сим.уст	80.000	60.000	120.000	0.238
Зардобдаги глюкоза, ммоль/л	5.300	3.700	14.900	0.303
УХС, ммоль/л	4.500	3.100	8.100	0.370
ТГ, ммоль/л	1.720	0.540	6.920	0.254
ЮЗЛ ХС, ммоль/л	0.990	0.590	1.630	0.313
ПЗЛ ХС, ммоль/л	3.250	1.290	6.100	0.303
Атерогенлик индекси, ш.б.	3.400	1.000	5.700	0.356
ИМКҚ/ИАД, у.е.	0.11	0.08	0.17	0.441
ММП-9, нг/мл	274.960	28.100	1241.200	0.678
ТИМП-1, нг/мл	1602.878	775.549	3677.224	0.717
ММП-9/ТИМП-1, ш.б.	0.222	0.011	0.561	0.268
Зардобдаги цинк, мкмоль/л	11.200	2.400	39.200	0.311
Сочдаги цинк, мкг/г	214.568	29.736	482.453	0.251
АСПдаги цинк, мкг/г	207.5	15.399	399.464	0.247

УАСД, %	55.000	0.000	100.000	0.611
Аорта диаметри, см	3.000	2.600	5.200	0.270
ОДЎ, см	4.500	3.100	6.490	0.292
ОДХ, мл	120.000	38.000	215.240	0.471
ЧБ, см	3.000	2.600	4.630	0.259
ОСЎ, см	3.100	2.000	5.350	0.643
ОСХ, мл	42.000	13.000	138.310	0.578
ҚТ, см	1.190	0.800	2.600	0.407
ОФ, %	60.000	36.000	75.000	0.356
УХ, мл	64.000	25.000	124.300	0.296
ЧҚОД, см	1.280	0.900	1.810	0.413
ЎБ, см	2.700	1.960	3.820	0.259

13-жадвал ва 4-расмга кўра солиштирма таҳлил шуни кўрсатадики, белгиларнинг индивидуал ҳисаси ТИМП-1 - 0.678, ММП-9 - 0.717, уларнинг комбинацияси эса 0.838 қийматни беради, бу яширин қонунийлик туридаги маълумотлардан “ажратиб олиш” маҳоратида (янги билимлар) акс этувчи интеллектуал таҳлилнинг қанчалик аҳамиятли эканлигини тасдиқлайди.



4-расм. Белгилар комбинациясидан ҳисаси бўйича тартиблштирилган тўпламлар

Шунингдек, белгилар комбинацияси бошқа муаллифлар томонидан объектлар таснифи (синфларга бўлиниш) вазифасидан ташқарида статистик усуллар ёрдамида текширув олиб борилган. Статистик усуллар ёрдамида олинган натижалар 14-жадвалда келтирилган.

**Статистик усуллар билан белгиларнинг жуфт комбинацияси таҳлили  
натижалари**

Кўрсаткичлар ёки улар комбинациялари	Оғирлик (белгининг ҳиссаси)	Кўрсаткичлар комбинациясини статистик усулларда аниқлаган текширувлар	Кузатувлар сони (n)
ММП-9+ТИМП-1	0.7870	Полонская Я.В. ва б. 2011	82
ТИМП-1+УАСД	0.6945	Romero J.R. ва б.2008	1006
ММП-9+УАСД	0.6483	Romero J.R. ва б.2008	1006
Ёш+ТИМП-1	0.6024	GaubatzJ.W. ва б.2010	1678
ЮЗЛ ХС +ММП-9	0.6483	GaubatzJ.W. ва б. 2010	1678
ТВИ+ТИМП-1	0.6036	GaubatzJ.W. ва б. 2010 HanssonJ. ва б. 2009	1678 891
ДАБ+ТИМП-1	0.6036	Hansson J. ва б.2009	891
ЮЗЛ ХС +ММП-9	0.6483	Hansson J. ва б. 2009	891
ТИМП-1+ОФ	0.6036	Hansson J. ва б. 2009	891
ММП-9+ОДЎ	0.6472	Sundström ва б.2004	699
ТИМП-1+ОСЎ	0.7884	Sundström ва б.2004	1069
ТИМП-1+ОДЎ	0.6909	Sundström ва б.2004	1069

5. Аниқланаётган белгилар тўпламини сонли ўқда чизиксиз акс эттириш ва ҳал қилувчи қоидани шакллантириш.

Кўп кўрсаткичли бўшлиқда ташхис қўйиш мураккаблигини ҳисобга олган ҳолда, нотурғун атеросклеротик пилакча математик моделини шакллантиришда инструментария сифатида умумлаштирилган баҳолар синтези технологиясини қўллаш тавсия этилган. Умумлаштирилган баҳолар – бу турли белгилар орасида иккита гуруҳ ( $K_1$  ва  $K_2$  синфлар) объектлари ўртасидаги муносабатни сонли ўқда акс эттириш учун қўлланиладиган агрегирланган (комбинирланган) кўрсаткичлар (Игнатъев Н.А.,2005).

АСПни прогнозлаш вазифасини ечишда  $K_1$  ва  $K_2$  синф вакиллари танланмада 31 белги (симптом, синдром)дан иборат аниқланаётган тўпلام бўйича объектларнинг умумлаштирилган баҳолари чизиксиз проекция шаклидаги мантикий қонуниятлар излаш усули қўлланилди. Энг чидамли қонуниятга 5 та бошланғич кўрсаткичлар кирди: бемор вазни, ТИМП-1, ММП-9, ОФ, УАСД. Чегара қийматли ҳал қилувчи қоидага асосан (Игнатъев Н.А., 2014) нотурғун атеросклеротик пилакча индекси (АПБИ) қиймати ҳисобланди.

АПБИ=0.2\*(0.99623\*(y3-0.02887)-0.0061\*(УАСД-55.0))+ 0.8\*(9.1088603533E-03)\* (y3\* УАСД+ 1.41804) - 0.0125, бунда:

y1=0.3\*(-0.00059\*(ММП-9-274.96)-0.0003\*(ТИМП-1-1602.878)) + 0.7\*(-2.6440737712E-07)\*(ММП-9 \* ТИМП-1 -428481.41184);

y2=0.2\*(1.00483\*(y1+0.01192)-0.0091\*(ОФ%-60.0))+ 0.8\*(1.5979164850E-02)\*(y1\* ОФ % + 0.77465);

y3=0.6\*(0.00448\*(вазн-72.0)+ 1.06\*(y2+ 0.00913)) + 0.4\*(1.0333362905E-02)\*(вазн\* y2+ 0.72105).

Агар АПБИ>0, бемор турғун АСП синфига таалуқли, АПБИ<0 – нотурғун АСП синфига киради. Ҳал қилувчи қоида учун чегара қиймат (ИгнатъевН.А.,

$$P = \frac{\min K1 + \max K2}{2}$$

2014) формула бўйича ҳисобланди, бунда  $\min K1, \max K2$  тегишлича,  $K_1$  синфидан умумлаштирилган баҳонинг минимал қиймати ва максимал  $K_2$  дан (ИгнатъевН.А., 2003).

Ушбу ёндашувнинг ўхшаши йўқ ва ўзлаштириш учун қулай, ҳавфсиз, қўллашда етарлича содда ҳисобланади. У атеросклероз профилактикасининг бош вазифасини, яъни атеросклерознинг юрак-қон томир асоратлари юқори ҳавфига эга кишиларни “ўтказиб юбормаслик”ни бажаришга имкон беради. Ишлаб чиқилган атеросклеротик жараён ташхиси моделини текшириш маълумотлари эксперт ахборотига кўра 92% ҳолларда беморлар ташхиси билан тўғри келишини кўрсатди.

Диссертациянинг бешинчи бобида шахсий тадқиқот натижаларининг муҳокамаси келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Юрак ишемик касаллиги ва каротид атеросклерози бўлган кўпчилик беморларда (70%) қон зардобдаги цинк миқдори меъёр доирасида сақланади, бироқ соч ва атеросклеротик пилакчаларда 87% ҳолларда пасайган. Қондаги ва пилакчалардаги цинк даражаси ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланган ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ). Ёш ўтган сари қондаги ( $r=-0,40$ ,  $p=0,03$ ) ва атеросклеротик пилакчалардаги цинк миқдори камаяди ( $r=-0,45$ ,  $p=0,01$ ).

2. Каротид атеросклероз 2-тур қандли диабет билан бирга кечаётган беморларда атеросклеротик пилакчалардаги цинк миқдори қандли диабет йўқ гуруҳга нисбатан 58%га, сочдагиси эса 45%га камайган ( $p<0,05$ ). Қондаги глюкоза даражаси ва сочдаги цинк миқдори ўртасида тесқари боғлиқлик кузатилган ( $r=-0,65$ ,  $p=0,008$ ), бу эса сурункали гипергликемиянинг тўқимадаги цинк етишмовчилигига таъсирини кўрсатади.

3. Умумий уйқу артерияларининг интима-медиа комплекси қалинлашиши билан қондаги цинк миқдори ишончли равишда камаяди ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,05$ ). Зардобдаги ТИМП-1 даражаси қондаги цинк миқдори билан тесқари боғланган ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ). Бундан фарқли равишда, ММП-9 ва қондаги цинк даражаси ўртасида тўғри корреляция мавжуд ( $r=0,78$ ,  $p<0,0001$ ); шу билан бирга, ММП-9 ўсишида сочдаги цинк даражаси пасаяди ( $r=-0,66$ ,  $p=0,006$ ), бу эса Znнинг каротид атеросклерози бўлган беморларда, айниқса симптомсиз ҳолатларда, ММП/ТИМП мувозанатидаги регулятор ролини тасдиқлайди.

4. АСП биоптатларининг морфологик текшируви шуни кўрсатдики, симптомсиз гуруҳда уйқу артерияларидаги гемодинамик аҳамиятли стеноз ҳолатларида турғун пилакчалар 10%, нотурғунлари эса 30% ҳолларда учраган; симптомли гуруҳда турғун пилакчалар 7%, нотурғунлари 53% ҳолларда аниқланган. Симптомларсиз беморлар гуруҳида нотурғун пилакчаларнинг 75% ҳолда учраши, клиник белгилари бўлмаса ҳам, нотурғун АСП бўлиш эҳтимолининг юқори эканлигини кўрсатади.

5. Ишемик ҳолатларни (БМҚАЎБ/ТИА) бошдан кечирган беморлардаги пиллакчалар морфометриясида нотурғунликнинг яққол белгилари аниқланган: неоваскуляризациянинг ортиши (89% ҳолларда,  $p < 0,05$ ), фиброз қопламанинг юпқалашиши (17%,  $p < 0,05$ ), липид ядросининг катталашиши (94%,  $p < 0,01$ ), бу эса морфологик нотурғунлик билан қон томир асоратлари хавфи ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик борлигини тасдиқлайди.

6. Симптомли беморларда қон зардобидаги ва АСП биоптатларидаги цинк миқдори симптомсиз беморларга нисбатан ишончли даражада паст бўлиб, мос равишда 17% ва 59% га камайган ( $p < 0,05$ ). Бу Zn етишмовчилигига АСП нотурғунлигининг биомаркери сифатида қараш имконини беради.

7. Гистологик жиҳатдан тасдиқланган нотурғун АСП мавжуд беморлар қон зардобида ММП-9 даражаси 2,8 баробарга, ТИМП-1 эса 2 баробарга ошган, ММП-9/ТИМП-1 коэффиценти 1,3 баробарга ортган ( $p < 0,01$ ), сочдаги Zn миқдори 31%га, АСП биоптатларида 45%га камайган ( $p < 0,01$ ).

8. АСП нотурғунлигини баҳолаш учун 5 та асосий кўрсаткичларни: тана вазни, ММП-9 миқдори, ТИМП-1 даражаси, чап қоринча отиш фракцияси, каротид стеноз даражасини ўз ичига олган мантиқий модель ишлаб чиқилди. Нотурғунлик индексини ҳисоблаш билан ечим қоидаси олинди; моделнинг ташхис қўйишдаги аниқлиги 0,92, сезгирлиги – 92%, махсуслиги – 85% бўлиб, бу унинг клиник амалиётда АСП нотурғунлигини башорат қилишда самарали эканлигини тасдиқлайди.

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

---

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА**

**РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ  
ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ С УЧЕТОМ ЦИНКА И ЦИНК-  
ЗАВИСИМЫХ ЭНДОПЕПТИДАЗ**

**14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика  
14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №В2018.2.DSc/Tib314.**

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

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

**Научные консультанты:**

**Арипов Абдумалик Нигматович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Розыходжаева Гульнора Ахмедовна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Усманова Дурдона Джурабаевна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Холимбетов Гуломжон Султанбаевич**  
доктор медицинских наук

**Алиева Раъно Бурхановна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**Ш.А. Бабажанова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации.** Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой как для всего мира, так и для нашей страны. Атеросклеротический процесс длительное время протекает скрытно, пока не приведет к своим клиническим проявлениям в виде ишемической болезни сердца (ИБС), хронической цереброваскулярной недостаточности и их осложнений как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, внезапная смерть. В Узбекистане также в структуре смертности лидируют сердечно-сосудистые заболевания, в основном ИБС. По данным Государственного комитета Республики Узбекистан из общего количества зафиксированных случаев смертности за период с января по декабрь 2023 года, 61,1% обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы<sup>1</sup>.

По информации Всемирной организации здравоохранения, ежегодное число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в мире составляет около 17,9 миллиона человек. В 2021 году от ИБС в общей сложности умерли 9,1 миллионов человек<sup>2</sup>. Существует мнение, что матриксные металлопротеиназы (ММП-9), его ингибиторы (ТИМП-1) и их соотношение являются существенными маркерами для характеристики стабильности атеросклеротической бляшки (АСБ), что связано с влиянием этих показателей на структуру экстрацеллюлярного матрикса, на коллагеновые волокна фиброзной покрышки АСБ<sup>3</sup>. ММП представляют собой группу цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в разрушении и ремоделировании внеклеточного матрикса соединительной ткани. В их каталитическом центре присутствуют ионы цинка ( $Zn^{2+}$ ), обеспечивающие ферментативную активность. Цинк, как микроэлемент, выполняет ключевую роль в функционировании множества биологических систем за счёт участия в составе цинк-связывающих белков. Активация ММП происходит путём переноса ионов  $Zn^{2+}$  от металлотионеинов к молекуле металлопротеиназы. Ряд исследований выявил связь между снижением уровня цинка в биологических средах организма и развитием таких патологий, как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия, ИБС и атеросклероз<sup>4</sup>. При этом, несмотря на наличие данных о снижении концентрации Zn в различных биосредах — включая сыворотку крови, эритроциты и волосы — уровень цинка в волосах, АСБ сонных артерий и сыворотке крови у пациентов с ИБС одновременно до сих пор комплексно не исследовался.

---

<sup>1</sup> Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. Демографическая ситуация в Республике Узбекистан за январь-декабрь 2023 года. [https://stat.uz/img/demografiya-press-reliz-26\\_01\\_2024-rus.pdf](https://stat.uz/img/demografiya-press-reliz-26_01_2024-rus.pdf)

<sup>2</sup> WHO. Available Online at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed August 7, 2024)

<sup>3</sup> Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Цымбал С.Ю. и др. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови// Кардиология. - 2012. - № 5. - С. 37-41.

<sup>4</sup> Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases// J. Atheroscler. Thromb. – 2021. – vol. 28. – pp. 1109-1122. doi: 10.5551/jat.RV17057.

В нашей стране успешно проводится ряд работ по развитию медицинской отрасли, адаптации ее к требованиям мировых стандартов, снижению и предупреждению распространения хронических заболеваний различной степени тяжести среди населения. В этой связи поставлены такие задачи, как «...организовать медицинские кластеры в регионах республики в целях дальнейшего приближения оказываемых медицинских услуг к населению и повышения их удобства. Сформировать современную систему управления, обеспечивающую внедрение наиболее образцовых практик управления и контроля качества медицинских услуг на основе мировых стандартов...»<sup>5</sup>. Реализация этих задач позволит вывести уровень современных медицинских услуг на новый уровень изучение диагностических и прогностических биомаркеров нестабильности атеросклеротических бляшек и использовать их в качестве мониторинга терапии при атеросклерозе, а также улучшить использование передовых технологий при оказании качественных медицинских услуг, тем самым снизить показатели инвалидизации и смертности от осложнений заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлениями Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021г. за №ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и Указами Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018г. за №ПП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и от 28 января 2022г. за №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы».

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Исследование проведено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Изучение клинического течения каротидного атеросклероза при ишемической болезни сердца является предметом интенсивных научных изысканий в ряде авторитетных мировых центров и высших образовательных учреждений мира, таких как, St George's University of London, Clinical Sciences Building, Leicester Royal Infirmary (Великобритания), Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main (Германия), University of Heidelberg (Германия), Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Centre (Германия), Institute of Community Medicine and Institute of Clinical Medicine, University of Tromsø (Норвегия), Cardiology Institute, Catholic University (Италия), Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова (Российская Федерация).

Мировые научные исследования по сосуществованию каротидного атеросклероза и атеросклероза коронарных артерий показали следующие результаты: подтверждено, что каротидный атеросклероз даже в своей

---

<sup>5</sup> Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года № УФ-60

доклинической стадии и необструктивных АСБ связан с ИБС и повышенным риском сердечно-сосудистых событий (St George's University of London, Великобритания; Johann Wolfgang Goethe University Frankfurt am Main, Германия); Установлено, что пациенты с одновременным поражением сонных и коронарных артерий относятся к категории особого сердечно-сосудистого риска, однако до настоящего времени отсутствует общепринятая стратегия их клинического ведения (например, по данным University of Heidelberg, Германия). Показано, что проведение каротидной эндартерэктомии у данной группы сопряжено с повышенной вероятностью развития инфаркта миокарда в периоперационный период, тогда как коронарное шунтирование повышает риск возникновения неврологических осложнений (Clinical Sciences Building, Leicester Royal Infirmary, Великобритания); определено, что в общей численности взрослого населения распространенность стеноза сонной артерии составляет примерно 4% (Institute of Community Medicine and Institute of Clinical Medicine, University of Tromsø, Норвегия), у больных ИБС она может достигать 30%-70% (Cardiology Institute, Catholic University, Италия); Выявлено, что среди пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, примерно у 20% диагностируется стеноз не менее чем одной внутренней сонной артерии (ВСА) с выраженностью сужения свыше 50%. При этом тяжёлые формы стеноза сонных артерий (СССА) с уменьшением просвета более чем на 70% встречаются в 2–12% случаев (Clinic for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Centre, Германия).

В настоящее время исследования по выявлению маркеров уязвимости АСБ как предвестников риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) проводятся по ряду приоритетных направлений: создание комплекса новых биохимических и молекулярно-генетических маркеров; идентификация и характеристика этих биомаркеров; разработка соответствующих тест-систем и методов оценки; совершенствование методов диагностики нестабильной АСБ; определение при этом роли ММП-9 и ТИМП-1, а также предупреждение нежелательных последствий нестабильных АСБ.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время для выявления нестабильности атеросклеротических бляшек в каротидных артериях применяется широкий арсенал лабораторных и инструментальных диагностических методик. Тем не менее, лабораторные тесты обладают ограниченной информативностью, поскольку не позволяют достоверно диагностировать нестабильные бляшки на ранних этапах их формирования и точно определить их анатомическую локализацию. Инструментальные методы визуализации, включая ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), направлены на идентификацию морфологических признаков нестабильности. К ним относятся истончение фиброзной капсулы, гетерогенность структуры бляшки, наличие эрозий, язвенных дефектов, внутрибляшечных кровоизлияний, кальцинатов, липидного ядра, а также признаков клеточной

активности. Выявление этих характеристик позволяет осуществлять раннюю диагностику нестабильных бляшек и точно определять их локализацию.

Анализ научных трудов таких исследователей, как Токлуева Л.Р., Балахонова Т.В., Страденъ Е.Ю., Шария М.А., Лукьянов М.М., Радюхина Н.В. показали, что данные методы не дают точной информации о риске разрыва бляшки, несмотря на то, что большинство острых сосудистых катастроф связано с тромбозом артерий, вызванным разрывом атеросклеротической бляшки. В связи с этим, поиск новых методов прогнозирования осложнений атеросклерозных бляшек, которые могут быть использованы в клинической практике, остаётся актуальной задачей. Одним из наиболее перспективных направлений является исследование состояния атеросклеротических бляшек сонных артерий с целью прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно результатам зарубежных учёных (Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др.) атеросклеротическая бляшка является динамичным образованием, которое развивается со временем. Анализ воспалительных и деструктивных процессов, сопровождающих различные стадии формирования атеросклеротических поражений в коронарных артериях, а также исследование морфологических типов нестабильных бляшек у пациентов с коронарным атеросклерозом, выявили характерные биохимические изменения. В частности, при признаках нестабильности бляшек отмечается увеличение концентрации ММП-9, наряду с одновременным снижением уровня её тканевого ингибитора — ТИМП-1.

По данным Потеряева О.Н., Турна А.А. ММП являются частью семейства цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз, которые играют ключевую роль в разрушении компонентов соединительной ткани. На сегодняшний день идентифицировано 28 различных изоформ матриксных металлопротеиназ, обозначаемых от ММП-1 до ММП-28, каждый из которых имеет специфическую функцию в процессе деградации различных структурных молекул матрикса.

Около 10% всего протеома человека потенциально способны связывать ионы цинка в физиологических условиях. Цинк входит в состав большого числа белков, участвующих в регуляции транскрипции, синтезе нуклеиновых кислот и белков. Этот микроэлемент выполняет важнейшие функции в управлении экспрессией генов в процессе клеточной пролиферации и дифференцировки, а также оказывает влияние на чувствительность клеток к гормонам и факторам роста. Дефицит Zn в рационе питания активно изучен и может привести к недостаточности роста, нейропатии, диарее, дерматиту, артериальной гипотонии и гипертермии. Hosseini R., Ferns G.A., Mirshekar M.A., Jalali M. продемонстрировали, что добавки с цинком могут снижать окислительное повреждение. Антиатеросклеротическое действие цинка отмечалось исследователями: Kwon Y-J., Lee H.S., Park G., Yang J., Kim H-M., Lee J-W., и в эпидемиологических исследованиях выявлена обратная ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако механизм его действия пока полностью не изучен.

**Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с основными научными направлениями Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников в рамках темы «Разработка методов профилактики, диагностики и лечения внутренних заболеваний».

**Целью исследования** является разработка диагностических и прогностических подходов в оценке нестабильности атеросклеротической бляшки с учетом уровня цинка и активности цинк-зависимых эндопептидаз у больных ИБС с атеросклеротическими поражениями сонных артерий.

**Задачи исследования:**

изучение клинико-anamnestических, лабораторных особенностей пациентов, страдающих ИБС в сочетании с каротидным атеросклерозом;

определение уровня цинка в различных биосубстратах (в волосах, сыворотке крови, биоптатах атеросклеротических бляшек, полученных при каротидной эндартерэктомии);

изучение зависимости уровня цинка в различных биосубстратах с уровнем цинк-зависимых эндопептидаз ММП-9 и ТИМП-1 у больных с каротидным атеросклерозом;

изучение морфометрических характеристик бляшек по данным гистологического анализа биоптатов атеросклеротических бляшек сонных артерий;

изучение корреляционных зависимостей морфометрических характеристик гистологического анализа биоптатов нестабильных атеросклеротических бляшек с уровнем цинка, цинк-зависимых эндопептидаз;

разработка информационной модели нестабильности атеросклеротической бляшки с учетом активности цинк-зависимых эндопептидаз (ММП-9 и ТИМП-1).

**Объектом исследования** были выбраны 148 пациентов, у которых с использованием цветового дуплексного сканирования магистральных артерий головы были диагностированы атеросклеротические бляшки в сонных артериях.

**Предметом исследования** послужили образцы венозной крови и сыворотки, использованные для количественного анализа уровней ММП-9, ТИМП-1, цинка, а также показателей липидного профиля; атеросклеротическая бляшка, а также волосы для определения уровня цинка.

**Методы исследования.** В исследовании были использованы общеклинические, функциональные и лабораторные методы, включая биохимические анализы, иммуноферментный анализ, оптико-эмиссионную спектрометрию, гистологические исследования, а также статистические и математические методы анализа.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

выявлена прямая зависимость степени тяжести атеросклероза сонных артерий от содержания цинка в крови, волосах и атеросклеротических

бляшках; установлено, что снижение уровня цинка в биосубстратах может служить прогностическим маркером клинического течения заболевания;

выявлена обратная взаимосвязь между уровнем цинка и ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и каротидным атеросклерозом;

доказано повышение уровней ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке крови, а также снижение концентрации цинка в волосах и в АСБ у больных с нестабильными АСБ в сонных артериях;

анализ качественных и количественных признаков нестабильности АСБ показал их существенное влияние на диагностику нестабильности бляшек;

разработанная логическая модель нестабильности АСБ обоснована как инструмент для ранней диагностики нестабильности атеросклеротических бляшек в соответствии с выбранными методами исследования.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Разработка информационной модели нестабильности АСБ с учетом уровня цинка в различных биосубстратах пациентов и активности цинк-зависимых эндопептидаз (ММП-9 и ТИМП-1) дает возможность оценить нестабильность атеросклеротической бляшки. Применение индекса нестабильности атеросклеротической бляшки сосудов (ИНАСБ) способствует углублению понимания патогенетических механизмов формирования НАСБ и в целом, концепции НАСБ, что в конечном счете позволяет своевременно диагностировать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Разработанная логическая модель диагностики нестабильности атеросклеротической бляшки, использующая уточненную диагностику и ориентирует врача на оптимизацию лечебных мероприятий, на повышение достоверности результатов диагностики.

Разработанный диагностический алгоритм, основанный на оценке уровней ММП-9 и ТИМП-1, позволяет значительно повысить информативность и устойчивость прогностической оценки нестабильности АСБ у пациентов с каротидным атеросклерозом за счёт расчёта интегрального индекса нестабильности.

Применение математических подходов и алгоритмов автоматизированной диагностики способствует повышению точности и эффективности выявления патологического процесса, особенно на ранних стадиях формирования атеросклеротических изменений. Кроме того, анализ динамики биомаркеров во времени даёт возможность оценивать результативность проводимых лечебно-профилактических мероприятий и, при необходимости, своевременно вносить коррективы в стратегию ведения пациентов с клинически выраженным атеросклерозом.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается применением современных диагностических и терапевтических методик, соответствующих утверждённым клиническим стандартам; использованием актуальных цифровых технологий и математического моделирования для обработки полученных данных; соответствием результатов как теоретическим положениям, так и практическим наблюдениям; их внедрением в клиническую

практику, а также обсуждением на научных форумах республиканского и международного уровня.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость проведённого исследования заключается в уточнении патогенетических основ формирования нестабильности атеросклеротической бляшки у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий. Полученные результаты могут быть применены как в клинической практике лечебно-профилактических учреждений, так и в образовательной деятельности медицинских и медико-биологических вузов при подготовке профильных специалистов. Кроме того, представленные данные создают основу для дальнейших научных разработок, направленных на оценку риска сосудистых осложнений.

Практическая значимость работы состоит в том, что использование ультразвуковых критериев состояния атеросклеротических бляшек, определение концентраций матриксной металлопротеиназы-9 и её тканевого ингибитора в сыворотке крови, а также исследование содержания цинка в различных биологических средах у больных с каротидным атеросклерозом позволили сформировать методику объективной оценки нестабильности АСБ и прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и его осложнений. Разработан комплексный диагностический подход, основанный на применении интеллектуального моделирования, а предложенные алгоритмы и методы классификации нестабильных АСБ обеспечивают интеллектуальную поддержку принятия клинических решений при выборе индивидуализированной тактики лечения.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по разработке диагностических и прогностических подходов к оценке нестабильности атеросклеротической бляшки с учётом цинка и цинк-зависимых эндопептидаз:

*первая научная новизна:* установлена прямая зависимость степени тяжести атеросклероза сонных артерий от содержания цинка в крови, волосах и атеросклеротических бляшках. Доказано, что снижение его уровня в биосубстратах может служить прогностическим маркером клинического течения заболевания. Данные результаты внедрены в практику приказами Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии №14 от 27.01.2024 г. и Ташкентского городского консультативного-диагностического центра №25 от 07.02.2024 г. (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №09/27 от 26 ноября 2024 года). Социальная эффективность: исследование уровня цинка в различных биосубстратах позволило выявлять его дефицит на ранних стадиях и предупреждать осложнения атеросклероза. Экономическая эффективность: раннее выявление дефицита цинка способствовало снижению числа госпитализаций, связанных с осложнениями атеросклероза. Вывод: полученные данные обоснованно используются для индивидуализации лечебной тактики и коррекции микронутриентного статуса;

*вторая научная новизна:* установлена обратная взаимосвязь между уровнем цинка и уровнем ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и каротидным атеросклерозом. Результаты внедрены в практику (приказы №14 от 27.01.2024 г. и №25 от 07.02.2024 г., заключение НТС №09/27 от 26.11.2024). Социальная эффективность: изучение взаимосвязи маркеров нестабильности АСБ с цинком позволило обосновать, что профилактика дефицита микроэлемента может улучшить раннюю диагностику и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снизить риск осложнений. Экономическая эффективность: ранняя диагностика нестабильных АСБ и персонализированный подход позволили сократить затраты на лечение. Вывод: дало возможность комплексного подхода к диагностике и прогнозированию нестабильных АСБ.

*третья научная новизна:* у пациентов с нестабильными АСБ в сонных артериях доказано повышение уровней ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке крови, а также снижение уровня цинка в волосах и АСБ. Результаты внедрены в практику (приказы №14 от 27.01.2024 г. и №25 от 07.02.2024 г., заключение НТС №09/27 от 26.11.2024). Социальная эффективность: комплексная оценка состояния АСБ позволила осуществлять раннее выявление нестабильных бляшек, способных вызывать сосудистые осложнения, и повысила достоверность новых диагностических и прогностических подходов. Экономическая эффективность: ранняя диагностика нестабильных АСБ позволяет избежать высокочрезвычайных хирургических операций и интенсивной терапии. Вывод: содержание цинка в биологических образцах играет важную роль в патогенезе осложнений каротидного атеросклероза;

*четвёртая научная новизна:* анализ качественных и количественных показателей нестабильных АСБ подтвердил их существенное влияние на диагностику нестабильности. Результаты внедрены в практику (приказы №14 от 27.01.2024 г. и №25 от 07.02.2024 г., заключение НТС №09/27 от 26.11.2024). Социальная эффективность: выявление значимых диагностических показателей способствовало систематизации и обобщению данных, полученных при обследовании пациентов, и улучшению точности диагностики. Экономическая эффективность: учёт каждого показателя способствовал повышению эффективности диагностики. Вывод: в процессе формирования изучаемой выборки из 83 признаков отобрано 51 с положительной информативной ценностью, из которых 31 признак признан значимым для принятия диагностического решения о нестабильности АСБ.

*пятая научная новизна:* разработана логическая модель нестабильных АСБ, соответствующая выбранным методам обследования, обоснована её применимость для ранней диагностики нестабильности бляшек. Результаты внедрены в практику (приказы №14 от 27.01.2024 г. и №25 от 07.02.2024 г., заключение НТС №09/27 от 26.11.2024). Социальная эффективность: внедрение научных результатов позволило эффективно оценивать нестабильность АСБ, прогнозировать тяжёлое течение атеросклероза и его осложнений, своевременно выявлять пациентов с нестабильными бляшками,

разрабатывать подходы к профилактике и лечению. Экономическая эффективность: эффективная оценка нестабильности АСБ позволила снизить расходы на госпитализацию на сумму 126,7 млн сумов. Вывод: проверка модели диагностики атеросклеротического процесса показала, что в 92% случаев экспертная информация совпала с клиническим диагнозом пациента.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на 14 научно-практических мероприятиях, включая 8 международных и 2 республиканских конгресса и конференции, где прошли успешную апробацию.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, из них 13 статей — в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, включая 11 статей в республиканских и 2 — в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации включает введение, пять основных глав, обсуждение и список использованной литературы. Общий объем работы составляет 200 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор научных исследований по нестабильной атеросклеротической бляшки и клинико-прогностическое значение его маркеров»** проанализированы современные представления об атеросклерозе, рассмотрены значение изучения каротидного атеросклероза у больных ИБС, концепция «уязвимой», нестабильной АСБ, клинико-прогностическое значение различных маркеров в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных атеросклерозом, место ультразвуковой оценки каротидного атеросклероза, проведен подробный обзор биомаркеров «уязвимой» атеросклеротической бляшки, уделяя особое внимание ММП и их ингибиторам, а также цинку и его роли в активации ММП, освещена роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе заболеваний ССС, в ремоделировании сосудов и их прогностическое значение при атеросклерозе.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** приведены общая характеристика клинического материала. Исследование выполнено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ Центральной клинической больницы №1 Главного медицинского управления при

Администрации Президента Республики Узбекистан (118 пациентов) и Ташкентской медицинской академии. Были обследованы 345 лиц, из которых, учитывая критерии исключения для более глубокого изучения, отобраны 168 человек. Лица, вошедшие в выборку, были в возрасте 45-89 лет, средний возраст  $63,40 \pm 0,82$  лет. Из них 122 (72,6%) мужчин, средний возраст  $63,67 \pm 1,79$  лет и 46 (27,4%) женщин, средний возраст  $62,65 \pm 1,10$  лет. Диагнозы основных нозологических форм устанавливались в стационаре на основании общепринятых критериев. Контрольную группу составили 20 (11,9%) практически здоровых людей (средний возраст  $59,0 \pm 2,48$  лет) без объективных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

Критериями исключения из исследования были: острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, острый миокардит, перикардит, больные с фракцией выброса левого желудочка менее 45%, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, цирроз печени, острые инфекционные заболевания, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких.

В главе описаны примененные в работе материал и методы исследования. Общеклиническое обследование больных включило изучение жалоб, данных анамнеза, антропометрические данные (возраст, пол, рост, индекс массы тела (ИМТ)) и оценку кардиоваскулярных факторов риска. У каждого больного анализировали традиционные факторы риска (артериальная гипертония, наличие сахарного диабета, гиперлипидемия). Подробно описано примененные методы исследования в таблице 1.

**Таблица 1**

**Примененные методы исследования**

№	Методики	Аппаратура
1.	Общий анализ крови	Sysmex KX-21N (Sysmex, Япония)
2.	Биохимический анализ крови: -общий холестерин (ОХС), -холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), -холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), -триглицериды (ТГ) индекс атерогенности (ИА), коэффициент атерогенности (КА)	биохимический автоматический анализатор Mindray BS-200 (Китай) Реактивы Human (Германия)
3.	Определение концентрации цинка (Zn) в сыворотке	биохимический автоматический анализатор Mindray BS-200 (Китай) Реактивы «Zinc-Vital» (Россия)
4.	Опико-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной аргонной плазмой: -уровень цинка в волосах -уровень цинка в АСБ	опико-эмиссионный спектрометр Optima-2100DV (Perkin Elmer, США) Печь микроволнового разложения проб MWS-3T (Berghof, Германия) Реактивы - 30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> и 2% HNO <sub>3</sub>

5.	Иммуноферментный анализ (ИФА): -Определение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) -тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) -коэффициента ММП-9/ТИМП-1	планшетный спектрофотометр Plate Reader (Hospitex Diagnostics, Италия) Реактивы Bender-Medsystems GmbH, (Австрия)
6.	Электрокардиография покоя в 12 отведениях (ЭКГ)	аппаратно-программный комплекс «АТ101» («Shiller», Швейцария)
7.	Доплерэхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) (ASE 2015)	HD 3 Philips (Нидерланды) и Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
8.	Цветовое дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) [Кунцевич Г.И. и соавт. 2000, Pignoli P. и соавт., 1986]	HD 3 Philips (Нидерланды) и Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
9.	Гистоморфологическое исследование биоптатов АСБ	Срезы биоптатов АСБ толщиной 5-6 мкм после предварительной обработки окрашивали гематоксилином и эозином по методу ван Гизона
10.	Статистические и математические методы обработки материала	Программа «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США), математическое моделирование (Игнатъев Н.А., 2014)

Примечание: В данной и других таблицах ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, АСБ — атеросклеротическая бляшка.

В главе «**Результаты собственных исследований**» приведены данные доплер-эхокардиографии, цветового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Приведены результаты изучения показателей липидного профиля в сыворотке пациентов и оценка содержания цинка и концентрации ММП-9, ТИМП-1 в сравнении с их референтными значениями.

Приведены результаты одновременного изучения концентрации цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек и сыворотке у больных ишемической болезнью сердца с каротидным стенозом. Представлены содержание цинка в различных биологических субстратах пациентов с учетом наличия сахарного диабета.

Приведены результаты изучения корреляционных связей концентрации цинка в различных биологических субстратах пациентов. Подробно проанализированы ассоциации ММП-9 и ТИМП-1 с уровнем цинка в различных биосубстратах больных. Приведены параметры, имеющие достоверные корреляционные связи со степенью стеноза сонных артерий, а также факторы, влияющие на уровень матриксной металлопротеиназы-9 по результатам множественного регрессионного анализа.

При микроскопическом исследовании изучены основные структурные компоненты и процессы в АСБ сонной артерий и сопоставлены гистологические особенности АСБ у пациентов с симптомами и без

симптомов. Также даны результаты изучения уровня цинка в различных биосубстратах и концентрации ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке в группах пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом с симптомами и без симптомов.

Изучена экспрессия ММП-9, ТИМП-1 и уровня цинка у пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками по результатам гистологического анализа. Приведены факторы, влияющие на нестабильность атеросклеротической бляшки по результатам множественного регрессионного анализа (нестабильность атеросклеротической бляшки в качестве зависимой переменной).

В главе приведены примеры, которые наглядно показывают, что применение методов классического множественного регрессионного анализа к тем или иным задачам определения изменения зависимого параметра под действием других факторов встречает серьезные трудности, и порой оказывается в противоречии с данными других методов статистической обработки. В таких случаях попытки придать предметный смысл коэффициентам регрессии некорректны. Полученные результаты подтверждают мнение, что методы расчета вклада фактора в изменение зависимой переменной только по результатам классической многофакторной модели крайне дискуссионны. В результате неадекватного применения математического метода получаются необоснованные и недостоверные выводы, которые вытекают из неправомочных закономерностей, и также подвержены критике.

По данным эхокардиографического исследования у 126 (85%) пациентов обнаружена гипертрофия левого желудочка, а у 5 (3%) больных выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки. У 64 (43%) пациентов уплотнены клапаны. Диастолическая дисфункция левого желудочка встречалась в 47% случаев. Нарушения сократимости МЖП и ЗСЛЖ обнаружены в 5% и 38% случаев, соответственно. Снижение общей сократимости было выявлено у 27 (18%) пациентов.

По результатам цветового дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий у пациентов с нестабильными формами атеросклеротических бляшек в большинстве случаев (86,4%) наблюдалась неровная поверхностная структура бляшек, тогда как гладкий контур регистрировался лишь в 13,6% случаев. Дополнительным фактором, повышающим эмбологенный потенциал нестабильных АСБ, являлось наличие изъязвлений на их поверхности, что отмечалось в 33,2% наблюдений.

Оценка параметров липидного профиля проводилась с учётом референсных значений, рекомендованных Европейским обществом кардиологов в актуальных клинических руководствах по диагностике и терапии дислипидемий. В соответствии с данными рекомендациями, для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений нормативными считаются следующие показатели: ОХС — не выше 5,7

ммоль/л, ТГ — не более 1,71 ммоль/л, уровень ХС ЛВП — не ниже 0,9 ммоль/л, а ХС ЛНП — не превышает 1,4 ммоль/л.

У большинства пациентов показатели ОХС и ХС ЛВП находились в пределах оптимальных значений — 80% и 69% соответственно. Средние значения этих липидных параметров также соответствовали референсным диапазонам. В то же время почти у всех обследованных (99%) уровень ХС ЛНП превышал допустимые границы, и лишь у 1% пациентов он находился на оптимальном уровне. Распределение пациентов с условно нормальными и повышенными концентрациями ТГ было сопоставимым — 55% и 45% соответственно ( $p>0,05$ ), однако среднее значение ТГ по группе превышало нормативный уровень и составило 1,97 ммоль/л (табл. 2).

**Таблица 2**

**Характеристика показателей липидного профиля в сыворотке больных**

Показатели (n=148)	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Условно нормальный уровень (абс.число, %)	Повышенный уровень* (абс.число, %)
<b>ОХС, ммоль/л (норма≤5,7)</b>	2,9 8,4 4,8	4,4 5,5	5,06 0,09 1,15	n=118 (80%)	n=30 (20%) p<0,05
<b>ТГ, ммоль/л (норма≤1,71)</b>	0,54 6,92 1,64	1,36 2,48	1,97 0,09 1,10	n=81 (55%)	n=67 (45%) p>0,05
<b>ХС ЛВП, ммоль/л (норма≥0,9)</b>	0,59 1,63 0,94	0,87 1,03	0,97 0,02 0,18	n=102 (69%)	n=46 (31%) p<0,05
<b>ХС ЛНП, ммоль/л (норма≤1,4)</b>	1,29 6,1 3,4	3,02 4,01	3,56 0,07 0,87	n=2 (1%)	n=146 (99%) p<0,05

Примечание: \* - для ХС ЛВП – сниженный уровень.

Оценка концентраций ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови, Zn в волосах и артериальной стенке осуществлялась с ориентацией на показатели контрольной группы. В соответствии с инструкцией к использованным реагентам, референсный диапазон содержания цинка в сыворотке составлял 7–23 мкмоль/л. В контрольной выборке средняя концентрация Zn в сыворотке составила  $18,34 \pm 1,99$  мкмоль/л, в волосах —  $301,74 \pm 38,14$  мкг/г, а в интактных участках сонной артерии —  $148,55 \pm 25,66$  мкг/г. Среднее значение ММП-9 в контрольной группе составило  $197,42 \pm 9,16$  нг/мл, содержание ТИМП-1 —  $1192,51 \pm 80,45$  нг/мл, при этом коэффициент соотношения ММП-9/ТИМП-1 находился на уровне  $0,17 \pm 0,01$ . Подробное представление уровней указанных показателей в различных биологических субстратах у пациентов с каротидным атеросклерозом приведено в табл. 3.

Сравнительный анализ с референсными значениями, указанными в инструкциях к используемым реактивам (ММП-9: 2–139,4 нг/мл; ТИМП-1: 11–743 нг/мл), а также с данными, представленными в литературных

источниках (ММП-9 <48 нг/мл (Рагино Ю.И. и др., 2009); ММП-9 — 124,5±50,4 нг/мл и ТИМП-1 — 253 нг/мл (Головкин А.С. и др., 2012); соотношение ММП-9/ТИМП-1 — 0,11±0,03 (Cheng M. и др., 2008), показал, что полученные в контрольной группе настоящего исследования значения существенно превышали указанные пределы.

**Таблица 3**

**Характеристика показателей в биосубстратах больных**

Показатели	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Условно нормальный уровень* (абс.число, %)	Повышенный уровень** (абс.число, %)
<b>ММП-9, нг/мл (условная норма &lt;=197,42)</b>	28,10 1241,20 219,00	188,99 368,60	328,71 19,98 243,07	n=44 (30%)	n=104 (70%) p<0,05
<b>ТИМП-1, нг/мл (условная норма &lt;=1192,51)</b>	774,80 3677,30 1405,80	1014,21 1979,91	1642,06 63,72 775,25	n=55 (37%)	n=93 (63%) p<0,05
<b>ММП-9 /ТИМП-1 (условная норма &lt;=0,17)</b>	0,01 0,56 0,19	0,11 0,23	0,20 0,008 0,10	n=70 (47%)	n=78 (53%) p>0,05
<b>Zn в сыворотке, мкмоль/л (норма 7-23)</b>	2,40 39,20 14,85	9,70 17,35	14,28 0,62 7,55	n=103 (70%)	n=27 (18%) n=18 (12%)* p<0,05
<b>Zn в волосах, мкг/г (условная норма &gt;=301,74)</b>	0,76 594,45 202,41	150,86 253,72	210,08 8,44 102,71	n=21 (14%)	n=127 (86%) p<0,05
<b>Zn в АСБ, мкг/г (условная норма &gt;=148,55)</b>	15,40 399,46 60,95	26,07 91,63	81,72 15,73 86,17	n=4 (13%)	n=26 (87%) p<0,05

Примечание: \* - согласно данным контрольной группы, \*\* - для цинка (Zn) – сниженный уровень, \*\*\* - повышенный уровень Zn в сыворотке.

Анализ уровня ММП-9 в сыворотке показал, что у 70% пациентов с каротидным атеросклерозом его концентрация была повышенной, тогда как у 30% оставалась в пределах условной нормы. Среднее значение данного маркера в исследуемой группе составило 328,71 нг/мл, что указывает на его общее повышение.

Концентрация ТИМП-1 в сыворотке также оказалась повышенной у большинства обследованных (63%), при этом у 37% пациентов она находилась в пределах условной нормы. Средний уровень ТИМП-1 в группе был высоким и составил 1642,06 нг/мл.

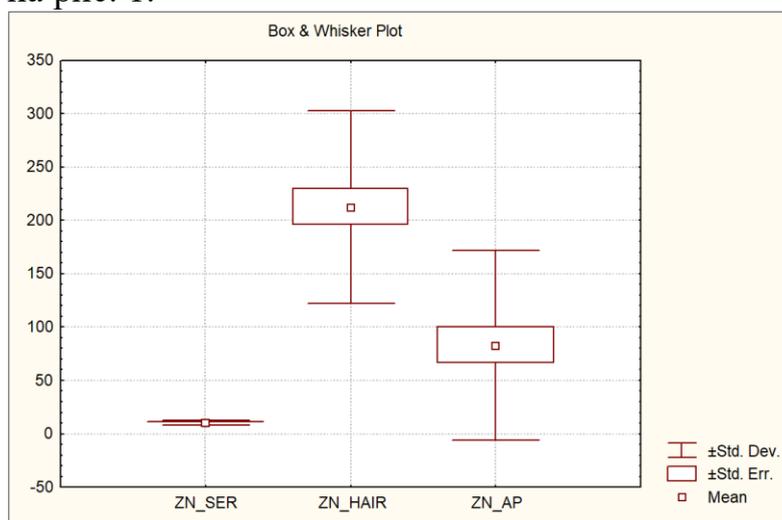
Индекс ММП-9/ТИМП-1 не продемонстрировал статистически значимых различий между подгруппами с нормальными и повышенными значениями, однако его среднее значение в исследуемой выборке составило 0,2, что считается повышенным.

Что касается концентрации цинка, то в волосах и АСБ у значительного числа больных наблюдалось снижение уровня данного микроэлемента.

Средние значения Zn в этих биологических субстратах также оказались ниже нормы: 210,08 мкг/г в волосах и 81,72 мкг/г в АСБ.

В отличие от этих показателей, концентрация цинка в сыворотке крови у большинства пациентов (70%) оставалась в пределах референсных значений. У 18% обследованных наблюдалось снижение уровня Zn, тогда как у 12% он был выше нормы.

Результаты одновременного изучения концентрации цинка в сыворотке, волосах и биоптатах каротидных АСБ у больных ИБС с каротидным стенозом представлены на рис. 1.



**Рис. 1. Среднее содержание цинк в различных биосубстратах (сыворотке, волосах и биоптатах АСБ) у больных ИБС с каротидным стенозом**

Самая высокая концентрация цинка находится в волосах ( $208,41 \pm 16,21$  мкг/г), по сравнению с АСБ ( $81,72 \pm 15,73$  мкг/г) и сыворотке ( $10,35 \pm 0,39$  мкг/г). Уровень цинка был выше в АСБ, чем в сыворотке. Наши результаты показали, что с возрастом цинк в сыворотке и в АСБ снижается.

Корреляционные связи концентрации цинка в различных биосубстратах пациентов изучены с учетом наличия сахарного диабета, в связи с тем, что цинк играет большую роль в патогенезе СД. Нами пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия СД2. Группы без СД2 и с СД2 были сопоставимыми по возрасту, полу, по частоте встречаемости артериальной гипертензии, ожирения, стенокардии напряжения, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе. Однако в группе больных с СД2 частота дислипидемии была выше (75%), чем в группе без СД2 (35,6%). В группе СД2 также были выше ИМТ и ТКИМ ОСА ( $p < 0,05$ ). Между двумя группами уровень цинка в сыворотке статистически значимо не различался, но в волосах и АСБ больных с СД2 цинк был ниже, чем в первой группе (табл. 4).

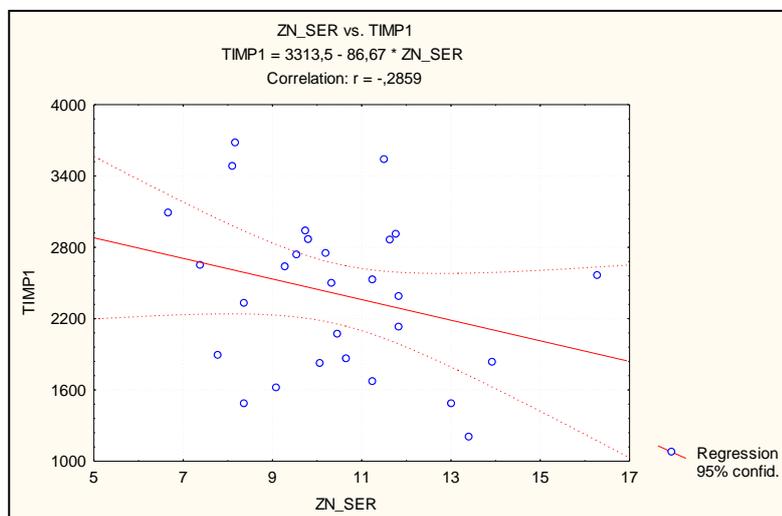
**Таблица 4**

**Уровень цинка в биосубстратах в зависимости от наличия СД<sub>2</sub>**

Биологический субстрат	больные без СД <sub>2</sub>	больные с СД <sub>2</sub>
В сыворотке, мкмоль/л	$14,9 \pm 0,81$	$13,3 \pm 0,96$
В волосах, мкг/г	$216,2 \pm 11,7$	$164,5 \pm 17,9^*$
В АСБ, мкг/г	$102,5 \pm 10,5$	$63 \pm 13,04^*$

Примечание: \*-  $p < 0,05$

Нами выявлена обратная корреляция между ТКИМ ОСА и цинка в сыворотке ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ). При изучении ассоциации уровня ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке с концентрацией цинка в биосубстратах нами выявлена слабая корреляция ТИМП-1 с уровнем цинка в сыворотке ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ). Связь с остальными показателями была статистически не значимой (рис. 2).



**Рис. 2. Взаимосвязь уровня ТИМП-1 с уровнем цинка в сыворотке**

Таким образом, с увеличением ТКИМ ОСА снижается уровень цинка в сыворотке. Увеличению концентрации ТИМП-1 в сыворотке сопутствует снижение концентрации цинка в сыворотке.

### **Результаты гистологического анализа биоптатов атеросклеротических бляшек.**

Поскольку в изученных биоптатах АСБ сонной артерии встречались атеросклеротические поражения с разными степенями выраженности, поэтому их классифицировали по наиболее осложненному участку. По данным гистологического исследования у большинства (25 пациентов, 83%) атеросклеротические бляшки были классифицированы как нестабильные (из них 89%, т.е. 22 АСБ принадлежали к VI типу, а остальные отнесены к V, VII и VIII типам), в то время как стабильные бляшки были выявлены только у 5 (17%) из 30 пациентов (они были отнесены к IV, V, VII и VIII типам). Пациенты, направленные на операцию КЭЭ были разделены на 2 группы по наличию/отсутствию в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА): без симптомов ( $n=12$ ) и с симптомами ( $n=18$ ) (табл. 5).

**Таблица 5**

### **Клинические и гистологические особенности в группах пациентов с симптомами и без симптомов**

Тип АСБ	Без симптомов	С симптомами	Всего
Стабильные АСБ, n (%)	3 (10)	2 (7)	5 (17)
Нестабильные АСБ, n (%)	9 (30)	16 (53)	25 (83)
Всего, n (%)	12 (40)	18 (60)	30 (100)

Примечание: n – число пациентов, % - процент пациентов

Таким образом, у пациентов без симптомов с гемодинамически значимым стенозом (в среднем  $72,67 \pm 5,18\%$ ), только у 10% АСБ стабильны, почти у 30% встречалась нестабильная АСБ. У больных с симптомами (среднее значение СССА  $76,94 \pm 3,30\%$ ) 7% пациентов имели стабильные АСБ, а у 53% выявлены нестабильные АСБ. Также обнаружено, что в обеих группах (в группе больных без симптомов 75%, а у больных с симптомами 89%) чаще встречаются нестабильные АСБ. Это свидетельствует о высоком риске развития ОНМК/ТИА и в группе пациентов без клинических проявлений.

При микроскопическом исследовании в АСБ с различной частотой выявлялись характерные структурные компоненты (табл. 6).

**Таблица 6**

**Основные компоненты и процессы в АСБ сонной артерий**

Структурные компоненты и процессы	Частота выявления, n (%)
Участки фиброза	30 (100)
Липофаги	26 (87)
Очаги атероматоза	25 (83)
Новообразованные сосуды	24 (80)
Очаги кальциноза	24 (80)
Лимфоциты	17 (57)
Очаги кровоизлияний	8 (27)
Очаги некроза и отёка	7 (23)
Истончение покрышки в области очагов атероматоза	4 (13)
Изъязвление покрышки	6 (20)
Тромбы на покрышке бляшек	6 (20)

Чаще всего обнаруживались компоненты, являющиеся признаками длительного существования АСБ. Так, все (100%) АСБ содержали участки фиброза, 87% бляшек имели липофаги, в 83% АСБ присутствовали очаги атероматоза, в 80% бляшках выявлены новообразованные сосуды, столько же % АСБ включили в себе очаги кальциноза. 57% бляшек были инфильтрированы лимфоцитами. Признаки, отражающие острые процессы, происходящие в АСБ, встречались реже. Так, в 27% АСБ были обнаружены очаги кровоизлияний, в 23%- очаги отека и некроза, в 17%- истончение покрышки в области очагов атероматоза, 20% бляшек были осложнены изъязвлениями и тромбами на покрышке.

При сопоставлении гистологических особенностей АСБ у пациентов с симптомами и без симптомов было выявлено преобладание очагов атероматоза над участками фиброза и кальциноза в 1,6 раза чаще у больных с симптомном течением по сравнению с группой больных без симптомов. Истончение покрышки в области очагов атероматоза обнаружено в 2 раза больше, определялось изъязвление покрышки АСБ в 1,3 раза чаще у пациентов с симптомами. Достоверно чаще (в 3,5 раза) встречались тромбы на покрышке бляшек в группе пациентов с симптомами (табл. 7).

Таблица 7

**Частота выявления структурных компонентов и процессов у больных без симптомов и симптомами**

Структурные компоненты и процессы	Без симптомов, n (%)	С симптомами, n (%)
Очаги атероматоза, составляющие более 50% площади бляшки	7 (58)	17 (94)
Истончение покрышки в области очагов атероматоза	1 (8)	3 (17)
Изъязвление покрышки	2 (17)	4 (22)
Тромбы на покрышке бляшек	1 (8)	5 (28)

Таким образом, в АСБ сонных артерий у пациентов с симптомами чаще выявляются признаки, свидетельствующие о нестабильности АСБ. Это объясняет, что у больных перенесших ишемическое нарушение мозгового кровообращения имеются морфологические признаки более тяжелого атеросклероза, чем у больных с бессимптомным течением.

Пациенты, направленные на операцию КЭЭ были разделены на 2 группы по наличию/отсутствию в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА): с симптомами (n=18) и без симптомов (n=12).

При сравнении групп больных с симптомами и без симптомов не обнаружено значимых различий по возрасту, полу, уровню липидов, а также по наличию в анамнезе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сахарного диабета 2-типа. Однако у больных с симптомами уровень глюкозы был 1,3 раза выше ( $7,18 \pm 0,68$  ммоль/л), чем у лиц без симптомов ( $5,70 \pm 0,28$  ммоль/л) ( $p=0,05$ ). Также выявлены достоверные различия по содержанию цинка в сыворотке крови и биоптатах атеросклеротических бляшек сонной артерии пациентов и уровню ТИМП-1 в сыворотке.

Так, у больных с симптомами уровень цинка в сыворотке была в 1,2 раза ниже ( $14,59 \pm 0,56$  мкмоль/л), чем у лиц без симптомов ( $17,68 \pm 1,03$  мкмоль/л) ( $p=0,014$ ). А уровень цинка в АСБ была также ниже в 2,4 раза в группе пациентов с симптомами ( $51,76 \pm 8,64$  мкг/г), по сравнению больных без симптомов ( $126,66 \pm 33,95$  мкг/г) ( $p=0,041$ ). Что же касается уровня Zn в волосах, то он составлял в группе больных без симптомов  $183,78 \pm 17,03$  мкг/г и у больных с симптомами  $224,84 \pm 24,12$  мкг/г, что разница оказалась статистически незначимой ( $p=0,18$ ) (табл. 8).

Таблица 8

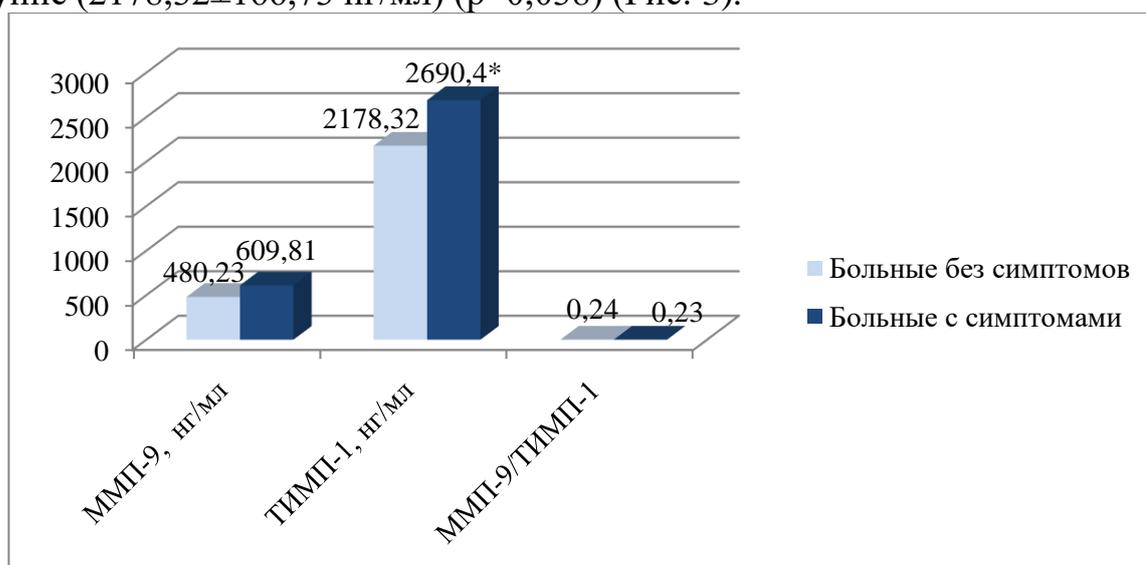
**Уровень цинка в различных биосубстратах в группах пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом с симптомами и без симптомов**

Биологический субстрат	группа больных без симптомов	группа больных с симптомами
В сыворотке, мкмоль/л	$17,68 \pm 1,03$	$14,59 \pm 0,56^*$
В волосах, мкг/г	$183,78 \pm 17,03$	$224,84 \pm 24,12$
В АСБ, мкг/г	$126,66 \pm 33,95$	$51,76 \pm 8,64^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

У больных каротидным атеросклерозом с наличием в анамнезе ОНМК или ТИА содержание цинка в сыворотке и атеросклеротических бляшках ниже, чем у пациентов без симптомов. Это подтверждает важную роль уровня цинка в биологических образцах в патогенезе осложнений каротидного атеросклероза.

При сравнении групп по уровню ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке и индекса ММП-9/ТИМП-1, концентрация ТИМП-1 в сыворотке была в 1,2 раза выше во второй группе пациентов с симптомами ( $2690,40 \pm 166,01$  нг/мл), чем в первой группе ( $2178,32 \pm 166,73$  нг/мл) ( $p=0,038$ ) (Рис. 3).



Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

**Рис. 3. Уровни ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке в группах пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом с симптомами и без симптомов**

Таким образом, у больных перенесших инсульт/ТИА концентрация ТИМП-1 в сыворотке выше, по сравнению с больными без симптомов.

При проведении корреляционного анализа в группе пациентов без симптомов выявлена заметная обратная связь концентрации глюкозы в сыворотке с уровнем цинка в волосах ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,01$ ). Также обнаружена слабая обратная корреляция между уровнями цинка в сыворотке и волосах ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,1$ ). Установлена высокая положительная взаимосвязь уровня ММП-9 с концентрацией цинка в сыворотке ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ) и заметная обратная корреляция с уровнем цинка в волосах ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, увеличение концентрации глюкозы в крови сопровождается снижением уровня цинка в волосах. По мере увеличения уровня ММП-9 в крови концентрация цинка в сыворотке увеличивается, а в волосах снижается.

По результатам проведенного гистологического исследования пациенты были разделены на группы с наличием стабильных и нестабильных бляшек. Сравнение осуществилось между 1-й группой со 43 больными со стабильными АСБ и 2-й группой с 30 оперированными больными с нестабильными АСБ.

Между группами уровень цинка в биосубстратах статистически значимо не различался, но у больных с нестабильными АСБ концентрация цинка в волосах и АСБ была ниже, чем в контрольной группе (табл. 9)

**Таблица 9**

**Уровень цинка в сыворотке, волосах и в АСБ в обследованных группах**

Биологический субстрат	контрольная группа	группа больных со стабильными АСБ	группа больных с нестабильными АСБ
В сыворотке, мкмоль/л	18,34±1,99	15,89±1,18	15,83±0,59
В волосах, мкг/г	301,74±38,14	219,48±16,55	208,41±16,21*
В АСБ, мкг/г	148,55±25,66	-	81,72±15,73*

Примечание: \*- p<0,05.

Уровни ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке были в 1,4 раза выше во второй группе - по сравнению с первой группой. Индекс ММП-9/ТИМП-1 не имел статистически значимых различий между первой и второй группой (табл. 10).

**Таблица 10**

**Уровни ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в зависимости от стабильности АСБ (M±m)**

Показатели	контрольная группа	1-я группа	2-я группа
ММП-9, нг/мл	197,42±9,16	391,97±39,80	557,98±54,87*
ТИМП-1, нг/мл	1192,51±80,45	1836,14±124,11	2485,57±126,81*
ММП-9 /ТИМП-1	0,18±0,01	0,22±0,02	0,24±0,02

Примечание: \*- p<0,05.

Таким образом, у больных с нестабильной АСБ сонных артерий, подтвержденной гистологическим анализом повышается концентрация ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке, снижается уровень цинка в волосах и АСБ, что свидетельствуют о нестабильности АСБ.

Проведен МРА, где зависимая переменная (dependent variable) – фактор нестабильности АСБ (AP\_IN), а независимые переменные (independent variables) - ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, цинк в сыворотке, цинк в волосах, СССА, тип АСБ. После исключения незначимых факторов модель имела следующий вид (табл. 11):

**Таблица 11**

**МРА, где независимая переменная фактор нестабильности АСБ**

Regression Summary for Dependent Variable: AP_IN R= ,58797227 RI= ,34571139 Adjusted RI= ,33668672 F(2,145)=38,307 p<,00000 Std.Error of estimate: ,32853						
	β	St. Err.of β	B	St. Err.of B	t(145)	p-level
Intercept			-0,36316	0,070626	-5,14196	8,66E-07
ТИМП1	0,397633	0,08356	0,000207	4,35E-05	4,758657	4,67E-06
СССА	0,256991	0,08356	0,00435	0,001414	3,075531	0,002512

Примечание: В столбце БЕТА показаны стандартизованные коэффициенты регрессии, а в столбце В — нестандартизованные коэффициенты.

Таким образом, результаты проведенного исследования могут помочь в отборе больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Использование соответствующих аналитических подходов даёт возможность предсказать нестабильность атеросклеротической бляшки.

Глава IV посвящена вопросам, связанным с **«разработкой информационной модели нестабильности атеросклеротической бляшки с учетом активности ММП и их ингибиторов»**. Целью разработки информационной модели являлось извлечение новых знаний о нестабильности АСБ из баз (хранилищ) данных в форме скрытых закономерностей. Подробно освещены все этапы математического анализа данных проведенного исследования:

1. Разведочный анализ с учетом пропусков (не измеренных значений) в данных.

Для анализа были использованы данные обследования взрослых пациентов, имеющих каротидный атеросклероз, диагностированный методом ЦДС БЦА. Из числа 148 обследованных было отобрано 73 пациента с показателем СССА более 50%. Эти пациенты были разделены на две группы: ( $K_1$ ), ( $K_2$ ). В группы (классы объектов обучающей выборки)  $K_1$  (45 пациентов (62%) с САСБ),  $K_2$  (28 пациентов (38%) с НАСБ). Для разработки информационной модели использованы параметры 9 методов обследования. Актуальное состояние каждого пациента описывалось 83 параметрами (признаками), 73 из которых измерялись в количественных и 10 в номинальных шкалах измерений.

2. Формирование набора информативных признаков на основе оценки их вкладов в процесс разделения классов.

Сравнивались результаты двух различных подходов: традиционные статистические методы, основанные на использовании усредненных количественных показателей, и методы интеллектуального анализа.

Статистические характеристики количественных признаков по классам  $K_1, K_2$  приведены в табл. 12.

**Таблица 12**

**Статистические характеристики количественных признаков по классам**

Признаки, единица измерения	K1 (САСБ)	K2 (НАСБ)
возраст, годы	67,9±1,5	62,8±1,2
мужчины/женщины, n (%)	30/15 (67/33)	25/3 (89/11)*
рост, м	1,68±0,01	1,70±0,01
вес, кг	78,31±1,89	78,36±2,4
индекс массы тела, усл. ед. (кг/м <sup>2</sup> ) (ИМТ)	27,7±0,59	27,2±0,79
частота сердечных сокращений покоя, уд/мин (ЧСС)	73,91±1,88	76,18±1,87
систолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (САД)	130,78±3,09	132,5±2,45
диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст. (ДАД)	80,89±1,65	83,57±1,17
артериальная гипертензия, n (%) (АГ)	42 (93,3)	26 (92,9)
гиперлипидемия, n (%) (ГЛ)	22 (48,9)	15 (53,6)

ожирение, n (%) (ОЖ)	19 (42,2)	7 (25)
сахарный диабет, n (%) (СД)	14 (31,1)	14 (50)
стенокардия напряжения: n (%) (СНФК) ФК II ФК III	32 (71,1) 4 (8,9)	23 (82,1) 3 (10,7)
инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) (ИМ)	6 (13,3)	4 (14,3)
перенесенный инсульт, n (%) (ИС)	10 (22,2)	16 (57,1)*
периферический атеросклероз, n (%)	1 (2,2)	4 (14,3)
положительный семейный анамнез, n (%)	1 (2,2)	5 (17,9)*
курение, n (%)	3 (6,7)	7 (25)*
применение бета-адреноблокаторов, n (%)	32 (71,1)	10 (35,7)*
применение статинов, n (%)	14 (31,1)	22 (78,6)*
максимальная ТКИМ ОСА, мм	0,99±0,04	1,2±0,05*
максимальная степень стеноза сонных артерий, %	44,2±3,6	75,4±2,9*
тип атеросклеротической бляшки слева	2,86±0,21	3,32±0,31
тип атеросклеротической бляшки справа	3,35±0,26	3,6±0,28
диаметр аорты, см	3,3±0,08	3,17±0,05
конечный диастолический размер, см (КДР)	5,22±0,09	4,56±0,08*
конечный диастолический объем, мл (КДО)	132,08±5,19	99,21±3,8*
диаметр левого предсердия, см (ЛП)	3,4±0,07	3,12±0,04*
конечный систолический размер, см (КСР)	3,7±0,09	2,94±0,07*
конечный систолический объем, мл (КСО)	60,03±3,49	35,04±2,03*
толщина межжелудочковой перегородки, см (МЖП)	1,18±0,03	1,34±0,06*
фракция выброса левого желудочка, % (ФВ)	54,18±1,3	64,07±0,9*
ударный объем, мл (УО)	72,03±2,76	61,5±2,62*
толщина задней стенки левого желудочка, см (ЗСЛЖ)	1,19±0,03	1,27±0,02*
толщина стенки правого желудочка, см (ПЖ)	2,99±0,08	2,72±0,02*
гипертрофия межжелудочковой перегородки, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
диастолическая дисфункция левого желудочка, n (%)	12 (26,7)	25 (89,3)*
атриовентрикулярная блокада, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
блокада левой ножки пучка Гисса, n (%)	1 (2,2)	1 (3,6)
сахар в крови, ммоль/л	5,69±0,24	6,68±0,46
общий холестерин, ммоль/л	5,2±0,16	4,6±0,18
триглицериды, ммоль/л	1,8±0,12	2,2±0,29
холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,94±0,02	1,04±0,05
холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,7±0,12	3,2±0,15
индекс атерогенности ≤3,0 (ХС ЛНП/ХС ЛВП)	3,98±0,12	3,24±0,16
коэффициент атерогенности ≤ 3,5 ((ОХС-ЛВП)/ЛВП)	4,59±0,14	3,48±0,15
матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл	200,9±8,5	539,03±57,1*
тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, нг/мл	1180,98±47,9	2410,2±123,8*
ММП-9/ ТИМП-1	0,18±0,009	0,24±0,03
цинк в сыворотке, мкмоль/л	13,7±1,4	15,9±0,62
цинк в волосах, мкг/г	220,5±17,07	212,5±17,01
цинк в бляшках, мкг/г	-	82,8±16,8

Примечание: \* - p<0,05.

3. Формирование обучающей выборки путём удаления шумовых объектов.

В работе сравнивались результаты двух существенно различных подходов: традиционные статистические методы, основанные на использовании усредненных количественных показателей, и методы интеллектуального анализа. При этом исходили из того, что для принятия решения врачу достаточно иметь значения нескольких информативных показателей, выбор которых традиционными статистическими методами невозможен.

При описании объектов обучающей выборки использовались значения разнотипных признаков, измеренных в количественной и номинальной шкалах измерений. Счётному количеству значений номинальных признаков (лингвистических переменных) ставились целые числа – градации.

Для повышения качества распознавания объектов и объяснения процесса принятия решения относительно их принадлежности к тому или иному классу проводилась предобработка данных. Предобработка включала в себя вычисление значений весов признаков; определение аналитического вида (формулы) решающего правила. Для вычисления значения вклада каждого отдельного признака или их комбинаций в процесс принятия решения использована следующая формула

$$\lambda_p = \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{u_p} z_{pj}^i (z_{pj}^i - 1)}{\sum_{i=1}^2 |K_i| (|K_i| - 1)} - \frac{\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{u_p} z_{pj}^i z_{pj}^{3-i}}{\sum_{i=1}^2 |K_i| |K_{3-i}|},$$

где  $z_{pj}^1, z_{pj}^2$  - количество значений  $j$ -ой градаций  $p$ -го признака соответственно класса  $K_1$  и  $K_2$ ,  $u_p$  число градаций  $p$ -го признака. Считается, что значения количественных признаков в описании объектов предварительно отображены в номинальную шкалу измерений (Игнатьев Н.А., 2005).

В процессе формирования обучающей выборки из 83 признаков были отобраны 51 признаков с положительным значением вклада, из которых выделено 31 признаков, существенно влияющих на принятие решения о нестабильности АСБ (наиболее важные факторы риска развития НАСБ у больных ИБС каротидным атеросклерозом).

Набор из 31 выделенных признаков послужил основой для вычисления “размытости” значений (веса) и границ интервалов по каждому признаку между классами (см. табл. 13).

Примененный нами подход к оценке НАСБ позволил обобщить и упорядочить массив данных, полученный при исследовании пациентов. Значения таких показателей как вклады, веса и границы интервалов значений признаков дало возможность получить новое информационное знание, что

принципиально было невозможно сделать при использовании известных на данное время методик.

4. Отбор индивидуальных информативных наборов признаков для каждого объекта.

В качестве одного из способов анализа данных был использован синтез факторов (комбинированных признаков) в разнотипном признаковом пространстве (Игнатъев Н.А., 2005; Колесникова С.И., 2009). Целью синтеза являлось отбор наиболее значимых для принятия решений комбинаций, вклад которых в разделение классов больше чем каждого исходного признака в отдельности (рис. 4).

**Таблица 13**

**Границы интервалов между классами и размытость значений (вес) признаков**

Название признака	Граница между классами	Минимальное значение	Максимальное значение	Вес признака
Возраст, лет	62.000	46.000	88.000	0.284
Площадь АСБ, мм <sup>2</sup>	187	142	285	0.264
Вес, кг	72.000	57.000	114.000	0.251
ИМТ, у.е. (кг/м <sup>2</sup> )	25.181	19.818	39.063	0.254
ЧСС, уд/мин	73.000	52.000	128.000	0.265
САД, мм.рт.ст.	125.000	90.000	220.000	0.259
ДАД, мм.рт.ст	80.000	60.000	120.000	0.238
Глюкоза в сыворотке, ммоль/л	5.300	3.700	14.900	0.303
ОХС, ммоль/л	4.500	3.100	8.100	0.370
ТГ, ммоль/л	1.720	0.540	6.920	0.254
ХС ЛВП, ммоль/л	0.990	0.590	1.630	0.313
ХС ЛНП, ммоль/л	3.250	1.290	6.100	0.303
Индекс атерогенности, у.е.	3.400	1.000	5.700	0.356
ТКИМ/ИАД, у.е.	0.11	0.08	0.17	0.441
ММП-9, нг/мл	274.960	28.100	1241.200	0.678
ТИМП-1, нг/мл	1602.878	775.549	3677.224	0.717
ММП-9/ТИМП-1, у.е.	0.222	0.011	0.561	0.268
Цинк в сыворотке, мкмоль/л	11.200	2.400	39.200	0.311
Цинк в волосах, мкг/г	214.568	29.736	482.453	0.251
Цинк в АСБ, мкг/г	207.5	15.399	399.464	0.247
СССА, %	55.000	0.000	100.000	0.611
Диаметр аорты, см	3.000	2.600	5.200	0.270
КДР, см	4.500	3.100	6.490	0.292
КДО, мл	120.000	38.000	215.240	0.471
Диаметр ЛП, см	3.000	2.600	4.630	0.259
КСР, см	3.100	2.000	5.350	0.643
КСО, мл	42.000	13.000	138.310	0.578
Толщина МЖП, см	1.190	0.800	2.600	0.407
ФВ ЛЖ, %	60.000	36.000	75.000	0.356

Ударный объем, мл	64.000	25.000	124.300	0.296
Толщина ЗСЛЖ, см	1.280	0.900	1.810	0.413
Размер ПЖ, см	2.700	1.960	3.820	0.259

Сравнительный анализ по табл. 13 и рис. 5 показывает, что индивидуальные вклады признаков ТИМП-1 - 0.694, ММП-9 - 0.647, а их комбинация (см. рис. 4) даёт значение 0.838, что подтверждает значимость интеллектуального анализа, которая выражается в умении “выкапывать” из данных такого рода скрытые закономерности (новые знания).



**Рис. 4. Упорядоченные по вкладу наборы из комбинаций признаков**

Комбинации признаков из рис. 4 также исследовались другими авторами с помощью статистических методов вне рамок задачи классификации (разделения на классы) объектов. Результаты, полученные по статистическим методам, приводятся в табл. 14.

**Таблица 14**

**Результаты анализа парных комбинаций признаков статистическими методами**

Параметры или их комбинация	Вес (вклад признака)	Исследования, выявившие комбинации параметров статистическими методами параметров	Число наблюдений (n)
ММП-9+ТИМП-1	0.7870	Полонская Я.В. и соавт. 2011	82
ТИМП-1+СССА	0.6945	Romero J.R. и соавт. 2008	1006
ММП-9+СССА	0.6483	Romero J.R. и соавт. 2008	1006

Возраст+ТИМП-1	0.6024	Gaubatz J.W. и соавт. 2010	1678
ХС ЛВП+ММП-9	0.6483	Gaubatz J.W. и соавт. 2010	1678
ИМТ+ТИМП-1	0.6036	Gaubatz J.W. и соавт. 2010 Hansson J. и соавт. 2009	1678 891
ДАД+ТИМП-1	0.6036	Hansson J. и соавт. 2009	891
ХС ЛВП+ММП-9	0.6483	Hansson J. и соавт. 2009	891
ТИМП-1+ФВ ЛЖ	0.6036	Hansson J. и соавт. 2009	891
ММП-9+КДР	0.6472	Sundström и соавт. 2004	699
ТИМП-1+КСР	0.7884	Sundström и соавт. 2004	1069
ТИМП-1+КДР	0.6909	Sundström и соавт. 2004	1069

5. Нелинейное отображение определяемых наборов признаков на числовую ось и формирование решающего правила.

Учитывая сложность постановки диагноза в многопараметрическом пространстве, предложено в качестве инструментария при формировании математической модели нестабильности АСБ применять технологию синтеза обобщенных оценок. Обобщённые оценки - это агрегированные (комбинированные) показатели, которые используются для отображения отношений между объектами двух групп (классов  $K_1$  и  $K_2$ ) в разнотипном признаковом пространстве на числовую ось (Игнатъев Н.А., 2005).

При решении задач прогнозирования АСБ применялся метод поиска логических закономерностей в форме нелинейных проекций обобщённых оценок объектов по определяемым наборам из 31-го признака (симптома, синдрома) на выборке из представителей классов  $K_1$  и  $K_2$ . В самую устойчивую закономерность вошли 5 исходных показателей: вес пациента, ТИМП-1, ММП-9, ФВ, СССА. Согласно решающему правилу с пороговым значением (Игнатъев Н.А., 2014) вычислялось значение индекса нестабильности атеросклеротической бляшки (ИНАСБ)

$$\begin{aligned} \text{ИНАСБ} &= 0.2 * (0.99623 * (y_3 - 0.02887) - 0.0061 * (\text{СССА} - 55.0)) + 0.8 * (9.1088603533\text{E-}03) \\ &* (y_3 * \text{СССА} + 1.41804) - 0.0125, \text{ где:} \\ y_1 &= 0.3 * (-0.00059 * (\text{ММП-9} - 274.96) - 0.0003 * (\text{ТИМП-1} - 1602.878)) + 0.7 * (-2.6440737712\text{E-}07) * (\text{ММП-9} * \text{ТИМП-1} - 428481.41184); \\ y_2 &= 0.2 * (1.00483 * (y_1 + 0.01192) - 0.0091 * (\text{ФВ} \% - 60.0)) + 0.8 * (1.5979164850\text{E-}02) * (y_1 * \text{ФВ} \% + 0.77465); \\ y_3 &= 0.6 * (0.00448 * (\text{вес} - 72.0) + 1.06 * (y_2 + 0.00913)) + 0.4 * (1.0333362905\text{E-}02) * (\text{вес} * y_2 + 0.72105). \end{aligned}$$

Если  $\text{ИНАСБ} > 0$ , то пациент относится к классу стабильной АСБ, при  $\text{ИНАСБ} < 0$  - к классу нестабильной АСБ. Пороговое значение для решающего правила из (Игнатъев Н.А., 2014) вычислялось по формуле

$$P = \frac{\min K_1 + \max K_2}{2}, \text{ где } \min K_1, \max K_2 \text{ соответственно минимальное значение обобщённой оценки из класса } K_1 \text{ и максимальное из } K_2 \text{ (Игнатъев Н.А., 2003).}$$

Данный подход не имеет аналогов и является доступным для освоения, безопасным, достаточно простым в применении. Он позволяет решить главную задачу профилактики атеросклероза, а, именно, не «пропустить» лиц с высоким риском ССО атеросклероза. Данные верификации разработанной модели диагностики атеросклеротического процесса показали в 92 % случаев соответствие диагнозам пациентов, полученным по экспертной информации.

В пятой главе диссертации приведены обсуждение результатов собственных исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с ИБС и каротидным атеросклерозом уровень цинка в сыворотке крови у большинства (у 70%) остаётся в пределах нормы, тогда как в волосах и атеросклеротических бляшках он снижен в 87% случаев. Установлена прямая зависимость между уровнем цинка в сыворотке и в бляшках ( $r=0,29$ ,  $p<0,05$ ). С возрастом уровень цинка в сыворотке снижается ( $r=-0,40$ ,  $p=0,03$ ), аналогично наблюдается снижение содержания цинка в АСБ ( $r=-0,45$ ,  $p=0,01$ ).

2. У пациентов с каротидным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа содержание цинка в бляшках снижено на 58%, в волосах - на 45% по сравнению с группой без СД 2 типа ( $p<0,05$ ). Обнаружена обратная зависимость между уровнем глюкозы натощак и концентрацией цинка в волосах ( $r=-0,65$ ,  $p=0,008$ ), что указывает на влияние хронической гипергликемии на тканевый дефицит Zn.

3. С увеличением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий уровень цинка в сыворотке крови достоверно снижается ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,05$ ). Уровень ТИМП-1 в сыворотке обратно коррелирует с содержанием цинка в крови ( $r=-0,29$ ,  $p<0,05$ ). Напротив, между ММП-9 и концентрацией цинка в сыворотке выявлена прямая корреляция ( $r=0,78$ ,  $p<0,0001$ ); в то же время, уровень цинка в волосах при повышении ММП-9 снижается ( $r=-0,66$ ,  $p=0,006$ ), что подтверждает регуляторную роль Zn в балансе ММП/ТИМП у пациентов с каротидным атеросклерозом, особенно без клинических симптомов.

4. Морфологическая верификация биоптатов АСБ показала, что у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий в бессимптомной группе стабильные бляшки встречались в 10%, нестабильные - в 30% случаев; в симптомной группе стабильные бляшки выявлены в 7%, нестабильные - в 53% случаев. Преобладание нестабильных бляшек (75%) в группе больных без симптомов, свидетельствует о высокой частоте структурной нестабильности даже при отсутствии клинических проявлений.

5. У пациентов с перенесёнными ишемическими событиями (ОНМК/ТИА) морфометрический анализ бляшек выявил более выраженные признаки нестабильности: увеличение неоваскуляризации (у 89%,  $p<0,05$ ), истончение фиброзной покрышки (у 17%,  $p<0,05$ ), увеличение липидного ядра

(у 94%,  $p < 0,01$ ), что подтверждает прямую связь между морфологической нестабильностью и риском сосудистых катастроф.

6. Содержание цинка в сыворотке крови и биоптатах АСБ у симптомных больных оказалось статистически значимо ниже, чем у бессимптомных пациентов (на 17% и 59% соответственно;  $p < 0,05$ ), что позволяет рассматривать дефицит Zn как биомаркер дестабилизации АСБ.

7. Гистологически верифицированные нестабильные АСБ характеризуются повышением ММП-9 в сыворотке в 2,8 раза, увеличением ТИМП-1 в 2,0 раза, ростом коэффициента ММП-9/ТИМП-1 в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ), снижением уровня Zn в волосах на 31%, в биоптатах АСБ на 45% ( $p < 0,01$ ).

8. Разработана логическая модель нестабильности АСБ, включающая 5 ключевых предикторов: масса тела, уровень ММП-9, уровень ТИМП-1, фракция выброса левого желудочка, степень каротидного стеноза. Получено решающее правило с определением индекса нестабильности, при этом диагностическая точность модели составила 0,92, чувствительность - 92%, специфичность - 85%, что подтверждает её валидность для прогнозирования нестабильности бляшек в клинической практике.

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

---

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL  
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

**USMANOVA ZAKHRO ABDUVALIEVNA**

**DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC APPROACHES  
FOR ASSESSING ATHEROSCLEROTIC PLAQUE INSTABILITY  
CONSIDERING ZINC AND ZINC-DEPENDENT ENDOPEPTIDASES**

**14.00.25 – Clinical-laboratory and functional diagnostics  
14.00.06 – Cardiology**

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

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2018.2.DSc/Tib314.**

The dissertation was prepared at the Center for the development of professional qualifications of medical workers.

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

**Scientific consultants:**

**Aripov Abdumalik Nigmatovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Rozikhodjaeva Gulnora Akhmedovna**

Doctor of Medical Sciences

**Official opponents:**

**Usmanova Durдона Djurabaevna**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Kholimbetov Gulomjon Sultanbaevich**

Doctor of Medical Sciences

**Alieva Rano Burkhanovna**

Doctor of Medical Sciences

**Leading organization:**

**Andijan state medical institute**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the One-Time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

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

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year.

(mailing report №. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year).

**A.G. Gadaev**

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

**D.A. Nabieva**

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

**Sh.A. Babajanova**

Chairman of the Scientific Seminar under the One-Time Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc))

**The aim of research work.** Development of diagnostic and prognostic approaches for assessing atherosclerotic plaque instability, considering zinc levels and the activity of zinc-dependent endopeptidases in patients with coronary artery disease and atherosclerotic lesions of the carotid arteries.

**Object of study** are 148 patients aged 45 to 89 with atherosclerotic plaques in the carotid arteries, identified using color duplex scanning of the major head arteries.

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

a direct correlation has been identified between the severity of carotid artery atherosclerosis and zinc levels in the blood, hair, and atherosclerotic plaques. It has been established that a decrease in zinc concentration in biological substrates may serve as a prognostic marker of the clinical course of the disease;

an inverse relationship has been revealed between serum zinc levels and TIMP-1 in patients with coronary artery disease and carotid atherosclerosis;

an increase in serum levels of MMP-9, TIMP-1, and their ratio has been demonstrated, along with a decrease in zinc concentration in hair and atherosclerotic plaques in patients with unstable carotid plaques;

analysis of the qualitative and quantitative features of carotid plaque instability has shown their significant impact on the diagnosis of plaque instability;

the developed logical model of carotid plaque instability has been validated as a tool for the early diagnosis of atherosclerotic plaque instability, in accordance with the selected research methods.

**Implementation of the research results.** Based on the results of scientific research on the development of diagnostic and prognostic approaches to assessing the instability of atherosclerotic plaques, taking into account zinc and zinc-dependent endopeptidases:

*first scientific novelty:* a direct correlation has been established between the severity of carotid atherosclerosis and zinc levels in blood, hair, and atherosclerotic plaques. It has been proven that a decrease in zinc concentration in biosubstrates may serve as a prognostic marker of the clinical course of the disease. These findings have been implemented in practice by orders of the Republican Specialized Center of Surgical Angioneurology No. 14 dated 27.01.2024 and the Tashkent City Consultative and Diagnostic Center No. 25 dated 07.02.2024 (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Conclusion No. 09/27 dated 26 November 2024). Social effectiveness: assessment of zinc levels in various biosubstrates made it possible to detect its deficiency at early stages and to prevent complications of atherosclerosis. Economic effectiveness: early detection of zinc deficiency contributed to reducing the number of hospitalizations associated with atherosclerosis complications. Conclusion: the obtained data provide a sound basis for the individualization of treatment strategies and correction of micronutrient status;

*second scientific novelty:* an inverse relationship has been established between zinc levels and TIMP-1 concentrations in the blood serum of patients with coronary artery disease and carotid atherosclerosis. The results have been implemented in

practice (Orders No. 14 of 27.01.2024 and No. 25 of 07.02.2024, Conclusion of the STC No. 09/27 dated 26.11.2024). Social effectiveness: studying the relationship between markers of atherosclerotic plaque (ASP) instability and zinc made it possible to substantiate that preventing zinc deficiency can improve early diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases and reduce the risk of complications. Economic effectiveness: early diagnosis of unstable ASPs and a personalized approach reduced treatment costs. Conclusion: this has enabled a comprehensive approach to the diagnosis and prognosis of unstable ASPs;

*third scientific novelty:* in patients with unstable carotid ASPs, elevated levels of MMP-9, TIMP-1, and their ratio in blood serum, as well as reduced zinc levels in hair and plaques, have been demonstrated. The results have been implemented in practice (Orders No. 14 of 27.01.2024 and No. 25 of 07.02.2024, Conclusion of the STC No. 09/27 dated 26.11.2024). Social effectiveness: a comprehensive assessment of plaque status enabled early detection of unstable plaques capable of causing vascular complications and increased the reliability of new diagnostic and prognostic approaches. Economic effectiveness: early diagnosis of unstable ASPs makes it possible to avoid costly surgical interventions and intensive therapy. Conclusion: zinc content in biological samples plays an important role in the pathogenesis of carotid atherosclerosis complications.

*fourth scientific novelty:* analysis of qualitative and quantitative parameters of unstable ASPs confirmed their significant impact on instability diagnostics. The results have been implemented in practice (Orders No. 14 of 27.01.2024 and No. 25 of 07.02.2024, Conclusion of the STC No. 09/27 dated 26.11.2024). Social effectiveness: identification of significant diagnostic parameters facilitated the systematization and generalization of patient examination data and improved diagnostic accuracy. Economic effectiveness: considering each parameter contributed to increasing the efficiency of diagnostics. Conclusion: in the process of forming the studied sample, 51 out of 83 parameters with positive informational value were selected, of which 31 were recognized as significant for making diagnostic decisions on ASP instability;

*fifth scientific novelty:* a logical model of unstable ASPs has been developed, corresponding to the selected examination methods, and its applicability for early diagnosis of plaque instability has been substantiated. The results have been implemented in practice (Orders No. 14 of 27.01.2024 and No. 25 of 07.02.2024, Conclusion of the STC No. 09/27 dated 26.11.2024). Social effectiveness: the implementation of the research results enabled effective assessment of ASP instability, prognosis of severe atherosclerosis progression and its complications, timely detection of patients with unstable plaques, and the development of preventive and therapeutic approaches. Economic effectiveness: effective assessment of ASP instability reduced hospitalization costs by 126.7 million soums. Conclusion: verification of the diagnostic model of the atherosclerotic process showed that in 92% of cases, expert evaluation coincided with the clinical diagnosis.

**The structure and volume of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, and a list of references. The dissertation spans 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе атеросклероза. // Монография. – Ташкент: “Turon-iqbol”, 2018. - 120 с.

2. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Каротид атеросклерози бўлган беморларда зардоб матрикс металлопротеиназаси-9 ва металлопротеиназа тўқима ингибитори-1нинг цинкнинг турли биосубстратлардаги миқдори билан боғлиқлиги таҳлили // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – № 5.1 (131). – С.138-140. (14.00.00; №19).

3. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов О.А., Борзова Н.С., Ша-Ахмедова Л.Р., Плугарь В.И., Мухамеджанова Н.И., Матякупова Г.Р. Каротид артериялари биоптатининг гистологик анализи маълумотларига кўра атеросклеротик пиллакча турғунлиги омили ҳамда ММП-9 ва ТИМП-1 миқдори орасидаги боғлиқлик // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2022. – спецвыпуск. – С.163-166. (14.00.00; №13).

4. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н., Ахматходжаева Д.А., Файзиев Б.С. Взаимосвязь уровня ММП-9 и ТИМП-1 и фактора стабильности атеросклеротической бляшки (по данным гистологического анализа биоптатов сонной артерии) // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – 2022. – № 2. – С.84-88. (14.00.00; №17).

5. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Сравнение уровня цинка в различных биосубстратах больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками // Клиническая лабораторная диагностика. - 2022. – №67(5). – С.271-276. (14.00.00, №91; Импакт-фактор – 1,004)

6. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н., Ахматходжаева Д.А., Мухамеджанова Н.И., Плугарь В.И. Сывороточные маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки (ММП-9, ТИМП-1), уровень цинка в различных биологических образцах у больных с каротидным атеросклерозом // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2023. – № 2. – С.178-183. (14.00.00; №13).

7. Usmanova Z.A., Rozixodjaeva G.A. Karotid aterosklerozida bilan kasallangan, insult o'tkazgan bemorlarda zardobdagi matriks metalloproteinaza-9 va uning to'qima ingibitori-1 faolligi, shuningdek, turli biologik namunalardagi rux miqdori // Tibbiyotda yangi kun. – 2025. – № 3 (77). – В. 280-285. (14.00.00; №22).

8. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Уровень цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек и сыворотке у больных атеросклерозом сонных артерий с учетом наличия сахарного диабета // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2025. – № 1. – С. 51-55. (14.00.00; №3).

9. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Исследование связи матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 с уровнем цинка в различных биосубстратах у пациентов с каротидным атеросклерозом // Медицинский журнал Узбекистана. – 2025. – №1. – С.128-134. (14.00.00; №8).

10. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Изменение уровня цинка в различных биологических материалах у пациентов с каротидным атеросклерозом: с симптомами и без них // Медицинский журнал Узбекистана. – 2025. – №1. – С.135-139. (14.00.00; №8).

11. Usmanova Z.A., Rozikhodjaeva G.A. Zinc levels in serum, hair, and atherosclerotic plaques, and mmp-9/timp-1 concentrations in carotid atherosclerosis: insights from symptomatic and asymptomatic patients // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(3). – P. 678-681. (14.00.00; №2).

12. Usmanova Z.A., Rozixodjaeva G.A. Qandli diabet fonidagi karotid aterosklerozi mavjud bemorlarning turli biosubstratlaridagi ruxning ahamiyati // Zamonaviy tibbiyot jurnali. – 2025. – № 2 (9). – В. 608-613. (14.00.00 ОАК нинг 355/6 сонли 2024 йил 7 июндаги қарори).

13. Rozixodjaeva G.A., Usmanova Z.A., Sha-Axmedova L.R., Axmatxojaeva D.A., Plugar V.I., Fayziyev B.S. Uyqu arteriyalaridagi aterosklerotik pilakcha noturg'unligini baholovchi biomarker sifatida qon zardobida matriks metalloproteinazalari-9 (MMP-9) va ularning ingibitorlari-1 (TIMP-1) miqdorlari // Tibbiyotda yangi kun. – 2025. – № 5 (79). – В. 106-110. (14.00.00; №22).

14. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Ша-Ахмедова Л.Р., Ахматходжаева Д.А., Плугарь В.И., Файзиев Б.С. Қандли диабет билан оғриган ва каротид атеросклерози аниқланган беморларнинг турли биологик субстратларида рux миқдорининг ахамияти // Тиббиётда янги кун. – 2025. – № 5 (79). – В. 393-397. (14.00.00; №22).

## **II бўлим (II часть; II part)**

15. Усманова З.А. Программа для прогнозирования нестабильности атеросклеротической бляшки каротидных артерий с помощью биомаркеров // Государственное патентное ведомство РУз. Свидетельство № DGU 21398 от 01 января 2023 года.

16. Usmanova Z.A., Rozixodjaeva G.A., Aripov A.N. Aterosklerotik pilakcha noturg'unligini baholash usuli // Uslubiy tavsiyanoma. - Toshkent, 2023. – 13 b.

17. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Диагностическая значимость цинка и цинк-зависимых эндопептидаз в оценке нестабильности атеросклеротической бляшки // Методическая рекомендация. – Ташкент, 2023. – 14 с.

18. Усманова З.А. Концентрация цинка в различных биосубстратах у больных каротидным атеросклерозом // Тезисы III Российского конгресса лабораторной медицины: 11 мая - 13 октября 2017. – Москва, 2017. - Лабораторная служба. - №3(60). – С. 62.

19. Усманова З.А., Борзова Н.С., Ша-Ахмедова Л.Р., Ахматходжаева Д.А. Взаимосвязь сывороточных уровней матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 с систолической функцией левого желудочка у больных каротидным атеросклерозом // материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации»: 24–27 октября 2017. - Санкт-Петербург, 2017. – С.450.

20. Усманова З.А., Арипов А.Н., Розыходжаева Г.А. Связь уровней матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 в сыворотке с диастолической функцией левого желудочка у больных каротидным атеросклерозом // Тезисы V юбилейного евразийского конгресса кардиологов: 11-12 сентября 2017. – Бишкек, Кыргызстан, 2017. – С. 49-50.

21. Усманова З.А. Оценка уровня цинка в волосах, биоптатах каротидных атеросклеротических бляшек и сыворотке крови в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа // Тезисы стендовых докладов (постеров) на РКЛМ 2018: Лабораторная служба. - №3. - выпуск 2. - 2018. – С. 138.

22. Усманова З.А. Встречаемость факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с атеросклерозом сонных артерий // Сб. тез. XIX Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2023: современное состояние проблемы»: 22-23 марта 2023. - онлайн. – С. 10.

23. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Уровень ММП-9 и ТИМП-1 в зависимости от гистологической картины сонных артерий // Сб. тез. «Евразийский Конгресс внутренней медицины»: 5-7 апреля 2023. – онлайн. – С. 36-37.

24. Усманова З.А. Структурные компоненты атеросклеротических бляшек у больных перенесших инсульт // Сб. тез. «XI евразийский конгресс кардиологов»: 17-18 мая 2023. – онлайн. – С. 84-85.

25. Усманова З.А. Встречаемость нестабильности атеросклеротических бляшек (по данным гистологического анализа) у больных выраженным каротидным атеросклерозом с симптомами и без симптомов // Сб. тез. II Всероссийского конгресса с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2023»: 30 мая-1 июня 2023. – Москва, 2023. – С.65.

26. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Математическая модель нестабильности атеросклеротической бляшки с учетом уровня матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов // Тезисы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2023»: 6-8 июня 2023. – Москва, 2023. – С. 28-29.

27. Усманова З.А. Содержание цинка в биологических образцах в группах пациентов с симптомами и без симптомов с выраженным каротидным атеросклерозом // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов: 21-23 сентября 2023. – Москва, 2023. – С. 359.

28. Усманова З.А. Уровень цинка в различных биосубстратах и концентрация ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке в группах пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом с симптомами и без симптомов //

Тезисы 9-Российского конгресса лабораторной медицины: 4-6 октября 2023. – Москва, 2023. – С. 112-113.

29. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Karotid aterosklerozi rivojlangan, simptomli va symptomsiz kechuvchi bemorlarning turli biosubstratlarida sink hamda qon zardobida MMP-9 va TIMP-1 miqdori // Тезисы международной конференции терапевтов «Ichki kasalliklarni tashxislash va davolashda innovasion texnologiyalar»: 19-20 мая 2023. – Ташкент, 2023. Терапевтический вестник Узбекистана. - 2023. - № 2. – С. 16.

30. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Оценка уровня цинка в разных биосубстратах, матриксной металлопротеиназы-9 и ее тканевого ингибитора-1 в зависимости от степени стеноза сонных артерий // Брошюра конференции евразийской ассоциации терапевтов «Инновации во внутренней медицине»: 12 сентября 2024. – Онлайн. – С. 7.

31. Усманова З.А. Уровень цинка в биологических образцах у больных атеросклерозом сонных артерий и сахарном диабетом 2 типа // Сборник тезисов VI международной конференции Евразийского ассоциации кардиологов «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024: 16-17 октября 2024. – онлайн Россия, 2024. – С. 75.

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



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBA'A UYI

**Босмахона лицензияси:**

**7716**



---

Разрешено к печати: 30 сентября 2025 года  
Объем – 3,8 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»  
Заказ № 5040 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru