

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/04.03.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХОЛИҚОВА ДИЛРАБОХОН СОБИРЖАНОВНА**

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ МЕТАБОЛИК  
ФАОЛЛИГИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**АНДИЖОН – 2024**

УЎК:612.35:612.343:615.35:616-092.11:616.36-002.2

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

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

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

<b>Холиқова Дилрабохон Собиржановна</b>	<b>5</b>
Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш.....	
<b>Холиқова Дилрабохон Собиржановна</b>	<b>19</b>
Совершенствование методов диагностики и лечения метаболической активности кишечной микробиоты у больных ишемической болезнью сердца.....	
<b>Kholikova Dilraboхon Sobirjanovna</b>	<b>23</b>
Improving the diagnosis and treatment of metabolic activity of the intestinal microbiom ein patients with coronary heart disease.....	
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати.....</b>	<b>42</b>
Список опубликованных работ.....	
List of published works.....	

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХОЛИҚОВА ДИЛРАБОХОН СОБИРЖАНОВНА**

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ МЕТАБОЛИК  
ФАОЛЛИГИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ  
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**АНДИЖОН – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар  
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.PhD/Tib.2234 рақам  
билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) тилда Илмий кенгаш вебсаҳифасида (info@adti.uz) ва «ZiyoNet» ([www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz)) ахборот таълим порталида жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Жўраева Мохигул Азимжановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**  
**Тулябаевна**

**Рустамова Мамлакат**

профессор

Тиббиёт фанлари доктори,

**Хабибуллаевич**

**Юлдашев Абдугани**

профессор

Тиббиёт фанлари доктори,

**Етакчи ташкилот:**  
**институти**

**Тошкент давлат стоматология**

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50, e-mail: info@adti.uz).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел.: (+998) 74-223-94-50.

Диссертация автореферерати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

2024 йил «\_\_\_» даги \_\_\_\_\_ -сонли баённомаси.

**Х.Х. Турсунов**

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

**Д.З. Мамарасулова**

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

**З.С.Салохиддинов**

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

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

### **Диссертация мавзунинг долзарблиги ва зарурияти.**

Дунёда юрак-қон томир тизими касалликлари ўлим кўрсаткичларининг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади. 2019 йилнинг якуни бўйича 17,9 миллион инсон юрак-қон томир тизими касалликлари таъсирланган ва вафот этган, ушбу кўрсаткич дунёдаги ўлимларнинг 32%-ни ташкил этган<sup>1</sup>. Уларнинг 85%-и юрак хуружи ва инсултлар билан боғлиқ. Юрак-қон томир тизими касалликлари тўрт турига бўлинади, уларнинг учинчиси иқтисодий кўрсаткичларга кўра орта ва паст давлатларда кўзатишган. Носоғлом овқатланиш, семизлик, гиподинамия, тамаки махсулотлари ва алкогольни меъёрдани ортиқ истеъмол қилиш каби хавф омилларини бартараф этиш юрак хасталикларини камайтиришда муҳим. Юрак-қон томир касалликларининг ривожланишини таъминлашда атеросклероз, артерияларнинг сурункали яллиғланиши ва липидлар оксидланиши каби факторларни кучайтириш критикал. Жуда муҳим, уларнинг ташхисини яхши кўрсатиш учун вақтида даво кўрсатиш лозим.

Жахонда ичак микробиоти инсон саломатлигини таъминлашда муҳим аҳамият касб этиши сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда ўз исботини топмоқда. Илгари ишлатилган “эубиоз”, “микрoэкология”, “нормобиоценоз” тушунчалари ўрнига бугунги кунда “микробиот” ибораси тиббиётда тобора кўпроқ ишлатилмоқда. Ўтказилган қатор тадқиқотларда ички аъзолар, хусусан юрак - қон томир касалликлари ривожланишида иммун – яллиғланиш тизимининг фаоллашиши, ушбу жараёнда ичак микробиотининг стимуляция қилиш таъсири мавжудлиги кўрсатилган. Ичак микробиотаси, овқатланиш тартиби ва таркиби, ундаги озуқа толаси, шиллик, глюкокаликс, эпителий, ҳужайра элементлари ҳамда шиллик қаватнинг ҳужайралараро матриксининг таркибий қисмлари, шунингдек уларни қон ва озуқа билан таъминловчи томирлари, лимфоид тўқималар ҳамда нерв чигалларини бирлаштирган ягона тизим ичак микроб - тўқима комплекси (ИМТК) билан боғлиқлиги кўрсатилган.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда, юрак ишемик касаллигини (ЮИК) даволашда қатор самараси исботланган дорилар қўлланиб келинишига қарамадан, ҳамон улардан ўлим хавфи юқорилигича қолмоқда. Атеросклерознинг келиб чиқишида ва зўрайишида, атеротромбоз сабабларини, тромбоцитлар агрегацияси ва бошқа жараёнларни тадқиқ қилишдаги тажриба мутахассисларнинг эътиборини кўп йиллардан буён тортиб келмоқда. Лабораторияларда янги замонавий ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш, инсон ичаклари микробиом таркиби ва метаболик фаоллиги билан боғлиқ турли касалликларни ундиришга оид янги шароитларни яратишда мукофотланган. Юрак-қон томир касалликлари, асосан ЮИК

---

<sup>1</sup>Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al./ “Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association,”// *Circulation*. 2016- vol. 133, - no. 4, - article e38. 63, б. e38 Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний //Медицина и экология. - 2017. - № 2. - С. 19-287;3, б. 19-287; Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al./ “Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association,”// *Circulation*. 2016- vol. 133,- no. 4,- article e38.63, б. e38

ҳолатларида, ичак микробиотаси ва моддалар алмашинувининг бузилиши (семизлик, дислипидемия) қайта кўриб чиқилади. Ушбу касалликларда микробиота триггер вазифасини (атеросклероз, семизлик, 2 тип қандли диабет, ичак яллиғланиши ва бошқалар) бажаради. Бактерияларнинг бири бири билан боғлиқлигини ўрганишда янги тиббий воситалардан фойдаланиш ва муолажаларда янги ёндаштиришга эътибор берилиш кўмакчи. Ошқозон ичак тизимида яшовчи ва турли экотизимни яратувчи микроорганизмлар тўплами ичак микробиомаси деб ёритилади. Ичак микробиотасини меъёрида бўлиши инсон саломатлигини белгиловчи муҳим омиллардан биридир. Лекин ичакнинг дисбиотик ҳолати ҳар хил касалликларни ва шу қаторда атеросклерозни ҳам келтириб чиқаради. Аҳоли орасида турли касалликлар ва улар туфайли юзага келадиган асоратларни эрта ташхислаш, олдини олиш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий – санитария ёрдамидан аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

хусусиятлари, тана вазни, қон босим ва овқатланиш тартиби каби хавф омилларга нисбатан фаол моддалар ҳолатини ўрганиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг турли мамлакатларида юрак хасталиги мавжуд бўлган беморларда метаболик кўрсаткич таҳлил қилинмоқда. Tang W.H. ва ҳаммуаллифлар томонидан - триметиламин-N-оксид (ТМАО) бирикмаси аниқланиб, фосфатидилхолин ва L-карнитин метаболизмидан келиб чиқиб, юрак қон томир юқори хавф омиллари мавжуд инсонларда уларнинг концентрацияси меъеридан баланд бўлганлиги тасдиқланган (Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB. - 2013). Каламушларда ўтказилган тажрибалар натижасида триметиламин-N-оксидни атероген ва тромбоген гипотезаси ўрганилган, аммо тўлиқ маълумот олинмаган (Nowiński A, Ufnal M- 2017). Инсонларда олиб борилган илмий изланишларда эса ушбу модданинг юрак хасталиқларига таъсири ҳақида бир бирига зид маълумотлар мавжуд (Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R., 2015). Охириги йилларда триметиламин-N-оксид ҳосил бўлиши ва чиқитга чиқарилиши жараёнида ичак микрофлорасининг етакчи таъсири ҳақида айрим тадқиқотчилар бир тўхтама келмоқда. Шу сабабли қатор илмий изланишларда ичак микробиомаси атеросклероз ва унга боғлиқ касалликларни

даволашда потенциал нишон бўлиб қолмоқда (Кашух Е.А., Ивашкин В.Т., 2017). Триметиламин-N-оксид ингичка ичак дистал қисми ва йўғон ичак давомида ишлаб чиқарилади [Falony G, Vieira-Silva S, Raes J., 2015;].

Маълумки, йўғон ичакда бактериялар сони ингичка ичакдагига нисбатан кўпроқ. Ошқозон ичак касалликларининг аксариятида, ичаклар моторикаси бузилганда ингичка ичакда ҳам бактериялар ўсиши кузатилади ва уларда ортиқча ўсиш синдроми ривожланади.

Ҳозирги кунда, баъзи илмий тадқиқотларда ортиқча бактерия ўсиш синдромини юрак қон томир хасталиклари билан боғлиқлиги кўрсатилган (Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, Shen B. , 2018). Джорджтаун университети тиббиёт факультетида (Вашингтон) Марта Д. Гей ва ҳаммуаллифлар томонидан ўт кислоталари ортишига қисқа занжирли пептид холецистокинин-8 сабабчи бўлиши ва улар ўз навбатида ТМАО кўпайишига олиб келишини сичқонларда ўтказган тажрибаларда кўрсатишган ва ХЦК рецептори блокатори сифатида проглумид қўллаб сичқонларда ёғли гепатозни олди олингани аниқланган (Марта Д. Гей, Хонг Цао, Нараян Шивапуркар, Шиванесан Дакшанамурти , Бхаскар Каллакури , Робин Д. Такер , Джон Квагян, Джилл П. Смит, 2022). Ҳозирга қадар ўт кислоталар ва бактериал ўсиш синдромини ортиши ҳамда метиламин метаболизмига таъсир этувчи омиллар бир бири билан боғлиқлиги мукамал ўрганилмаган ва уни юрак ишемик хасталиги билан алоқаси кўрсатилмаган, шунингдек, дисбиозни даволашда монанд даво чоралари танланмаган (Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, Smithson AT, Englund TR, Davy BM, Hulver M.W, Davy K.P., 2015; Tripolt NJ, Leber B, Triebel A, Köfeler H, Stadlbauer V, Sourij H., 2015). Ундан ташқари, юрак хасталиги билан оғриган беморларни комплекс даволашда ичак микробиотасига таъсир кўрсатиб, юрак қон-томир хавф омилларини камайтиришга йуналтирилган профилактик чора тадбирлар ишлаб чиқилмаган.

**Тадқиқот мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Андижон Давлат тиббиёт институтининг бi-22/4 рақамли 2023 йил буйруғига асосан бажарилган. Илмий иш Ўзбекистонда касалликларни эрта ташхислаш ва олдини олиш, диагностика, профилактика ва даволаш усуллариини такомиллаштириш билан боғлиқ илмий тадқиқотларнинг устувор йўналишларига мувофик амалга оширилди.

**Тадқиқот мақсади.** юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда ичак микробиотасининг ўзгаришини проатероген метоболит триметиламин-N-оксид ишлаб чиқарилишига таъсир кўрсатишини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва даволаш чора тадбирларни такомиллаштиришдан иборат

**Тадқиқот вазифалари:**

ЮИК билан касалланган беморларда фекал микрофлора ҳолатини ўрганиш;

беморларда ёш, тана вазни, қон босим ва овқатланиш тартиби каби хавф омилларга нисбатан триметиламин-N- оксидни миқдорий ўзгаришини баҳолаш;

турғун зўриқиш стенокардияси ФС 2 билан ташхисланган беморларда триметиламин N - оксиди ортишини липид спектри кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш;

аниқланган ичак дисбиозига ва атероген триметиламин N - оксидни ишлаб чиқарилишига қисқа занжирли пептид холецистокнин-8 таъсирини ўрганиш;

ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини олдини олиш ва даволашда комплекс муолажаларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида юрак ишемик касаллиги билан касалланган 90 нафар бемор ва 30 нафар нисбий соғлом кишиларда ўтқизилган инструментал ва лаборатор маълумотлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида Андижон давлат тиббиёт институти терапевтик бўлимларида ётиб даволанган юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси билан даволанаётган беморлар ва уларнинг клиник-лаборатор материаллари таҳлили олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, микроскопик, асбобий, махсус ва статистик текшириш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

Ўзбекистонда ЮИК билан касалланган беморларда триметиламин N-оксидни аниқлаш усули ишлаб чиқилган ва унинг миқдорини ичак дисбиози билан корреляцион боғлиқлиги исботланган;

илк бор ЮИК билан касалланган беморларда миллий овақатланишда триметиламин ҳосил бўлишига ёрдам берувчи озуқалар тури аниқланган ва ушбу озуқаларни триметиламин оксид миқдори ортиши билан боғлиқлиги ўрганилган;

комплекс терапиясида қисқа занжирли пептидлар рецептори антогонисти локсиклумид (итопринд гидрохлорид) ва дисбиозга қарши универсал пробиотик линекс форте қўллаган ҳолда ичак микробиомини юрак қон томир хавф кўрсаткичларининг камайишига таъсири баҳоланган;

комплекс даво таркибидаги қисқа занжирли пептидлар рецептори антогонисти иитопринд гидрохлорид ва линекс форте комбинациясини липид спектри кўрсаткичларини яхшиланишига ижобий таъсири этиши исботланган.

турғун зўриқиш стенокардияси 2 ФС билан хасталанган беморларда триметиламин продуцентларни инобатга олган ҳолда комплекс даво ва профилактика чора тадбирлари такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

меъда фаолиятига қисқа занжирли пептидларнинг иштироки тўғрисидаги тасаввурлар кенгайтирилган;

юик билан хасталанган беморларда атеросклероз ҳосил бўлишига ёрдам берувчи озуқалар турини камайтириш ва қизил гўшт, тухум маҳсулотлари истеъмолини ҳафтада 3 мартабадан оширмаслик тавсия этилган;

беморларда триметиламин N-оксид миқдорини ортиши ичак дисбиози билан биргаликда келиши аниқланган ва пробиотикни қўллашга кўрсатма



бўлган;

комплекс терапиясида қисқа занжирли ХЦК-1 рецептори антогонисти локсиклумид (итопринд гидрохлорид) ва универсал пробиотик линекс фортени қўллаш билан ичак микробиоми яхшиланган, натижада юрак қон томир касалликларни хавф омилларини пасайтириши аниқланган;

комплекс давога киритилган қисқа занжирли пептидлар рецептори антогонисти иитопринд гидрохлорид ва линекс форте комбинациясини липид спектри кўрсаткичларини яхшиланишига олиб келиши кўрсатилган;

турғун зўриқиш стенокардиясида беморларга атеросклерозни олдини олиш ва даволашда локсиглумид агонисти иитопринд гидрохлорид, шунингдек, универсал пробиотик линекс фортени қўллаб даволашни анъанавий негизида янги технология таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқот жараёнида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, бактериологик, микроскопик, клиник ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, уларни халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси билан хасталанган беморларда ичак дисбиозини қонда проатероген триметиламин-N-оксид ва қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ни ортишига таъсири билан изоҳланади.

Овқатланиш рационига фосфатидилхолин ва L-карнитин маҳсулотлари (қизил гўшт, сут маҳсулотлари, тухум) ортиши триметиламин N оксид миқдорини юқорилиги билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган ва юрак хасталиги билан оғриган беморларда диетик таклифларга қўшимчалар киритилган. Олинган натижаларни юрак қон-томир хавф омилларини пасайтиришда қўлланилиши, ичак микрофлорасини меъёрлаштиришда қисқа занжирли пептидлар рецептори блокатори иитопринд гидрохлоридни тавсия этилиши ичакдаги фосфодихолин ва карнитинга бой маҳсулотларни узоқ сақланиши ва бижғишини олдини олади ҳамда универсал пробиотик ёрдамида бифидумбактерия каби сапрофит микроорганизмларни ортишига олиб келади. Овқат рационини бундай ўзгартирилиши профилактика чора тадбирларини такомиллаштиришга ёрдам бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Илмий тадқиқот натижалари Наманган вилояти ва Фарғона вилоят Тошлоқ туманининг катта ва ўрта ёшдаги аҳолиси ўртасида юрак ишемик касаллиги билан касалланган беморларда ичак микробиотаси фаоллигини аниқлаш ва даволаш бўйича:

### **1-ИЛМИЙ ЯНГИЛИК**

**Илмий янгиликнинг моҳияти:** ЮИК билан хасталанган беморларда триметиламин N-оксидни Ўзбекистон худудида аниқлаш усули илк бора ишлаб чиқилган ва унинг миқдорининг ортиши ичак дисбиози билан

корреляцион боғлиқлиги исботланган,триметилаин-N-оксид миқдорини ортишида қисқа занжирли пептидлар ўрни ўрганилди.

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** текширув доирасида триметиламин N оксидни Ўзбекистон худудида аниқлаш усули илк бора ишлаб чиқилган, қисқа занжирли пептидлар ортиши у билан корреляцион боғлиқлиги исботланган ва уларни атеросклероз предиктори сифатида қўллашга имкон берган.

**Илмий янгиликнинг амашиётига жорий қилиниши:** Наманган вилояти Республика ихтисосштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Наманган филиали (буйруқ № 142, 9.08.2023 асосида) ва Фарғона вилояти Тошлоқ тумани тиббиёт бирлашмаси (буйруқ №137, 5.08.2023 асосида) амалиётига жорий этилди.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: қонда триметиламин N-оксид ва қисқа занжирли пептид 8 ни аниқлаш атеросклероз ривожланишини эрта аниқлайди ва диагностикага жорий этиш қиммат баҳо текширув усуллардан фойдаланишни олдини олиш имкониятини яратган (коронарография, липид спектор ва бошқа текшириш усуллар).

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: тавсия этилган лаборатор текшириш усули ташхислаш ва даволашда қўшимча текширишлар ўтказилиши талаб этмайди, қўлланиладиган патогенетик даво амбулатор равишда давом этиш тавсиясига асосланиб, тадқиқотга талаб этиладиган даво вақти 12 кундан 8 кунгача (1 кунлик ётоқ 250000, дори дармон 1600000 даво курсига) қисқартирилиши ҳисобига иқтисод қилишга эришилган (анъанавий ташхис даволаш усулининг ўртача нархи 1-бемор учун бюджет ҳисобидан 4600000 сўмни ташкил қилса, тавсия этилган усул билан текшириб олиб бориш 7 кун бўлади ва нархи эса 3350000 сўм).

**Хулоса:** Тавсия этилган ташхислаш ва даволаш усулдан фойдаланиш муолажаларни ўтказиш вақтини 1-1,5 баробар қисқартириб, диагностика қилиш ҳисобига бюджет маблағларини 1250000 сўмга иқтисод қилиш имкониятини берган.

Холиқова Дилрабо Собиржоновнанинг «Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасининг замонавий имкониятлари» мавзусида илмий янгиликларни даволаш профилактика муассасаларига жорий этилиши Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашида 2023 йил 27 июндаги №6 і-27/и -сон билан тасдиқланган.

## **2-ИЛМИЙ ЯНГИЛИК**

**Илмий янгиликнинг моҳияти:** ЮИК билан хасталанган беморларда миллий овақатланишда триметиламин ҳосил бўлишига ёрдам берувчи озуқалар тури аниқланган ва ушбу озуқаларни триметиламин оксид миқдори ортиши билан боғлиқлиги ўрганилган;

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** ЮИК билан хасталанган беморларда

ичак микробиотаси ўзгарган яъни лактобактериялар сони  $10^4$  дан, бифидобактериялар сони  $10^6$  дан камайиб, шартли патоген бактериялар сони  $10^7$  дан кўпайганда ичак дисбиози рифожланади. Бундай ҳолатда эса ТМАО миқдори ортади. Триметиламин фосфадилхолин ва L-карнитин метаболити бўлиб, у қизил гўшт, сут, тухум ва пишлоқ маҳсулотларида кўп. Фосфадилхолин ва L-карнитин ингичка ичакда қисман сўрилиб қолган қисми йўғон ичакда сўрилади у ердаги бактериялар ёрдамида сўрилади. Шу озуқаларни диетик тавсияларда камайтириш атеросклероз ривожланишини, юрак хасталигини асоратларини олдини олади.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Наманган вилояти Республика ихтисосштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Наманган филиали (буйруқ № 142, 9.08.2023 асосида) ва Фарғона вилояти Тошлоқ тумани тиббиёт бирлашмаси (буйруқ №137, 5.08.2023 асосида) амалиётга жорий этилди.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: диетик тавсияларда фосфадилхолин ва L-карнитин маҳсулотларни истеъмолини ҳафтада 3 маротабадан ортирмаслик беморларни даволаш сифатини 85%га яхшиланишига имкон берган.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: Беморлар диетасида қизил гўштни паранда ва денгиз маҳсулотларга алмаштириш, тухумни 3 донадан ҳафтасига оширмаслик, кўпроқ қарам истеъмолини парhezга қўшиш беморга ҳафтага бир киши учун сарф харажат 1000000 атрофида бўлса (1 кг мол гўшти 100000 сўм.) паранда гўштига ўтганда (1 кг товуқ гўшти 35000) 600 000 гача тушади. Бунда биз 60% озуқага иқтисод қилган бўламиз.

**Хулоса:** диетик тавсияларда фосфадилхолин ва L-карнитин маҳсулотларни истеъмолини ҳафтада 3 маротабадан ортирмаслик беморларни даволаш сифатини 85%га яхшиланишига имкон бериши аниқланган, тўғри диетик тавсиялар ҳисобига 60% гача маблағлар иқтисод қилинган.

Холиқова Дилрабо Собиржоновнинг «Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метабolik фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасининг замонавий имкониятлари» мавзусида илмий янгиликларни даволаш профилактика муассасаларига жорий этилиши бўйича Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашида 2023 йил 27 июндаги №6 i-27/u -сон билан тасдиқланган.

### **3-ИЛМИЙ ЯНГИЛИК**

**Илмий янгиликнинг моҳияти** ЮИК комплекс терапиясида қисқа занжирли пептидлар рецептори антогонисти локсиклумид (итопринд гидрохлорид) ва дисбиозга қарши универсал пробиотик линекс форте қўллаган ҳолда ичак микробиомини юрак қон томир хавф кўрсаткичларининг камайишига таъсири баҳоланган;

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** ЮИК комплекс терапиясида қисқа занжирли ХЦК-1 рецептори антогонисти иитопринд гидрохлорид ва дисбиозга қарши универсал пробиотик линекс форте қўллаган ҳолда ичак

микробиомини юрак қон томир хавф кўрасаткичларининг камайиши яхшиланган ва уларни комбинацияси ичак микрофлорасини, липид спектр кўрсаткичлари, холестерин, паст зичликдаги липопротеидлар, трансминаза, қон босимни пасайтиришга ва юқори зичликдаги липопротеинлар ортишига ижобий таъсир қилган.

**Илмий янгиликнинг амалиётига жорий қилиниши:** Наманган вилояти Республика ихтисосштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Наманган филиали (буйруқ № 142, 9.08.2023 асосида) ва Фарғона вилояти Тошлоқ тумани тиббиёт бирлашмаси (буйруқ №137, 5.08.2023 асосида) амалиётига жорий этилди.

**Илмий ишнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагича; таклиф этилган фармакологик комбинацияда юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларни стандарт даволашга қўшимча қилиб даволаш натижасида беморларда атеросклероз профилактикаси ўтказилган, липид спектр кўрсаткичлари пасайган, ичак фаолияти меъерлашган, қон босим тушган, даволаниш учун кетган ўртача харажатлар нархи камайган.

**Илмий ишнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат; тавсия этилган фармакологик комбинация юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларни патогенетик даволаш натижасида иқтисодий самарадорликни юқорилиги 60% гача маблағлар тежалишига эришилган.

**Хулоса:** бундай даволаш усули клиницистлар даволаш алгоритмини тўғри танланишига олиб келади.

Холиқова Дилрабо Собиржоновнанинг «Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасининг замонавий имкониятлари» мавзусида илмий янгиликларни даволаш профилактика муассасаларига жорий этилиши Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашида 2023 йил 27 июндаги №6 і-27/у -сон билан тасдиқланган.

#### **4-ИЛМИЙ ЯНГИЛИК**

**Илмий янгиликнинг моҳияти:** ЮИК комплекс даво таркибидаги қисқа занжирли пептидлар рецептори антогонисти итоприд гидрохлорид ва линекс форте комбинациясини липид спектри кўрсаткичларини яхшилланишига ижобий таъсири этиши кўрсатилган.

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** ЮИК комплекс терапиясида қисқа занжирли ХЦК-1 рецептори антогонисти итоприд гидрохлорид ва дисбиозга қарши универсал пробиотик линекс форте қўллаган ҳолда ичак микробиомини юрак қон томир хавф кўрасаткичлари камайишига таъсири тасдиқланган ва уларни комбинацияси липид спектр кўрсаткичлари яхшилланишига ижобий таъсир қилган.

**Илмий янгиликнинг амалиётига жорий қилиниши:** Наманган вилояти Республика ихтисосштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Наманган филиали (буйруқ № 142, 9.08.2023 асосида) ва Фарғона вилояти Тошлоқ тумани тиббиёт бирлашмаси (буйруқ №137, 5.08.2023 асосида) амалиётига жорий этилди.

**Илмий ишнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагича; таклиф этилган фармакологик комбинацияда юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларни стандарт даволашга кўшимча қилиб даволаш натижасида беморларда атеросклероз профилактикаси ўтказилган, липид спектр курсаткичлари пасайган, даволаниш учун кетган ўртача ҳаражатлар нархи камайган.

**Илмий ишнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат; тавсия этилган фармакологик комбинация юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларни патогенетик даволаш натижасида иқтисодий самарадорликни юқорилиги 60% гача маблағлар тежалишига эришилган.

**Хулоса:** бундай даволаш усули клиницистлар даволаш алгоритмини тўғри танланишига олиб келади.

Холиқова Дилрабо Собиржоновнанинг «Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасининг замонавий имкониятлари» мавзусида илмий янгиликларни даволаш профилактика муассасаларига жорий этилиши Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашида 2023 йил 27 июндаги №6 i-27/u -сон билан тасдиқланган.

### **5-ИЛМИЙ ЯНГИЛИК**

**Илмий янгиликнинг моҳияти:** юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси 2 ФС билан хасталанган беморларда триметиламин продуцентларни инобатга олган ҳолда комплекс даво ва профилактика чора тадбирлари такомиллаштирилган.

**Илмий янгиликнинг аҳамияти:** юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси 2 ФС билан хасталанган беморларда триметиламин продуцентларни инобатга олган ҳолда комплекс даволашни ўзига хос хусусиятларига асосланиб даволашни индивидуал танлашга имкон берган.

**Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:** Наманган вилояти Республика ихтисосштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Наманган филиали (буйруқ № 142, 9.08.2023) ва Фарғона вилояти Тошлоқ тумани тиббиёт бирлашмаси (буйруқ №137, 5.08.2023) амалиётига жорий этилди.

**Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: беморларда тўғри диетик маслаҳатларни олиб бориш, 53% иқтисод қилишга олиб келган. Триметиламин N-оксид ва холецистокинин 8 микдорини аниқлаш билан ривожланган атеросклерозни олдини олиши, Линнекс форте ва итоприд гидрохлорид комбинациясини қўллаш антиатеросклеротик таъсир кўрсатиши ва ўлим кўрсаткичини пасайтириши, беморларни даволаш сифатини 85% га яхшиланиши исботланган.

**Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: Ушбу усулда диагностика, даволаш ва профилактика ўтказишда йиллик иқтисодий самарадорлик:

$$C = C_{\text{йил}} - X_{\text{пу}} - X_{\text{ду}} = 4426000 - 492800 - 120000 = 3813200 \text{ сўм.}$$

Бу ерда, С<sub>йил</sub> – ўртача йиллик тежамкорлик; X<sub>пу</sub> – янги прогностик

усулга бир марта тўланадиган ҳаражат ; Хду – янги диагностик текширувига кетган бир марталик ҳаражат.

Биринчи босқичда макро- ва микро даражада фаолият самарадорлиги куйидагича ҳисобланади.

$$K_{сам} = C_{йи} / X = 3813200 / 542600 = 7.$$

Бу ерда,  $K_{сам}$  – янги диагностик усулни ишлаб чиқиш ва татбиқ этишга ҳаражат самарадорлиге коэффиценти;  $C_{йи}$  – йиллик иқтисодий самарадорлик;  $X$  – янги прогностик усулни ишлаб чиқиш ва татбиқ этишга сарфланган ҳаражатлар йиғиндиси ( $X_{ич} + X_{тэ}$ ). даволаш ҳисобига 53% гача маблағлар иқтисод қилиш имконини беради.

Холиқова Дилрабо Собиржоновнанинг “Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасининг замонавий имкониятлари» мавзусида илмий янгиликларни даволаш профилактика муассасаларига жорий этилиши Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашида 2023 йил 27 июндаги №6 і-27/и -сон билан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Унинг ҳажми 112 бетни ташкил этган.

### **ДИСЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга эҳтиёж асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан технологиялари устивор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларининг илмий-амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи **адабиётлар шархи** бобида мавзуга тегишли маълумотлар, хусусан юрак ишемик касаллиги эпидемиологияси, юрак ишемик касаллиги, дисбиоз, микробиота, атеросклероз, қиска занжирли пептидларни дисбиозни кечишига таъсири, юрак қон томир тизимида I-карнитин таъсири, юрак қон томир касалликларида пробиотикларни қўллаш, диета ва унинг аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи **«тадқиқот материаллари ва усуллари»**га бағишланган бобида клиник материалнинг умумий таснифи, лаборатория ва

асбобий тадқиқот текшириш усуллари ҳамда олинган натижаларни статистик қайта ишлаш маълумотлари келтирилган.

Изланиш Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг 2 терапия бўлимида ички касалликлар пропедевтикаси кафедрасида ўтказилди.

Текширишни ташкил этишда кузатувдагилар стабил турғун зўриқиш стенокардиянинг 2 функционал синфи билан хасталанган беморлардан тасодифий танлов йўли билан шакллантирилди. Улар репрезентатив бўлиши учун кузатувга максимал клиник бир хил беморлар олинди. Оғир сурункали юрак қон - томир етишмовчилиги, анамнезда миокард инфаркти, мия қон-томир айланишини бузилиши ва клиник жиҳатдан аҳамиятли умумий соматик патологияга эга бўлган (қандли диабет) беморлар кузатувга киритилмадилар.

ЮИК турғун зўриқиш стенокардияси 2 функционал синф ташхиси қўйилган ҳар иккала жинсдаги 120 нафар беморлардан 90 тасида дастлабки текширувда ичак дисбиози аниқланди. Касалликни ўртача давомийлиги  $9,46 \pm 0,54$  йилни ташкил этди. Кузатувга олинганлар қабул қилинган терапияга қараб 3 тадқиқот ва 1 назорат гуруҳига ажратилдилар. 1 гуруҳга киритилган 30 бемор стандарт терапия (нитратлар, ангиотензинни айланттирувчи фермент ингибиторлари, бета блокаторлар, кальций каналлари антагонистлар) қабул қилдилар. 2 гуруҳ 30 кишига стандарт давога негизида қўшимча Линекс форте 1 капсуладан 2 маҳал 28 кун буюрилди. 3 гуруҳ 30 кишига стандарт даво + линекс форте ва ХЦК-1 рецептори блокатори итоприд гидрохлорид 1 таб 2 маҳал овқатдан аввал 28 кун давомида берилди. 4 назорат гуруҳи (юрак ишемик касаллиги белгилари бўлмаган кишилар) 30 кишига муолажалар буюрилмади. Улар тўғрисидаги маълумотлар 1-жадвалда келтирилган.

### 1-жадвал

#### Кузатувга олинган беморларнинг гуруҳлари.

Кузатувдагилар гуруҳи, n=120			
1 гуруҳ n=30	2 гуруҳ n=30	3 гуруҳ n=30	4 гуруҳ n=30
Стандарт даво	Стандарт даво+ линекс форте 1 капс 2 маҳал	Стандарт даво линекс форте 1 капс 2 маҳал+итоприд гидрохлорид 1 таб 2 маҳал	Назоратга олинган соғлом кишилар

Диссертациянинг «Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностикаси, даволаш ва профилактикаси» га бағишланган учинчи боби бта бўлимдан иборат. Уларнинг биринчиси парагрфи «ЮИК билан хасталанган беморларнинг умумий таърифи»га бағишланган.

Инсон саломатлиги ва иш фаолиятини муқобил маромда ушлаб туриш учун ичак микробиотаси етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Ошқозон ичак аутофлораси меъёрида бўлса ички аъзо ва тизимлар бир маромда ишлайди, дисбиоз ривожланганда эса турли касалликлар келиб чиқади. Сўнги йилларда ичак дисбиозини меъёрлаштириш йўналишида қатор изланишлар олиб борилди, аммо унинг турли ўтказувчи сигналлари ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабаб дисбактериозни инсон соғлигига таъсири ва касалликларни келиб чиқишидаги ўрнини ўрганиш давом этмоқда. Юқорида келтирганимиздек, изланишда 90 нафар юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси 2 функционал синфи ҳамда ичак дисбиози биринчи ва иккинчи даражаси аниқланган беморлар иштирок этди. Уларни ўртача ёши 58,5±1,2 ташкил этди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 2-жадвалда келтирилган.

## 2-жадвал

### Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг гуруҳлар кесимида жинс ва ёши бўйича маълумотлар.

Ўзгарувчанлар		1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ	4-гуруҳ	P	Жами
		(N=30)	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=120)
Жинс	Аёл	17 (56.7%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	12 (40.0%)	0.112	63 (52.5%)
	Эркак	13 (43.3%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Ёш категори ялари	30-49	5 (16.7%)	8 (26.7%)	6 (20%)	15 (50,0%)	<0,00 1	34 (28.4%)
	50-59	10 (33,3%)	12 (40.0%)	11 (36.7%)	11 (36.7%)		44 (36.6%)
	60-69	12 (40.0%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	2 (6.7%)		32 (26,7%)



	70	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)		10 (8,3%)
--	----	--------------	--------------	----------	----------	--	--------------

2 жадвалда келтирилганидек барча изланишга олинганлар 4 гуруҳ кесимида гендер фарқ бўйича ўрганилди ва улар орасида аёллар 63 нафарни (52,5%), эркаклар 57 нафарни (47,5%) ташкил этди. Бунда имкон қадар изланишга жалб қилинганлар орасида катта фарқ бўлмаслигига ҳаракат қилинди. Ҳар бир гуруҳ кесимида гендер фарқ ўрганилганда, 1 ва 3 гуруҳ беморлар орасида нисбатан аёллар, 2 ва 4 гуруҳларда эса эркаклар кўпроқ аниқланди ( $p=0,112$ ). Ёш категориялари бўйича изланишга реципиентлар қуйидагича ажратилди 30-49 ёшда 34 нафар (28,4%); 50-59 ёшда 44 нафар (36,6%), 60-69 ёшда 32 нафар (26,7%), 70 ёш 10 (8,3%) нафарни ташкил этди. Шулардан, 1 гуруҳга киритилганлар 30-49 ёшда 5 (16,7%), 50-59 ёшда 10 (33,3%), 60-69 ёшда 12 (40,0%), 70 ёшдагилар 3 нафар (10,0%) беморлар танланди. 2 гуруҳга 30-49 ёшдагилар- 8 (26,7%), 50-59 ёшдагилар- 12 (40,0%), 60-69 ёшдагилар-7 (23,3%), 70 ёшдагилар- 3 нафар (10,0%); 3 гуруҳга 30-49 ёшдагилар - 6 (20,0%), 50-59 ёшдагилар -11 (36,7%); 60-69 ёшдагилар -11 (36,7%); 70 ёшдан юқорилар – 2 (6,7%) нафар беморни ташкил этди. Назорат гуруҳига ЮИК билан хасталанмаган инсонлар сарланди ва 4 гуруҳга қуйидаги ёшлар киритилди; 30-49 ёш 15 нафар (50%); 50-59 ёшдагилар 11 нафар (36,7%); 60-69 ёшдагилар 2 нафар (6,7%) 70 ёшдагилар назорат гуруҳига 2 нафар (6,7%) киритилди. Барча бемор ва реципиентларни гуруҳларга ажратишда бир бирига яқин ҳолатни қўллашга ҳаракат қилинди( $p<0,001$ ).

Тадқиқот давомида ЮИК билан хасталанган беморларда триметиламин-N-оксид концентрацияси ТМАО ни ёш билан боғлиқ ҳолатлари ўрганилган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 3-жадвалда келтирилган.

### 3-жадвал

#### Кузатувдаги беморларда триметиламин-N-оксид ёш ва гендер фарқга нисбатан ўзгариши.

Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган	ТМАО меъёрида	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Жинси	Аёл	51 (56,7%)	12 (40%)	0,112	63 (52,5%)
	Эркак	39 (43,3%)	18 (60,0%)		57 (47,5%)
	30-49	19 (21%)	15 (50%)	<0,001	34 (28,3%)

Ёш категориял ари	50-59	33 (36.7%)	11 (36.6%)		44 (36,7%)
	60-69	30 (33.3%)	2 (6.7%)		32 (26.7%)
	70	8 (9%)	2 (6,7%)		10 (8,3%)

ТМАО ни меъёрида кузатилиши назорат гуруҳида эркаларда 18 нафар (60%) ва аёлларда 12 нафар (40%) кузатилди. Қолган ёшдаги гуруҳларда; 30-49 ёшда 15 (50%), 50-59 ёшда- 11 (36.6%), 60-69 ёшда 2 (6.7%), 70 ёшда 2 (6.7%) ТМАО меъёр кўрсаткичи кузатилди ( $p < 0,001$ ).

ТМАОни ортиши 30-49 ёшда 19 нафар (21,1%), 50-59 ёшда 33 (36,7%), 60-69 ёшда 30 нафар (33,3%), 70 ёшда 8 нафар беморларда (9%) кузатилди ( $p < 0,001$ ).

Клиник лаборатор текширув хулосалари;изланиш давомида барча беморларда лаборатор текширувлар тўлиқ олиб борилди ва жами текширилганлар 120 нафарни ташкил этди.

Тадқиқотда беморларнинг биокимёвий таҳлил натижалари гуруҳлар кесимида аниқланган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 4-жадвалда берилган.

#### 4-жадвал

#### Кузатувга жалб қилинган беморларнинг гуруҳлар кесимидаги биокимёвий таҳлил натижалари.

Ўзгарувчанлар		1- гуру ҳ	2- гуру ҳ	3- гуруҳ	P	Жами (N=90)
		(N=30)	(N=30)	(N=30)		
Холецистокини н	Меъёрида	3 (10.0 %)	9 (30.0 %)	2 (6.7% )	<0,0 01	14 (15.6%)
	Патология	27 (90.0 %)	21 (70.0 %)	28 (93.3 %)		76 (84,4%)
Холестерин	Меъёрида	9 (30,0 .7%)	14 (46,7 %)	13 (43.3 %)	<0.0 01	36 (40.0%)

	Патология	21 (70.0 %)	16 (53,3 %)	17 (56.7 %)			54 (60,0%)
Триглицеридлар	Меъёрида	8 (26.7 %)	2 (6.7 %)	15 (50.0 %)	<0.0 1		25 (27,7%)
	Патология	22 (73.3 %)	28 (93.3 %)	15 (50.0 %)			65 (72,2%)
Паст зичликдаги липопротеинлар	Меъёрида	1 (3.3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	<0.0 1		9 (10%)
	Патология	29 (96.7 %)	26 (86,7 %)	26 (86,7 %)			81 (90.0%)
Юқори зичликдаги липопротеинлар	Патология	2 (6,7 %)	1 (3.3 %)	1 (3,3%)	<0.0 01		4 (22.5%)
	Меъёрида	28 (93,3 %)	29 (96,7 %)	29 (96,7 %)			86 (95,5%)

Жадвалда келтирилганидек 1 гуруҳда 27 (90.0%), 2 гуруҳда 21 нафар (70.0%); 3 гуруҳда 28 нафар беморда (93.3%) ТМАО ортиши билан муштаракликда ХЦК -8 ни ҳам қондаги даражаси юқори бўлди ( $p < 0,001$ ). Барча гуруҳлардаги 76 нафар беморда (84,4%) ХЦК-8 меъёридан кўтарилганлиги қайд этилди.

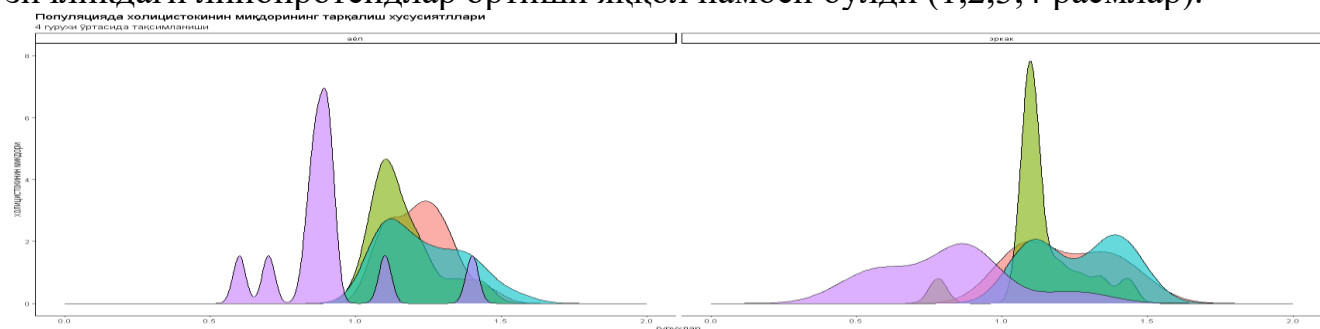
Триглицеридлар 1 гуруҳ-22 (73,3%), 2 гуруҳда 28 нафар (93,3%), 3 гуруҳда 15 нафар (50,0 %), жами 65 нафар ЮИК билан хасталанган беморларда триглицеридларни меъёридан юқорилиги кузатилди (72,2%), ( $p < 0,01$ ).

Холестерин 1 гуруҳда 21 нафар (70.0%), 2 гуруҳда 16 (53.3%) ва 3 гуруҳда 17 (56,7%) нафар беморда меъёрдан юқорилиги қайд этилди. Барча гуруҳлар бирга ўрганилганда уларни 54 нафарида холестерин меъёридан юқорилиги аниқланди (60,0% ), ( $p < 0,001$ ).

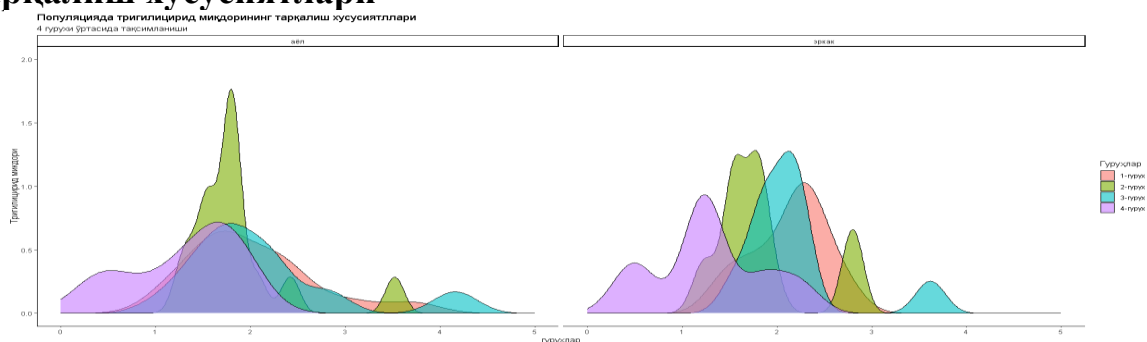
Паст зичликдаги липопротеидлар ортиши ҳам ТМАО юқорилиги билан бирга кечди. 1 гуруҳда 29 нафар (96,7%), 2 гуруҳда 26 нафар (86,7%) ва 3 гуруҳда 26 нафар беморда (86,7%) унинг юқорилиги қайд этилди. Барча гуруҳ беморларни 81 нафарда (90%) паст зичликдаги липопротеинлар юқорилиги кузатилди.

Юқори зичликдаги липопротеидлар таҳлилида ТМАО ортиши билан уларни пасайиши аниқланди. 1 гуруҳда 28 (93,3%), 2 гуруҳда 29 (96,7%) ва 3 гуруҳда 29 нафар (96,7%) тенглиги аниқланди. Барча беморларни 86 нафарда (95,5%) юқори зичликдаги липопротеинлар пасайиши қайд этилди ( $p < 0,001$ ).

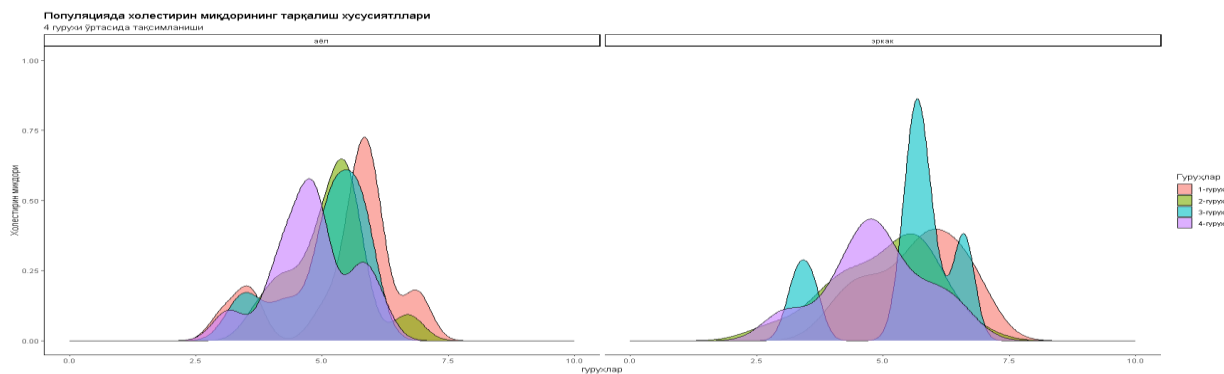
Юқорида келтирилган кўрсаткичлар расмларда тасвирланганда назорат гуруҳига нисбатан ХЦК-8, холестерин, триглицерид ва паст зичликдаги липопротеидлар ортиши яққол намоён бўлди (1,2,3,4 расмлар).



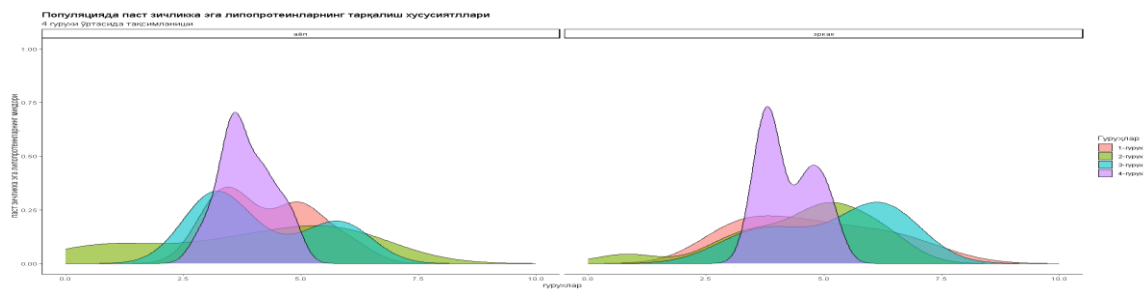
**1- расм. Холецистокинин-8 миқдорини ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари**



**2-расм. Триглицеридларни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари**



### 3-расм. Холестеринни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари



4-расм. Паст зичликдаги липопротеидларни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари.

Расмларда тасвирланганидек асосий ўзгаришлар 1,2 ва 3 гуруҳларда кузатилган.

Юрак ишемик касаллигини дисбиоз билан кечганда триметиламин N-оксидга боғлиқ ҳолда асбобий ва бемор шикоятлари ҳамда хавф омилларининг кузатилишига бағишланган парагрфимизга тадқиқотга жалб этилган беморларда кузатилган асбобий текширишлардаги ўзгаришлар баён қилинган ва қуйидаги 5-жадвалда қон босими, ультратовуш ҳамда ЭКГ даги ўзгаришлар келтирилган.

5

-  
жад  
вал

Тадқиқотга жалб этилган беморлардаги триметиламин N-оксид турли даражаларида айрим асбобий текширишлардаги ўзгаришлар.

Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган	ТМАО меъёрида	р	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Артериал босим	1-босқич	19 (21,1%)	6 (20,0%)	<0.001	25 (20,9%)
	2-босқич	40 (44,4%)	2 (6,7%)		42 (35,0%)
	3-босқич	21 (23,4%)	1 (3,3%)		22 (18,3%)
	Меъёрида	10 (11,1%)	21 (70,0%)		31 (25,8%)
Ультратовуш текшируви	Гепатоз 1- даража	6 (6,6%)	3(10,%)	0.224	9 (7.5%)
	Гепатоз 2- даража	9 (9.9%)	0 (0%)		9 (7.5%)

	Гепатоз 3- даража	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3.3%)
	Холецистит, ўт пуфаги дискинезияси	70 (76.9%)	16 (53.3%)		86 (71.7%)
	Ўзгаришсиз	1(1.1%)	11(36.7%)		12(10%)
ЭКГ	Аритмиялар	10 (11,1%)	2 (6,7%)	<0.001	12 (10%)
	Гипертрофия	55 (61,1%)	10 (33,3%)		65 (54,2%)
	Гипоксия	2 (2,2%)	3 (10,0%)		5 (4,2%)
	Ишемия	17 (18,9%)	2 (6,7%)		19 (15,8%)
	Меъер	6 (6,7%)	13(43,3%)		19(15,8%)

Жадвалда келтирилганидек ТМАО ортишида қон босимини меъёрда бўлиши 10 нафар беморда (11,0%), 1 босқичи 19 нафар беморда (21,1%), 2 босқичи 40 нафар беморда (44,4%) ва унинг 3 босқичи 21 нафар беморда (23,4%) кузатилди. Лекин, ТМАО меъёрида бўлган беморларнинг 6 нафариди (20,0%) нишон аъзоларда ўзгаришлар кузатилмади, 2 босқич гипертензия 2 нафариди (6,7%), 3 босқич эса 1 нафарда (3,3%) кузатилди. Уларнинг 21 нафариди кўрсткичлар меъёрда бўлиши қайд этилди.

Ёғли гепатоз белгилари кузатувимиздаги беморларда камроқ аниқланди ва улардан ТМАО қонида юқори бўлган беморларда аниқланди. ТМАО ортган гуруҳдаги 90 нафар беморлардан 6 тасида (6,6%) 1 даражали гепатоз, 9 нафариди (9,9%) 2 даражали гепатоз, 4 нафариди (4,4%) 3 даражали гепатоз аниқланди. Лекин, ультратовуш текширув ўтказганимизда 70 нафар беморларда (76,9%) холецистит, ўт пуфаги дискинезияси кузатилди

ЭКГ тахлилида, ТМАО ортган беморларнинг 10 нафариди (11,1%) аритмиялар, 55 нафариди (61,1%) чап қоринча гипертрофияси, 2 нафариди (2,2%) гипоксия, 17 нафариди (18,9%) ишемия, қолганларда 6 нафарда (6,7%) меъер ўзгаришлар кузатилди.

ТМАО ортмаган гуруҳда бу ўзгаришлар 2 нафарда (6,7%) аритмиялар, 10 нафариди чап қоринча гипертрофияси (33,3%), 3 нафарда (10,0%) гипоксия, 2 нафарда (6,7) ишемия белгилари, қолган 13 нафариди (43,3%) меъер кўрсаткичлар кузатилди.

Маълумки, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти инсонларга чегараланган ош тузи, тўйинган транс ёғларни кам истеъмол қилиш, улардан фарқли ўлароқ мева ва сабзавотларни мунтазам истеъмол қилишни тавсия этади. Сўнги йилларда ТМАО нинг атероген метаболит таъсири ҳақида маълумотлар ва уни камайишига олиб келувчи озик овқатлар уларни

потенциал камайтириш юрак қон-томир касалликлари хавфини пасайишига олиб келиши ўрганилмоқда. Бунда рационал овқатланиш ва номедикаментоз муолажалар юрак қон-томир тизими касалликларини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга.

Тадқиқотимизда ТМАОни кўпайиш даражасини ўрганганиш жараёнида барча беморларга алоҳида анкета тарқатилди. Кузатувдагиларнинг овқатланиш тартиби ва унинг таркиби ичак микроблари билан боғлиқлиги ўрганилди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 6-жадвалда келтирилган.

#### 6-жадвал

#### Истеъмол қилинган маҳсулотларнинг триметиламин N-оксидга таъсири.

Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган, ЮИК мавжуд гурухлар	ТМАО норма, назорат гурухи	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Тухум истемоли (хафта бирлигида)	0-1 дона	23 (25.5%)	7 (23,3%)	0.007	30 (25%)
	2-3 дона	33 (36,7%)	18 (60%)		51 (42.5%)
	3-5 дона	34 (37,8%)	5 (16,7%)		39 (32,5%)
Мол гўшти истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	4 (4.4%)	1 (3,3%)	0.149	5 (4,2%)
	2-3 махал	35 (38.9%)	7 (23,3%)		42 (35%)
	3-5 махал	51 (56.7%)	22 (73,4%)		73 (60.8%)
Қўй гўшти истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	37 (41,1%)	15 (50.0%)	0.038	52 (43.3%)
	2-3 махал	25 (27.8%)	13 (43,3%)		38 (31,7%)

	3-5 махал	28 (31.1%)	2 (6,7%)		30 (25%)
Балиқ гўшти истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	48 (53,3%)	12 (40.0%)	0.003	60 (50%)
	2-3 махал	42 (46,7%)	18 (60%)		60 (50%)
	3-5 махал	0(0)	0(0)		0
Сут истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	73 (81,1%)	12 (40,0%)	0.043	85 (70,8%)
	2-3 махал	17 (18.9%)	18 (60%)		35 (29,2%)
	3-5 махал	0(0)	0(0)		0 (0)
Пишлоқ истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	22 (24,4%)	10 (33,3%)	0.196	32 (26,7%)
	2-3 махал	32 (35,6%)	11 (36,7%)		43 (35,8%)
	3-5 махал	36 (40%)	9 (30%)		45(37,5%)
Дуккакли махсулотлар истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	79 (87,8%)	9 (30.0%)	0.457	88 (73,3%)
	2-3 махал	9 (10%)	11 (36,7%)		20 (16,7%)
	3-5 махал	2 (2.2%)	10 (33,3%)		12 (10%)
Карам истемоли (хафта бирлигида)	0-1 махал	67 (74.4%)	5 (16,7%)	0.204	72 (60%)
	2-3 махал	12 (13.3%)	12 (40.0%)		24 (20%)



	3-5 махал	11 (12.2%)	13 (43.3%)		24 (20%)
--	--------------	------------	------------	--	----------

Жадвалда келтирилганидек айрим маҳсулотларни 3 маротаба кўпроқ истеъмол қилган беморларда ТМАО ортиши кузатилган ва бу қизил гўшт маҳсулотлари ҳамда тухум истеъмол қилганларда кўпроқ намоён бўлган.

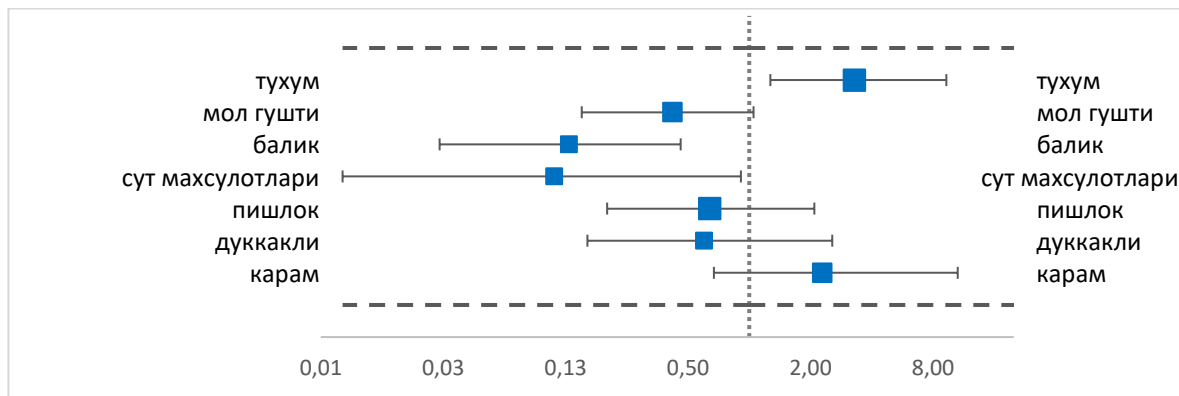
“Мол гўшти” маҳсулотларини ҳафтасига 4 ва ундан ортиқ истеъмол қилувчи кузатувдагиларда ТМАО концентрациясининг патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтада 3 ва ундан кам таъмадди қилувчиларга нисбатан 2.5 баробар баланд эканлигини тасдиқлади [OR = 0.42]. Лекин Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.15-1.05) p-value = 0.076].

“Балиқ гўшти” маҳсулотларини ҳафтада 3 ва ундан ортиқ истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО кўрсаткичларини патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтада 2 ҳамда ундан кам марта истеъмол қилувчиларга нисбатан 8 баробар паст эканлиги қайд этилди [OR = 0.13] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланганда ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати асосида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди [CI 95% (0.03-0.46) p-value = 0.002].

“Сут” ва ундан тайёрланган маҳсулотларни ҳафтасига 2-3 маҳал истеъмол қилувчи кузатувдагиларда ТМАО кўрсаткичларини патологик даражада ортиш эҳтимоллиги ҳафтасига 0-1 марта истеъмол қилувчиларга нисбатан 9 баробар паст эканлиги [OR = 0.11] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ҳамда Фишернинг Р қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.01-0.91) p-value = 0.0018].

“Пишлоқ” ва ундан тайёрланган маҳсулотларни ҳафтасига 2 ва ундан кам истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО даражасини патологик даражада ортиш эҳтимоллиги ҳафтасига 3 ва ундан кам истеъмол қилувчиларга нисбатан 36%га паст эканлигини [OR = 0.64], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.2-2.09) p-value = 0.454]

Тадқиқот давомида гуруҳларга жалб қилинганлар овқатланиш рационининг ишончлилик даражаси ҳам аниқланган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 5-расмда келтирилган.

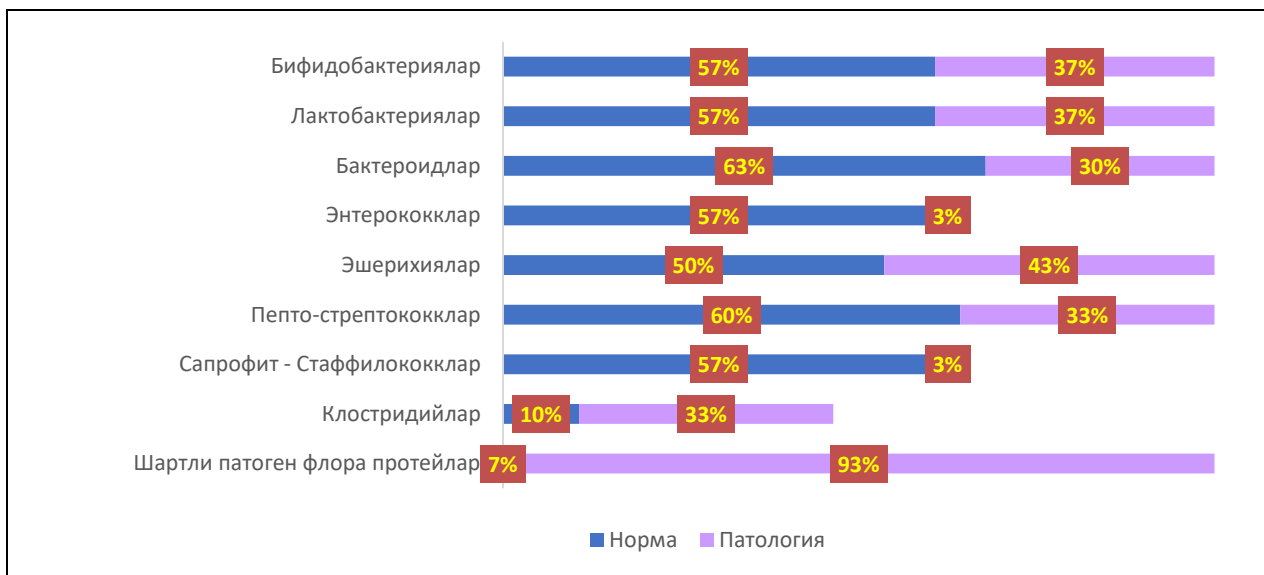


**5 расм. Овқатланиш рационининг ишонччилик даражаси**

Диссертациянинг 4чи боби «Ичак дисбиози билан кечган юрак ишемик касаллигида клиник ва метаболит ўзгаришларни ўтказилган терапевтик даво таъсирида ўрганиш натижалари» деб номланган ва у 2 та кичик қисмдан иборат. Унинг биринчи параграфи «Ичак микрофлорасининг триметиламин N-оксид кўрсаткичларига таъсири» ўрганишга бағишланган. Тадқиқотга олинганлар орасида ТМАО ортиши кузатилган беморларда нажасни патологик ўзгариши, яъни бифидобактерияларни паст кўрсаткичдалиги 64 нафар (71,1%), у ўзгармаганлар эса 3,3% кузатилди. Лактобактерияларни пасайиши ТМАО меъёридан юқори бўлган кузатувдагиларни 74,4%, ўзгармаган беморларда эса унинг пасайиши кузатилмади. Эшерихияларни нажасда патологик ортиши 53,3% ЮИК билан хасталанган ТМАО ортган беморларда ва у ортмаган назорат гуруҳида 3,3% ҳолларда қайд этилди ( $p < 0.001$ ). Текширилаётган материалда шартли патоген флорани ортиши ТМАО ортган кузатувдаги 85 нафар (93,4%) беморларда ва назорат гуруҳида битта (3,4%) ҳолатда кузатилди ( $p < 0.001$ ).

Бифидобактерияни ТМАО ортган беморларда пасайиб кетиши юрак қон томир касалликларида унинг танқислиги ичак дисбиози юзага келишида етакчи ўрин эгаллаши ва ТМАО ни ортиши ошқозон ичак тизимида яллиғланиш жараёнларига таъсир кўрсатишини кўрсатади. Бифидобактерияни танқислиги нисбий патоген микроорганизмларни ортишига сабаб бўлади. Ўз навбатида ушбу жараён қайд этганимиздек ошқозон-ичакда яллиғланиш жараёнларини юзага келтиради. Буни фиброгастроуденоскопия хулосалари - мавжуд гастрит ва дискинезия, панкреатит каби ҳамроҳ касалликларни ривожланиши ҳам тасдиқлайди.

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда ичак микрофлорасини таркиби ўрганилган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 6-расмда келтирилган.



**6-расм. Кузатувдаги беморларда муолажалардан олдинги ичак микрофлораси таркиби.**

Расмда келтирилганидек ТМАО миқдори ортган беморларнинг ичак микрофлорасида шартли патоген микрофлорани ортиши, лактобактерия, бактериоидлар ва эшерихиялар сонини пасайганини кўришимиз мумкин.

Кузатувдагиларнинг иккинчи гуруҳига даво учун линекс форте 1 капсуладан 2 маҳал берилгандан олдин ва кейин қондаги ТМАО концентрациясининг ўртача қиймати 1067.2 дан 657.5 нг/мл га пасайди, бунда референс курсаткич 112-291,5 нг/мл га тенг булган, ва дисперсия 150026.5 дан 23245.2 га зичлашгани кузатилди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 7-жадвалда келтирилган.

**7-жадвал**

**Триметиламин N-оксид миқдорининг даво чоралари натижасида ўзгариш қийматлари (Т – Студентнинг жуфт гуруҳларининг дисперсияси t-test меъзони асосида).**

Гуруҳлар номи	Ўртача қиймат (нг/мл)		Дисперсия		Т критик	Т статисти	Р
	Давода н аввал	Давода н сўнг	Давода н аввал	Давода н сўнг			
Иккинчи гуруҳ	1067,2	657,5	150026,5	23345,2	1,7	5,64	<0.001
Учинчи гуруҳ	1282,7	375,2	177189,3	22439,2	1,7	10,4	<0.001

Қўлланилган 2 хил даво чоралари натижасида тадқиқотга жалб қилинганлар қон зардобида ТМАО концентрациясини ўзгариши 7 жадвалда кўрсатилганидек Стьюдентнинг t-test меъзонида баҳоланиб, хулосага кўра 2 гуруҳга нисбатан 3 гуруҳда триметиламин N-оксиднинг пасайиши янада жадалроқ кузатилганлигини тасдиқланди.

Тўртинчи бобнинг иккинчи параграфи “Триметиламин N-оксид концентрациясининг ортишига холецистокининнинг таъсири” деб аталган. Унда ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра муолажалардан кейин тадқиқотга жалб қилинган беморлар қонидаги холицистокинин концентрациясини ўзгариши Стьюдентнинг t-test меъзони асосида баҳоланди. Унга кўра учинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин холецистокинин концентрациясининг ўртача қиймати 1.24 дан 0.899 га пасайгани, лекин дисперсия 0.02 дан 0.024 га узоқлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгаришлар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [t-statistic =9.79, p <0.001]. ва у 8 – жадвалда келтирилган.

Муолажалардан кейин тадқиқотга жалб қилинган беморлар қон зардобидаги холестерин концентрациясини ўзгариши Стьюдентнинг t-test меъзонида баҳоланиб, ўрганилганда қуйидагилар аниқланди.

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва сўнг холестерин концентрациясининг ўртача қиймати 5.1 дан 4.8 ммоль/л га пасайгани, дисперсия 0.78 дан 0.71 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic =17.6, p <0.001]. Улар тўғрисидаги маълумотлар 8-жадвалда келтирилган.

**8 – жадвал.**

**Холестерин миқдорининг муолажалар таъсирида ўзгариши (ммоль/л).**

Гуруҳ номи	Ўртача қиймат Ммоль/л		Дисперсия Ммоль/л		Т критик	Т статистик	Р
	Дав. аввал	Дав. сўнг	Дав. аввал	Дав. Сўнг			
2-гуруҳ	5,1	4,8	0,78	0,71	1,7	17,6	<0.001
3-гуруҳ	5,2	4,7	0,87	0,90	1,7	7,9	<0.001

Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностикаси ва даволаш мавзусида ўтказилган тадқиқот натижасида қуйидаги хулосалар олинди.

### **ХУЛОСАЛАР:**

1. ЮИК билан хасталанган беморларда шартли патоген бактериялар 93,4% га ортиши ва лактобактерия 74,4%, бифидобактерияларни 71,1%га пасайиши кузатилади;
2. ЮИК билан хасталанганларда тана вазни индекси юқори ва ТМАО ( $r = 0.438$ ;  $p=0.001$ ) ортиши билан тўғри корелляциян боғлиқлик мавжуд;
3. ЮИК билан хасталанган беморларда триметиламин-N- оксидни ортиши триглицерид 72,2%, холестерин 60%, паст зичликдаги липопроteidлар 90% ортиши ва юқори зичликдаги липопроteidлар 95,5% холатда пасайиши билан кечади;
4. ЮИК билан хасталанган беморларда проатероген триметиламин-N- оксидни ишлаб чиқарилиши қисқа занжирли пептид холецистокнин-8 ортиши билан кечади 84,4%. Ўз навбатида қисқа занжирли пептид таъсир механизми туфайли дисбиоз ҳолати янада ёмонлашиши кузатилади;
5. ЮИК билан хасталанганлар рационидида кўпроқ фосфатидилхолин ва L-карнитин бой маҳсулотлар истеъмоли назорат гуруҳига нисбатан 6 мартаба куй гўшти ( $p < 0,05$ ), мол гўшти ( $p < 0,05$ ), сут маҳсулотлари ( $p < 0,05$ ) , тухум 3 ва ундан юқори мартаба истеъмоли кузатилди.
6. ЮИК билан хасталанганларда 2 гуруҳда лактобактерия ва бифидобактерия сони меъёр даражасига кўтарилиши, шартли патоген флора ўзгармагани кузатилди, 3 гуруҳда даводан сўнг лактобактерия, бифидобактериялари сони яхшиланиши ва шартли патоген флорани камайиши кузатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. Тiв. 95.02 ПРИ  
АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ  
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**ХОЛИКОВА ДИЛРАБОХОН СОБИРЖАНОВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ  
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

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

## АНДИЖАН 2023

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной Комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан В2021.4. PhD/Tib.2234**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на 3-х языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного Совета ([www.adti.uz](http://www.adti.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz))

**Научный руководитель:**

**Жураева Мохигул Азимжановна**

профессор

доктор медицинских наук,

**Официальные оппонент:**

**Рустамова Мамлакат**

**Тулябаевна**

профессор

доктор медицинских наук,

**Ведущая организация:**

**Ташкентский государственный**

**Хабибуллаевич**

**Юлдашев Абдугани**

наук, профессор

доктор медицинских

**институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024г. в «\_\_» часов на заседании разового Научного Совета по присуждению учёных степеней DSc.04/30.12.2019. Тиб. 95.02 при Андижанском Государственном медицинском институте (Адрес: 170100, Республика Узбекистан, г. Андижан, улица Ю. Отабекова, 1. Тел/факс (+998)74-223-94-50, e-mail: info@adti.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована №\_\_) (Адрес: 170100, Республика Узбекистан, г. Андижан, улица Ю. Отабекова, 1. Тел/факс (+998)74-223-94-50)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024года

(Реестр протокол рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года)

**Х.Х.Турсунов**

Председатель Учёного  
Совета по присвоению  
учёной степени, доктор  
медицинских наук, доцент

**Д.З.Мамарасулова**

Секретарь Учёного Совета  
по присвоению учёной  
степени, доктор  
медицинских наук, доцент

**З.С.Салохиддинов**

Председатель Учёного  
Семинара при Учёном  
Совете по присвоению  
учёной степени, доктор  
медицинских наук,  
профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всём мире сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из значимых и ведущих причин смертности. По итогам 2019 года от заболеваний сердечно-



сосудистой системы умерло 17,9 млн человек, и этот показатель составляет 32% всех смертей в мире. 85% из них составили сердечные приступы и инсульт<sup>2</sup>. Более трети из четырёх заболеваний сердечно-сосудистой системы приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В целях снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний, несомненно, важным считается устранение таких поведенческих факторов риска, как курение, неправильное питание и ожирение, низкая физическая активность, а также злоупотребление алкоголем. Для назначения соответствующего и своевременного лечения очень важно раннее выявление этих факторов. Основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний является атеросклероз, то есть патологический процесс, связанный с хроническим воспалением артерий эластического и мышечного типа и окислением липидов<sup>3</sup>. Доказано, что сужение сосудов, накопление холестерина и липопротеинов в их интиме, поражение эндотелия сосудов являются начальными признаками развития атеросклероза.<sup>4</sup> В мировых исследованиях последних лет показано, что микробиота кишечника имеет огромное значение в поддержании здоровья человека. На смену ранее принятым понятиям «эубиоз», «микрoэкология», «нормобиоценоз», сегодня в медицине больше используется термин «микробиота». В ряде исследований показано ведущее стимулирующее влияние микробиоты кишечника на развитие патологии внутренних органов, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, вследствие активации иммуновоспалительной системы. Показана связь состава, питания, пищевых волокон микробиоты кишечника, слизи, гликокаликса, эпителия, клеточных элементов и компонентов межклеточного матрикса основы слизистой оболочки кишечника, а также, сосудов, снабжающих их кровью и питательными веществами, лимфоидной ткани и нервных сплетений с единой системой микробного– тканевого комплекса кишечника (МТКК).<sup>5</sup>

В нашей республике, на сегодняшний день, несмотря на применение в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) препаратов с доказанной эффективностью, риск смерти по-прежнему высок. На протяжении многих лет внимание исследователей привлекают такие процессы, как возникновение и прогрессирование атеросклероза, атеротромбоз, агрегация тромбоцитов.

Внедрение новых современных методов лабораторной диагностики создало новые условия для изучения состава и метаболической активности микробиоты кишечника человека при различных заболеваниях. При сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при ИБС, в 90% случаев наблюдаются нарушения со стороны кишечной микробиоты и метаболизма

<sup>2</sup> Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al./ "Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association."// *Circulation*. 2016- vol. 133, - no. 4, - article e38. 63, 6. e38 Исакаев Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // *Медицина и экология*. - 2017. - № 2. - С. 19-287;3, 6. 19-287; Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al./ "Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association."// *Circulation*. 2016- vol. 133,- no. 4,- article e38.63, 6. e38

<sup>3</sup> Förstermann U., Xia N., and Li H., "Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis," *Circulation Research*, vol. 120, no. 4, pp. 713–735, 2017.

<sup>4</sup> Gimbrone M. A. Jr. and García-Cardeña G., "Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis," // *Circulation Research*, vol. 118, no. 4, pp. 620–636, 2016. 31,6. 620–636.

<sup>5</sup> Гриневич В.Б. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы) / В.Б. Гриневич, О.Н. Ткачева, Л.В. Егшатын [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 54–58

(ожирение, дислипотеинемия). При данных заболеваниях (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2 типа, воспаление кишечника и др.), микробиота играет роль триггера. Изучение взаимодействия бактерий друг с другом способствует появлению инновационных подходов к лечению и использованию новых лекарственных средств. Кишечной микробиотой считается совокупность микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте и создающих разнообразную экосистему. Нормальное состояние микробиоты кишечника является одним из важных факторов, определяющих здоровье человека. Но, наряду с этим, дисбиотическое состояние кишечника так же вызывает различные заболевания, в том числе и атеросклероз<sup>6</sup>

Перед медицинскими работниками нашей республики стоит ряд задач в этой области и ведётся активная работа, в частности, по раннему выявлению заболеваний сердечной и желудочно-кишечной систем, а также дальнейшей координации и адаптации лечения их к требованиям соответственно международным стандартам. Определены такие задачи, как «Повышение эффективности, качества и общедоступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путем создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний». Они дадут возможность диагностировать и предупреждать среди населения различные заболевания и вызванные ими осложнения на ранней стадии, а следовательно, улучшить качество жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», ПП № -5124 от 25 мая 2021 года. «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и Решения ПП № 215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико - санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг» а также в других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

**Соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан IV "Медицина и фармакология".

**Степень изученности проблемы.** В разных странах мира ведётся анализ метаболических показателей у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Учёными Tang W.H. с соавторами было идентифицировано соединение триметиламин-N-оксид (ТМАО) и исходя из концепции метаболизма фосфатидилхолина и L-карнитина, подтверждено,

---

<sup>6</sup> Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. / Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. // Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 116–125

что их концентрация выше нормы у людей с высоким сердечно-сосудистым уровнем риска (Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB. - 2013). Атерогенная и тромбогенная гипотеза триметиламин-N-оксида изучалась в результате экспериментов на крысах, но полной информации получено не было (Nowiński A, Ufnal M- 2017). В исследованиях на людях имеются противоречивые данные о влиянии этого вещества на заболевания сердца (Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R., 2015). В последние годы некоторые исследователи пришли к выводу о ведущем влиянии кишечной микрофлоры на процесс образования и выведения триметиламин-N-оксида. В связи с этим, по ряду научных исследований, при лечении атеросклероза и связанных с ним заболеваний, микробиом кишечника остается потенциальной мишенью (Кашух Е.А., Ивашкин В.Т., 2017). Триметиламин-N-оксид вырабатывается в дистальной части тонкой кишки с переходом в толстую [Falony G, Vieira-Silva S, Raes J., 2015;].

Известно, что в толстом кишечнике бактерий больше, чем в тонком. При большинстве заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушается перистальтика кишечника, наблюдается рост бактерий в тонком кишечнике и развитие синдрома избыточного их роста.

В настоящее время некоторые научные исследования показали связь синдрома избыточного бактериального роста с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. (Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, Thota P, McCullough AJ, Shen B. , 2018). Марта Д. Гейи соавторы Медицинской школы Джорджтаунского университета (Вашингтон) продемонстрировали в экспериментах на мышах, что короткоцепочный пептид холецистокинин-8 вызывает увеличение желчных кислот, что, в свою очередь, приводит к увеличению ТМАО, а также было обнаружено, что применение проглумида, как блокатора рецепторов ХЦК, предотвращает развитие гепатоза у мышей (Марта Д. Гей, Хонг Цао, Нараян Шивапуркар, Шиванесан Дакшанамурти , Бхаскар Каллакури , Робин Д. Такер , Джон Квагян, Джилл П. Смит, 2022). До сегодняшнего времени досконально не изучена связь между повышенным содержанием желчных кислот и синдромом избыточного бактериального роста, а также факторами, влияющими на метаболизм метиламина, не показана её связь с ишемической болезнью сердца, а значит не определено адекватное лечение дисбактериоза. (Boutagy NE, Neilson AP, Osterberg KL, Smithson AT, Englund TR, Davy BM, Hulver M.W, Davy .P., 2015; Tripolt NJ, Leber B, Triebel A, Köfeler H, Stadlbauer V, Sourij H., 2015). Кроме того, в комплексном лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не разработаны профилактические мероприятия, направленные на снижение факторов сердечно-сосудистого риска за счет воздействия на микробиоту кишечника.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена на основе научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института. Научная работа проводилась в Узбекистане в

соответствии с приоритетными направлениями научных исследований, связанных с ранней диагностикой и профилактикой заболеваний, совершенствованием методов диагностики, профилактики и лечения.

**Цель исследования.** Совершенствование обследования, диагностики и лечебных мероприятий изменений микробиоты кишечника с учётом влияния на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида у больных ишемической болезнью сердца

**Задачи исследования:**

Изучение фекальной микрофлоры у больных с ИБС;

Оценка количественного изменения триметиламин-N-оксида в зависимости от таких факторов риска, как возраст, масса тела, артериальное давление и питание у больных с ИБС;

Изучение влияния повышения триметиламин-N-оксида на показатели липидного спектра у больных ИБС (стенокардия напряжения ФК- 2);

Изучение влияния короткоцепочного пептида холецистокинина-8 на выявленный дисбактериоз кишечника и образование атерогенного триметиламин-N-оксида у больных с ИБС;

Разработка комплексных мероприятий профилактики и лечения метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца.

**Объект исследования.** Клинические исследования проведены у 90 больных ишемической болезнью сердца и 30 относительно здоровых лиц.

**Предмет исследования.** Анализ результатов клинико-лабораторного обследования больных с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, находящихся на лечении в терапевтических отделениях Андиганского государственного медицинского института.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, биохимические, микроскопические, инструментальные, специальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

Впервые на территории Узбекистана разработан метод определения триметиламин N-оксида у больных с ИБС и доказана его связь с дисбиозом кишечника, изучена роль короткоцепочных пептидов в увеличении количества N-оксид триметиламина;

Выявлен вид продуктов, способствующих образованию триметиламина при национальном питании и связь этих продуктов с увеличением количества триметиламинооксида у больных с ИБС;

Проведена оценка влияния микробиома кишечника на снижение показателей сердечно-сосудистого риска при применении антогониста короткоцепочного рецептора локсиклумида (итоприд гидрохлорид) и противодисбиозного универсального пробиотика линекс форте в комплексной терапии больных с ИБС;

Показано положительное влияние на улучшение показателей липидного спектра комбинации антогониста короткоцепочного рецептора

локсиклумида (итоприд гидрохлорид) и линекс форте в составе комплексной терапии ИБС

Усовершенствован комплекс лечебных и профилактических мероприятий с учётом продуцентов триметиламина у больных с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией ФК-2;

**Практическая значимость исследования заключается в следующем:**

Расширены представления о роли короткоцепочных пептидов в функции желудка;

Больным с ИБС рекомендовано уменьшить виды пищевых продуктов, способствующих развитию атеросклероза, а также снизить потребление блюд из красного мяса и яиц до не более 3-х раз в неделю;

Установлено, что увеличение уровня триметиламин-N-оксида у больных с ИБС идёт совместно с дисбиозом кишечника и является показанием к назначению пробиотиков;

Выявлено, что применение в комплексной терапии ИБС антагониста короткоцепочного рецептора ХЦК-1 локсиклумида (итоприда гидрохлорида) и универсального пробиотика линекс форте улучшило микробиом кишечника, что привело к снижению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний;

Показано, что введённая в комплексное лечение комбинация антагониста короткоцепочных пептидных рецепторов итоприда гидрохлорида и линекса форте, приводит к улучшению показателей липидного спектра;

Предложена новая инновационная технология применения агониста локсиглумида итоприд гидрохлорида, а также универсального пробиотика линекс форте в профилактике и лечении атеросклероза на фоне традиционного лечения больных с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов обоснована современными методами и подходами использованными в процессе исследования, соответствием теоретических данных полученных результатов, методологической точностью проводимых исследований, адекватностью количества пациентов, их обоснованностью бактериологическими, микроскопическими, клиническими данными и статистическими методами исследования, а также сравнением с международным и местным опытом, выводами и результатами одобренными компетентными инстанциями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказано влияние дисбактериоза кишечника на повышение в крови уровня проатерогенного триметиламин-N-оксида и короткоцепочного пептида ХЦК-8 у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией.

Выявлена связь увеличения в рационе продуктов фосфатидилхолина и L-карнитина (красное мясо, молочные продукты, яйца) с высоким количеством триметиламин N оксида и введены дополнительные коррективы в питание больных с заболеваниями сердца.

Применение полученных результатов в снижении сердечно-сосудистых факторов риска, посредством использования блокатора короткоцепочных пептидных рецепторов итоприда гидрохлорида, предложенного для нормализации микрофлоры кишечника, способствующего предотвращению длительного хранения в кишечнике продуктов богатых фосфодихолином и карнитином и процесса гниения, а также универсальных пробиотиков, приводит к увеличению сапрофитных микроорганизмов подобных бифидумбактерии.

Такое изменение в рационе поможет усовершенствовать профилактические меры.

### **Внедрение результатов исследований НАУЧНАЯ НОВИЗНА 1**

**Суть научной новизны:** Впервые на территории Узбекистана разработан метод определения триметиламин N-оксида у больных с ИБС и доказана его связь с дисбиозом кишечника, изучена роль короткоцепочных пептидов в увеличении количества триметиламин N-оксида;

#### **Значение научной новизны:**

В рамках исследования впервые на территории Узбекистана разработан метод определения триметиламин N-оксида, доказано, что увеличение содержания короткоцепочных пептидов коррелирует с ним, что позволило использовать их в качестве предиктора атеросклероза.

#### **Внедрение в практику научной новизны**

Внедрено в Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра Наманганской области (на основании приказа № 142 от 9.08.2023г.) и медицинского объединения Ташлакского района Ферганской области (на основании приказа №137 от 5.08.2023г.).

**Социальная значимость научной новизны** состоит в следующем: обнаружение в крови триметиламин N-оксида и короткоцепочного пептида ХЦК- 8 способствует раннему выявлению атеросклероза и внедрение его в диагностику позволило избежать использования дорогостоящих инструментальных методов исследования (коронарография, липидный спектр и другие методы исследования).

**Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем:** предложенный лабораторный метод исследования не требует дополнительных обследований для диагностики и лечения, на основании рекомендации продолжать применяемое патогенетическое лечение в амбулаторных условиях (1 койка в сутки 250 000, медикаменты 1600 000 на курс лечения), экономия достигнута за счет сокращения сроков лечения,

необходимых для исследования, с 12 дней до 8 дней (если средняя стоимость традиционного диагностического лечения составляет 4 600 000 сумов от бюджета на 1-го больного, то обследование рекомендованным методом занимает 7 дней и стоит 3 350 000 сумов.

**Вывод:** Использование предложенного метода диагностики и лечения, сократив время ведения процедур в 1-1,5 раза, позволило сэкономить 1 250 000 сум бюджетных средств за счет диагностики.

Внедрение в лечебно-профилактические учреждения научной новизны Холиковой Дилрабо Собиржоновны на тему “Современные возможности диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца ” утверждено на Экспертном Совете за № 6 i-27/u от 27 июня 2023 года Андижанского государственного медицинского института.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА 2**

**Суть научной новизны:** Выявлен вид продуктов, способствующих образованию триметиламина при национальном питании и их связь с увеличением количества триметиламиноксида у больных с ИБС;

**Значение научной новизны:** Установлена взаимосвязь увеличения в рационе красного мяса, молочных продуктов и яиц и высоким содержанием оксида триметиламина N. В результате реализации рекомендаций, сформированных на основе полученных результатов, в рекомендации по питанию больных ИБС внесены дополнения.

Дисбиоз кишечника развивается при уменьшении количества лактобактерий с  $10^4$ , количества бифидобактерий с  $10^6$  и увеличении количества условно-патогенных бактерий с  $10^7$ . При этом количество ТМАО увеличивается. Триметиламин представляет собой метаболит фосфадилхолина и L-карнитина, большое количество которого в красном мясе, молоке, яйцах и сырных продуктах. Фосфадилхолин и L-карнитин, частично всасываются в тонком кишечнике, остальная часть, при помощи бактерий, всасывается в толстом кишечнике. Сокращение этих питательных веществ в диетических рекомендациях предотвращает развитие атеросклероза и осложнений сердечных заболеваний.

### **Внедрение в практику научной новизны**

Внедрено в Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра Наманганской области (на основании приказа № 142 от 9.08.2023г.) и медицинского объединения Ташлакского района Ферганской области (на основании приказа №137 от 5.08.2023г.).

**Социальная значимость научной новизны состоит в следующем:** отказ от увеличения потребления продуктов фосфадилхолина и L-карнитина в диетических рекомендациях более 3 раз в неделю позволил улучшить качество лечения больных на 85%.

**Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем:** Замена в питании больных красного мяса мясом птицы и морепродуктами, снижение потребления яиц до 3-х раз в неделю, добавление

в рацион больше капусты, при переходе на птичье мясо, снизит расход на лечение больного, которое составляло около 1000000 (1 кг говядины - 100 000 сумов), до (1 кг куриного мяса – 35 000) 600 000. В этом случае мы сэкономим 60% продуктов.

**Вывод:** Установлено, что рекомендованное в диете употребление продуктов с фосфадилхолином и L-карнитином не более 3 раз в неделю позволило улучшить качество лечения больных на 85%, вследствие правильных диетических рекомендаций сэкономлено до 60% средств.

Внедрение в лечебно-профилактические учреждения научной новизны Холиковой Дилрабо Собиржоновны на тему “Современные возможности диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца ” утверждено на Экспертном Совете за № 6 i-27/u от 27 июня 2023 года Андижанского государственного медицинского института.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА 3**

**Суть научной новизны:** Проведена оценка влияния микробиома кишечника на снижение показателей сердечно-сосудистого риска при применении антагониста короткоцепочного рецептора локсиклумида (итоприд гидрохлорид) и противодисбиозного универсального пробиотика линекс форте в комплексной терапии больных с ИБС;

**Значение научной новизны:** Применение полученных результатов в снижении сердечно-сосудистых факторов риска, посредством использования блокатора короткоцепочных пептидных рецепторов итоприда гидрохлорида, предложенного для нормализации микрофлоры кишечника, способствующего предотвращению длительного хранения в кишечнике продуктов богатых фосфодихолином и карнитином и процесса гниения, а также универсальных пробиотиков, приводит к увеличению сапрофитных микроорганизмов подобных бифидумбактерии.

В комплексной терапии ИБС применение антагониста короткоцепочных рецепторов ХЦК-1 итоприда гидрохлорида и антидисбиозного универсального пробиотика линекс форте улучшило микробиом кишечника, снизило показатели сердечно-сосудистого риска, а их сочетание улучшило микрофлору кишечника, показатели липидного спектра, холестерина, липопротеидов низкой плотности, трансаминаз, артериальное давление и оказали положительное влияние на увеличение липопротеидов высокой плотности.

#### **Внедрение в практику научной новизны**

Внедрено в Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра Наманганской области (на основании приказа № 142 от 9.08.2023г.) и медицинского объединения Ташлакского района Ферганской области (на основании приказа №137 от 5.08.2023г.).



**Социальная значимость научной новизны состоит в следующем:** в результате лечения больных с ишемической болезнью сердца с дополнением к стандартному лечению предложенной фармакологической комбинации, была проведена профилактика атеросклероза, снижены показатели липидного спектра, нормализовалась функция кишечника, снизилось артериальное давление, уменьшилась средняя стоимость лечения.

**Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем:** в результате патогенетического лечения больных с ишемической болезнью сердца посредством предложенной фармакологической комбинации, высота экономической эффективности затрат средств достигла до 60%.

**Вывод:** Такой метод лечения направляет клиницистов на правильный выбор алгоритма лечения.

Внедрение в лечебно-профилактические учреждения научной новизны Холиковой Дилрабо Собиржоновны на тему “Современные возможности диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца ” утверждено на Экспертном Совете за № 6 i-27/u от 27 июня 2023 года Андижанского государственного медицинского института.

#### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА 4**

**Суть научной новизны:** Показано положительное влияние на улучшение показателей липидного спектра комбинации антагониста короткоцепочного рецептора локсиклумида (итоприд гидрохлорид) и линекс форте в составе комплексной терапии ИБС

**Значение научной новизны:** Использование в комплексной терапии ИБС антагониста короткоцепочного рецептора ХЦК-1 итоприда гидрохлорида и антидисбиозного универсального пробиотика линекс форте подтвердило влияние микробиома кишечника на снижение показателей сердечно-сосудистого риска, а их сочетание оказало положительный эффект. на улучшение показателей липидного спектра.

#### **Внедрение в практику научной новизны**

Внедрено в Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра Наманганской области (на основании приказа № 142 от 9.08.2023г.) и медицинского объединения Ташлакского района Ферганской области (на основании приказа №137 от 5.08.2023г.).

**Социальная значимость научной новизны в следующем:** в результате лечения больных с ишемической болезнью сердца с дополнением к стандартному лечению предложенной фармакологической комбинации, была проведена профилактика атеросклероза, снижены показатели липидного спектра, нормализовалась функция кишечника, снизилось артериальное давление, уменьшилась средняя стоимость лечения.

**Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем:** в результате патогенетического лечения больных с ишемической болезнью сердца посредством предложенной фармакологической комбинации, высота экономической эффективности затрат средств достигла до 60%.

**Вывод:** Такой метод лечения направляет клиницистов на правильный выбор алгоритма лечения.

Внедрение в лечебно-профилактические учреждения научной новизны Холиковой Дилрабо Собиржоновны на тему “Современные возможности диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца ” утверждено на Экспертном Совете за № 6 i-27/u от 27 июня 2023 года Андижанского государственного медицинского института.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА 5**

**Суть научной новизны:** Усовершенствован комплекс лечебных и профилактических мероприятий с учётом продуцентов триметиламина у больных с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией ФК-2;

**Значение научной новизны:** Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что в результате реализации рекомендаций, сформированных на основе полученных результатов внедрений, удалось своевременно выявить больных с ИБС, применить адекватное лечение, умерить патологический процесс, снизить количество повторной госпитализации больных в стационары и увеличить продолжительности жизни.

#### **Внедрение в практику научной новизны**

Внедрено в Наманганский филиал Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра Наманганской области (на основании приказа № 142 от 9.08.2023г.) и медицинского объединения Ташлакского района Ферганской области (на основании приказа №137 от 5.08.2023г.).

**Социальная значимость научной новизны заключается в следующем:** предоставление пациентам правильных диетических рекомендаций привело к экономии 53%. Доказано, что триметиламин N-оксида и холецистокинин 8 способны предотвращать прогрессирующий атеросклероз, применение комбинации линекса форте и итоприда гидрохлорида оказывает антиатеросклеротическое действие и снижает смертность, улучшая качество лечения больных на 85%.

**Экономическая эффективность научной новизны состоит в следующем:**

Годовая экономическая эффективность диагностики, лечения и профилактики согласно данному методу:

$$C = C \text{ год} - X_{\text{пм}} - X_{\text{дм}} = 4426000 - 492800 - 120000 = 3813200 \text{ сум.}$$

Здесь, Сгод – годовая экономическая эффективность; Хпм – одновременно оплаченные расходы на новый прогностический метод; Хдм – одновременно оплаченные расходы на новый диагностический метод.

На первом этапе эффективность деятельности на макро- и микроуровне рассчитывается следующим образом:

$$K_{цел} = C_{год} / X = 3813200 / 542600 = 7.$$

Здесь Кэф – коэффициент экономической эффективности разработки и внедрения нового метода диагностики; Сгод – годовая экономическая эффективность; X – общая стоимость разработки и внедрения нового прогностического метода ( $X_{раз} + X_{внед}$ ).

**Вывод:** лечение даёт возможность сэкономить затраты средств до 53%.

Внедрение в лечебно-профилактические учреждения научной новизны Дилрабо Собиржоновны на тему “Современные возможности диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца ” утверждено на Экспертном Совете за № 6 i-27/и от 27 июня 2023 года Андижанского государственного медицинского института.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 6-ти, в том числе 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 статей в научных изданиях, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации научных достижений по результатам диссертаций.

**Структура диссертации и объем.** Диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объём текстового материала диссертации составляет 112 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

Во введении описываются актуальность и важность проведенных исследований, обоснование данной работы, цель, задачи, объект и предмет исследования, показано, что данное исследование соответствует приоритетным направлениям науки и техники республики, выявлены ее научная новизна и практическая значимость, представлены результаты внедрения научных исследований, опубликованные работы, а также сведения о объёме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации по **обзору литературы** приведены сведения, относящиеся к теме, в частности, эпидемиологии ишемической болезни сердца, раскрыты понятия о дисбиозе, микробиоте, атеросклерозе, освещены сведения о влиянии короткоцепочных пептидов на дисбактериоз, а также L - карнитина на сердечно-сосудистую систему, применении пробиотиков при сердечно-сосудистых заболеваниях, диете и ее значении.

Во второй главе диссертации, посвященной «**Материалам и методам исследования**», представлена общая классификация клинического материала, методы лабораторных и инструментальных исследований и статистическая обработка полученных результатов.

Исследование проводилось на базе 2-го терапевтического отделения клиники Андижанского государственного медицинского института кафедры пропедевтики внутренних болезней.

При организации исследования группы наблюдения формировались методом случайной выборки из больных со стабильной стенокардией напряжения функционального класса - 2. Для того, чтобы выборка была репрезентативной, под наблюдение были отобраны максимально клинически идентичные пациенты. Группу исключения составили больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, нарушениями мозгового кровообращения и клинически значимой общесоматической патологией (сахарным диабетом).

Дисбиоз кишечника выявлен у 90 из 120 больных обоего пола, у которых была диагностирована ИБС со стенокардией напряжения функционального класса- 2. Средняя продолжительность заболевания составила  $9,46 \pm 0,54$  года. Наблюдаемые были разделены на 3 исследуемые группы и 1 контрольную группу в зависимости от получаемой терапии. 30 пациентов, включенных в 1-ю группу, получали стандартную терапию (нитраты, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов). 2-ой группе из 30 человек к основному стандартному лечению дополнительно назначали Линекс форте по 1 капсуле 2 раза в течение 28 дней. 3 -ей группе из 30 человек проводилось стандартное лечение + линекс форте и блокатор рецепторов ХЦК-1 итоприд гидрохлорид по 1 таб. 2 раза в течение 28 дней до еды. 4-ой контрольной группе (люди без симптомов ишемической болезни сердца) из 30 человек ничего не назначалось (табл. 1). Информация о них представлена в таблице 1.

**Таблица 1**

**Группы больных взятых для наблюдения**

Группа наблюдения, n=120			
1 группа n=30	2 группа n=30	3 группа n=30	4 группа n=30
Стандартное лечение	Стандартное лечение+ линекс форте 1 капс 2 раза	Стандартное лечение+ линекс форте 1 капс 2 раза+итоприд	Контрольная группа здоровых людей

		гидрохлорид 1 таб 2 раза	
--	--	-----------------------------	--

Третья глава диссертации, посвященная теме «**Диагностики, лечения и профилактики метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца**», состоит из 6 разделов. Первый параграф из них посвящен «общему определению больных ИБС».

Кишечная микробиота занимает одну из ведущих позиций в поддержании здоровья и работоспособности человека. При нормальной аутофлоре желудочно-кишечного тракта, внутренние органы и системы работают слаженно, а при развитии дисбактериоза возникают различные заболевания. В последние годы проведен ряд исследований в направлении регуляции дисбактериоза кишечника, однако различные его трансдуцирующие сигналы до сих пор полностью не изучены. По этой причине влияние дисбиоза на здоровье человека и его место в возникновении заболеваний продолжают изучаться. Как мы упоминали выше, в исследовании приняли участие 90 больных с ишемической болезнью сердца со стенокардией 2-го функционального класса и дисбактериозом кишечника первой и второй степени. Их средний возраст составил 58,5±1,2. Информация о них представлена в таблице 2.

**Таблица 2**

**Данные участвующих в исследовании групп в зависимости от пола и возраста**

Переменные		1-группа	2-группа	3-группа	4-группа	P	Всего
		(N=30)	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=120)
Пол	Женщины	17 (56.7%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	12 (40.0%)	0.112	63 (52.5%)
	Мужчины	13 (43.3%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Возрастные	30-49	5 (16.7%)	8 (26.7%)	6 (20%)	15 (50,0%)	<0,001	34 (28.4%)
	50-59	10 (33,3%)	12 (40.0%)	11 (36.7%)	11 (36.7%)		44 (36.6%)

категории	60-69	12 (40,0%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	2 (6,7%)		32 (30,8%)
	70	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (13,3%)	2 (6,7%)		10 (8,3%)

Как показано в таблице 2, все испытуемые были разделены в 4 группы по гендерному признаку, среди них 63 (52,5%) женщины и 57 (47,5%) мужчин. Насколько это было возможно, старались не допускать большой разницы между участниками исследования. При изучении гендерных различий в каждой группе среди пациентов 1 и 3 групп составило больше женщин, а во 2 и 4 группах больше мужчин ( $p=0,112$ ). Реципиенты исследования были распределены по возрастным категориям в следующем порядке: 34 человека в возрасте 30-49 лет (28,4%); 44 (36,6%) в возрасте 50-59 лет, 32 (30,8%) в возрасте 60-69 лет, 10 (8,3%) в возрасте 70 лет.

Из них в 1-ю группу вошли 5 (16,7%) больных 30-49 лет, 10 (33,3%) - 50-59-лет, 12 (40,0%) - 60-69-лет и 3 (10,0%) больные 70 лет. Во 2-ю группу вошли: 30-49 лет - 8 (26,7%) человек, 50-59 лет - 12 (40,0%), 60-69 лет - 7 (23,3%), 70 лет - 3 человека (10,0%), также 3-ю группу составили в 30-49 лет - 6 (20,0%) человек, 50-59 лет - 11 (36,7%); 60-69 лет - 11 (36,7%) и 2 (13,3%) пациентам было 70 лет.

В 4-ю контрольную группу были отобраны люди, не страдавшие ИБС, и были распределены в следующие возрастные группы: 15 человек в возрасте 30-49 лет (50%); 11 человек в возрасте 50-59 лет (36,7%), 60-69 лет – 2 человека (6,7%), в 70 лет – 3 человек (6,7%). Распределение групп старались проводить в идентичных условиях ( $p < 0,001$ ).

В данном параграфе при изучении взаимосвязи концентрации триметиламин-N-оксида (ТМАО) у больных с ИБС, выявлено следующее: в контрольной группе ТМАО наблюдалось у 18 (40%) мужчин и 12 (62,1%) женщин. В остальных возрастных группах: у 12 (40) в 40-49 лет, у 16 (53,3) в 50-59 лет, у 2 (6,9) в 60-69 лет, у 70летних индекс ТМАО не был нормальным ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 3**

**Изменения уровня триметиламин-N-оксида у пациентов находящихся на диспансерном наблюдении в зависимости от возрастных и половых различий**

Переменные	ТМАО повышено	ТМАО в норме	P	Всего (N=120)
		(N=90)		

Пол	Женщины	51 (56.7%)	12 (40%)	0.112	63 (52.5%)
	Мужчины	39 (43,3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Возраст ная категор ия	40-49	19 (21.1%)	12 (40%)	<0.001	31 (25.8%)
	50-59	28 (31.1%)	16 (53.3%)		44 (36,7%)
	60-69	32 (35.6%)	2 (6.7%)		34 (28.3%)
	70	11 (12.2%)	0 (0%)		11 (9,2%)

Повышенное ТМАО наблюдалось у 19 пациентов в возрасте 40-49 лет (21,1%), у 28 пациентов в возрасте 50-59 лет (30,1%), у 32 пациентов в возрасте 60-69 лет (35,6%), у 11(12,2%) пациентов в возрасте 70 лет. ( $p < 0,001$ ). В норме он оказался в следующем возрастном диапазоне - 12 человек (40%) в возрасте 40-49 лет, 16 (53,3%) в возрасте 50-59 лет, 2 человека в возрасте 60-69 лет (6,7%), в 70 лет не наблюдался и в основном это были лица контрольной группы наблюдения ( $p < 0,001$ ). Таким образом у больных с ИБС ТМАО было повышено у 51 (56,7%) женщины и у 39 (42,9%) мужчин (табл. 3).

По заключению клинико-лабораторного обследования в ходе исследования всем пациентам были проведены лабораторные исследования, всего было обследовано 120 пациентов. Информация о них представлена в таблице 4.

**Таблица 4**

**Результаты биохимического анализа крови 4 групп пациентов,  
участвующих в мониторинге**

Переменные	1- группа	2- группа	3- группа	P	Всего
	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=90)

Холецистокинин	Норма	3 (10.0%)	9 (30.0%)	2 (6.7%)	<0,00 1	14 (15.6%)
	Патология	27 (90.0%)	21 (70.0%)	28 (93.3%)		76 (84,4%)
Холестерин	Норма	9 (30,0.7%)	14 (46,7%)	13 (43.3%)	<0.00 1	36 (40.0%)
	Патология	21 (70.0%)	16 (53,3%)	17 (56.7%)		54 (60,0%)
Триглицериды	Норма	8 (26.7%)	2 (6.7%)	15 (50.0%)	<0.01	25(27,7%)
	Патология	22 (73.3%)	28 (93.3%)	15 (50.0%)		65 (72,2%)
Липопротеиды низкой плотности	Норма	1 (3.3%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	<0.01	9 (10%)
	Патология	29 (96.7%)	26 (86,7%)	26 (86,7%)		81 (90.0%)
Липопротеиды высокой плотности	Норма	2 (6,7%)	1 (3.3%)	1 (3,3%)	<0.00 1	4 (22.5%)
	Патология	28 (93,3%)	29 (96,7%)	29 (96,7%)		86 (95,5%)

Как показано в таблице, в 1-й группе - 27 (90,0%), во 2-й группе - 21 (70,0%); в 3-й группе у 28 пациентов (93,3%) наблюдался повышенный уровень ХЦК-8 в крови на фоне повышения ТМАО ( $p < 0,001$ ). Во всех группах, у 76 пациентов (84,4%) отмечалось повышение ХЦК-8.

У 65 (72,2%) пациентов с ИБС наблюдался повышенный уровень триглицеридов, из которых в 1-й группе - 22 (73,3%), во 2-й группе - 28 (93,3%), в 3-й группе - 15 (50,0%) человек ( $p < 0,01$ ).

Показатели холестерина выше нормы наблюдались у 21 (70,0%) пациентов 1-й группы, у 16 (53,3%) — 2-й группы и у 17 (56,7%) — 3-й группы. При совместном изучении всех групп было обнаружено, что у 54 из них уровень холестерина был выше нормы (50,0%) ( $p < 0,001$ ).

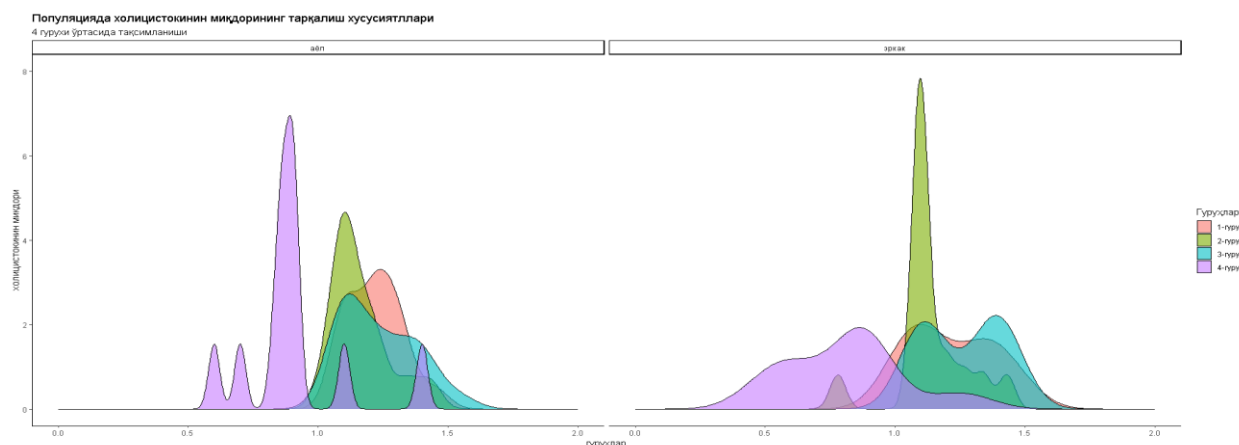
Увеличение липопротеинов низкой плотности также было связано с повышенным уровнем ТМАО. Его высокий уровень отмечен у 29 больных (96,7%) в 1-й группе, у 26 больных (86,7%) во 2-й группе и у 26 больных



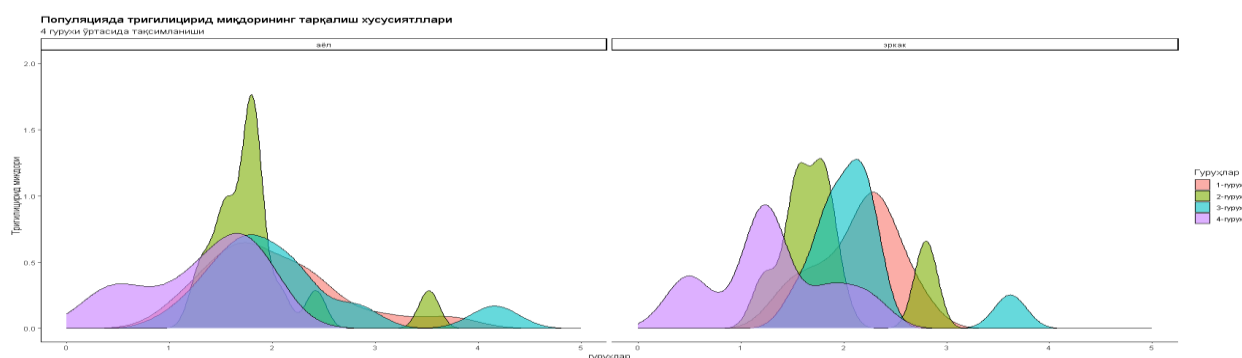
(86,7%) в 3-й группе. Высокий уровень липопротеидов низкой плотности наблюдался у 81 (90%) пациентов всех групп.

При анализе липопротеинов высокой плотности обнаружено их снижение при увеличением ТМАО. Этот факт прослеживался у 28 (93,3%) в 1-й группе, 29 (96,7%) во 2-й группе и 29 (96,7%) в 3-й группе. Снижение липопротеидов высокой плотности отмечено у 86 (95,5%) пациентов ( $p < 0,001$ ).

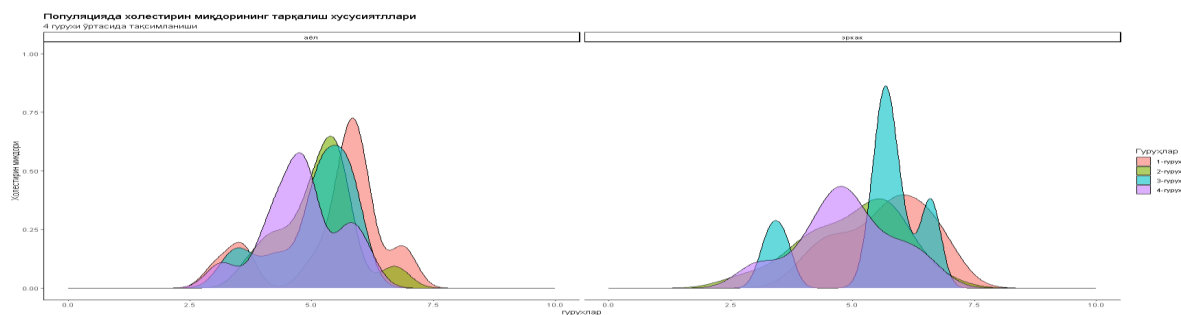
При отображении вышеперечисленных показателей на рисунке было очевидно увеличение ХЦК-8, холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой (рисунки 1, 2, 3, 4).



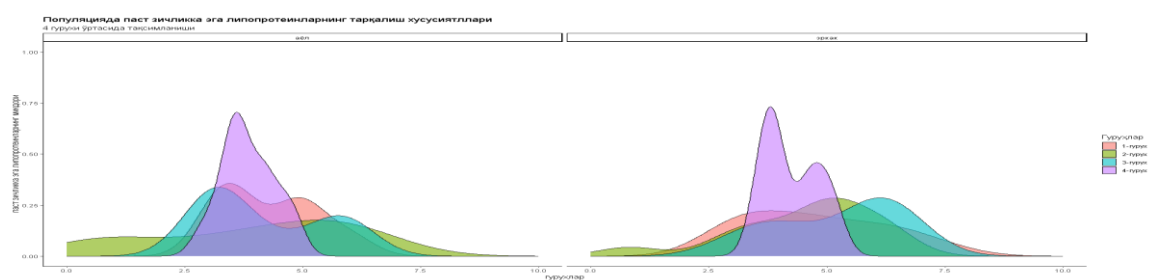
**Рис. 1. Особенности распределения уровней холецистокинина-8 в исследуемой группе больных**



**Рис. 2. Особенности распределения триглицеридов в исследуемой группе больных**



**Рис. 3. Особенности распределения холестерина в исследуемой группе больных**



**Рис. 4. Особенности распределения липопротеинов низкой плотности в исследуемой группе больных.**

Как видно из рисунков, основные изменения наблюдались в 1, 2 и 3 группах.

В нашем следующем параграфе, посвященном мониторингу жалоб пациентов, наблюдению за факторами риска, инструментальному обследованию больных с ишемической болезнью сердца и дисбактериозом, связанным с триметиламин N-оксидом, описаны изменения при инструментальных обследованиях, показатели которых, в частности артериальное давление, УЗИ и ЭКГ представлены ниже в таблице 5.

**Таблица 5**

**Изменения некоторых инструментальных показателей при разном уровне триметиламин N-оксида у пациентов, включенных в исследование**

Переменные		ТМАО повышено	ТМАО в норме	P	Всего
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Артериальное давление	1-стадия	19 (21,1%)	6 (20,0%)	<0.001	25 (20,9%)

	2-стадия	40 (44,4%)	2 (6,7%)		42 (35,0%)
	3-стадия	21 (23,4%)	1 (3,3%)		22 (18,3%)
	Нормальное	10 (11,1%)	21 (70,0%)		31 (25,8%)
Ультразвуковое исследование	Гепатоз 1-ст.	6 (6,6%)	3 (10,3%)	0.224	9 (7.4%)
	Гепатоз 2-ст.	9 (9.9%)	0 (0%)		9 (7.4%)
	Гепатоз 3-ст.	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3.3%)
	Холецистит, дискинезия желчного пузыря	70 (76.9%)	16 (55.2%)		86 (71.1%)
ЭКГ	Аритмии	10 (11,1%)	2 (6,7%)	<0.001	12 (10%)
	Гипертрофия	55 (61,1%)	10 (33,3%)		65 (54,2%)
	Гипоксия	2 (2,2%)	3 (10,0%)		35(4,2%)
	Ишемия	17 (18.9%)	2 (6,7%)		19 (15,8%)
	Нормальные показатели	6 (6,7)	13(43,3%)		19(15,8%)

Как показано в таблице, нормальное АД при повышенном ТМАО наблюдалось у 10 человек (11,1%) , 1-я стадия - у 19 (21,1%) больных, 2-я стадия - у 40 (44,4%) и 3-я стадия - у 21(23,4%) пациентов. Однако у 6 (20,0%) больных с нормальным ТМАО никаких изменений со стороны органов-мишени не наблюдалось, причём АГ 2 стадии наблюдалось у 2(6,7%) человек, АГ 3 стадии - у 1 пациента (3,3%). Из них у 21 человек отмечались нормальные показатели.

В группе из 90 больных, где было повышенное значение ТМАО у 6 (6,6%) наблюдалась 1 стадия гепатоза, у 9 (9,9%) 2 стадия гепатоза, у 4 (4,4%) 3 стадия гепатоза. Но, при ультразвуковом обследовании у 70 больных (76,9%) были выявлены холецистит, дискинезия желчевыводящих путей.

На ЭКГ, у 10 (11,1%) больных с повышенным ТМАО наблюдалась аритмия, у 55 (61,1%) гипертрофия левого желудочка, у двух (2,2%)

гипоксия, у 17 человек (18,9%) ишемия, у остальных 6 больных (6,7%) нормальные показатели.

В группе, где ТМАО не повышено, у 2 (6,7%) наблюдалась аритмия, у 10 гипертрофия левого желудочка (33,3%), у 3 (10,0%) ишемия и у остальных 13 исследуемых (43,3%) нормальные показатели ЭКГ.

Известно, что Всемирная организация здравоохранения рекомендует людям ограничить употребление поваренной соли, снизить потребление насыщенных трансжиров и, в противоположность этому, регулярно есть фрукты и овощи.

В последние годы имеются сведения об атерогенном метаболическом действии ТМАО, продуктах уменьшающие его, при снижении потенциала действия которых, снижается риск сердечно-сосудистых заболеваний. В этом случае важное значение в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы имеют рациональное питание и немедикаментозные методы лечения.

В нашем исследовании всем пациентам в процессе изучения уровня повышения ТМАО раздавался отдельный опросник. Изучена связь рациона испытуемых и его состава с кишечными микробами, информация о которых представлена в таблице 6.

**Таблица 6**

**Влияние потребляемых продуктов на N-оксид триметиламина**

Переменные		Группа с повышенным ТМАО при ИБС (N=90)	ТМАО нормальные показатели. Контрольная группа (N=30)	P	Всего (N=120)
Употребление яиц (в нед.)	0-1 штук	23 (25.5%)	7 (23,3%)	0.007	30 (25%)
	2-3 штук	33 (36,7%)	18 (60%)		51 (42.5%)
	3-5 штук	34 (37,8%)	5 (16,7%)		39 (32,5%)
	0-1 раз	4 (4.4%)	1 (3,3%)	0.149	5 (4,2%)

Употребление говяжьего мяса(в нед.)	2-3 раз	35 (38.9%)	7 (23,3%)		42 (35%)
	3-5 раз	51 (56.7%)	22 (73,4%)		73 (60.8%)
Употребление баранины (в нед.)	0-1 раз	37 (41,1%)	15 (50.0%)	0.038	52 (43.3%)
	2-3 раз	25 (27.8%)	13 (43,3%)		38 (31,7%)
	3-5 раз	28 (31.1%)	2 (6,7%)		30 (25%)
Употребление рыбы (в нед.)	0-1 раз	48 (53,3%)	12 (40.0%)	0.003	60 (50%)
	2-3 раз	42 (46,7%)	18 (60%)		60 (50%)
	3-5 раз	0(0)	0(0)		0
Употребление молока (в нед.)	0-1 раз	73 (81,1%)	12 (40,0%)	0.043	85 (70,8%)
	2-3 раз	17 (18.9%)	18 (60%)		35 (29,2%)
	3-5 раз	0(0)	0(0)		0 (0)
Употребление сыра (в нед.)	0-1 раз	22 (24,4%)	10 (33,3%)	0.196	32 (26,7%)
	2-3 раз	32 (35,6%)	11 (36,7%)		43 (35,8%)
	3-5 раз	36 (40%)	9 (30%)		45(37,5%)
	0-1 раз	79 (87,8%)	9 (30.0%)	0.457	88 (73,3%)

Употребление зернобобовых (в нед.)	2-3 раз	9 (10%)	11 (36,7%)	0.204	20 (16.7%)
	3-5 раз	2 (2.2%)	10 (33,3%)		12 (10%)
Употребление капусты (в нед.)	0-1 раз	67 (74.4%)	5 (16,7%)	0.204	72 (60%)
	2-3 раз	12 (13.3%)	12 (40.0%)		24 (20%)
	3-5 раз	11 (12.2%)	13 (43.3%)		24 (20%)

Как показано в таблице, повышение ТМАО наблюдалось у пациентов, потреблявших в 3 раза больше определенных продуктов в неделю, причем более выраженным это было у тех, кто употреблял продукты из красного мяса и яйца.

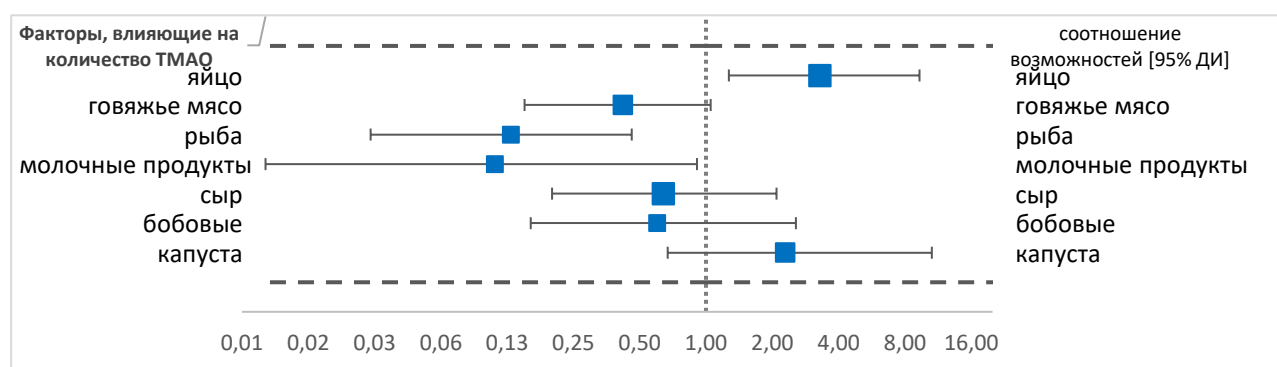
Было подтверждено, что у потребляющих 4 и более продуктов из «говяжьего мяса» в неделю, вероятность патологического повышения концентрации ТМАО в 2,5 раза выше, чем у тех, кто потребляет 3 и менее в неделю [OR = 0,42]. Но доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и значения Р Фишера, показал, что полученные результаты не были статистически значимыми [ДИ 95% (0.15-1.05) p-value = 0.076].

Отмечено, что вероятность патологического повышения показателей ТМАО у лиц, потребляющих продукты из «рыбьего мяса» 3 и более раз в неделю, в 8 раз ниже, чем у тех, кто потребляет 2 и менее раз в неделю [OR = 0.13], а при расчете на основе константы Эйлера, доверительного интервала и значения Р Фишера результаты оказались статистически значимыми [ДИ 95% (0.03-0.46) p-value = 0.002].

Установлено, что у испытуемых, потребляющих «молоко» и продукты из него 2-3 раза в неделю, вероятность повышения показателей ТМАО в 9 раз ниже, чем у тех, кто потребляет его 0-1 раз в неделю. [OR = 0,11] и доверительный интервал, рассчитанный на основе константы Эйлера и результаты, полученные с использованием значения Р Фишера, подтвердили статистическую значимость [ДИ 95% (0.01-0.91) p-value = 0.0018].

У людей, потреблявших «сыр» или изготовленные на его основе продукты 2 или менее раз в неделю, на 36% была меньшая вероятность повышения уровня ТМАО, чем у тех, кто потреблял 3 или меньше раз в неделю [OR = 0,64], хотя доверительный интервал рассчитанный на основе константы Эйлера и значение Р Фишера, не показали статистической

значимости [ДИ 95% (0.2-2.09) p-value = 0.454]. На рисунке 5 показаны результаты уровня достоверности пищевого рациона.

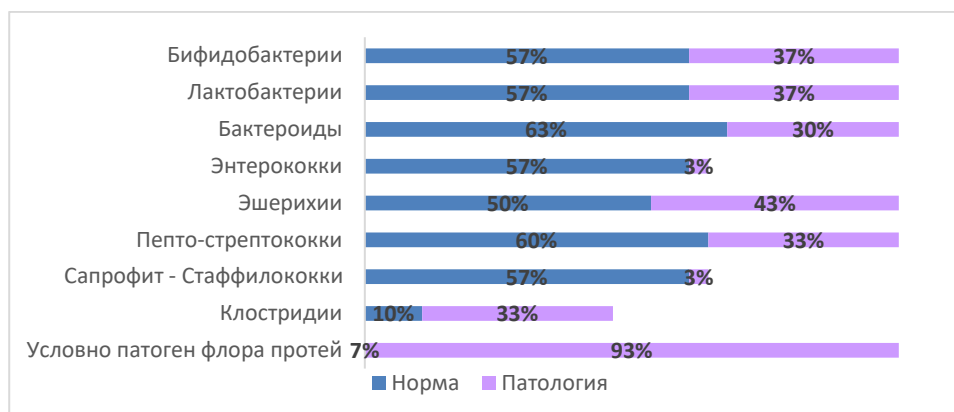


**Рис.5. Степень достоверности рациона питания**

Четвертая глава диссертации под названием «**Результаты изучения клинико-метаболических изменений при ишемической болезни сердца с дисбактериозом кишечника под влиянием терапевтического лечения**» состоит из 2 подразделов. Первый ее параграф посвящен изучению «Влияния микрофлоры кишечника на показатели триметиламинN-оксида». Среди участников исследования у больных с повышенным ТМАО были выявлены патологические изменения в кале, т.е. у 64 больных (71,1%) наблюдался низкий уровень бифидобактерий, а у 3,3 % он был не изменён. У 74,4% обследованных с повышенным уровнем ТМАО наблюдалось снижение лактобактерий, при этом у пациентов с неизменённым ТМАО снижения не наблюдалось. Патологическое повышение эшерихий в кале отмечено у 53,3% больных с ИБС с повышенным ТМАО и в 3,3% случаев в контрольной группе без повышения ( $p < 0,001$ ). Увеличение условно-патогенной флоры наблюдалось у 85 (93,4%) больных с повышенным ТМАО, тогда как в контрольной группе наблюдалось только в одном (3,4%) случае ( $p < 0,001$ ). Снижение содержания бифидобактерий у больных с повышенным ТМАО свидетельствует о том, что его дефицит является ведущей причиной дисбактериоза кишечника при сердечно-сосудистых заболеваниях, а наоборот, повышение ТМАО влияет на воспалительные процессы в желудочно-кишечной системе. Недостаток бифидобактерий вызывает увеличение относительной патогенности микроорганизмов. Этот процесс, как мы отметили, вызывает воспаление в желудочно-кишечном тракте. Развиваются такие сопутствующие заболевания, как дискинезия и

панкреатит, что в свою очередь подтверждают данные фиброгастродуоденоскопии.

У пациентов, включенных в исследование, изучен состав кишечной микрофлоры, информация о них представлена на рисунке 6.



**Рис. 6. Состав микрофлоры кишечника до лечения у больных, находящихся под наблюдением**

Как показано на рисунке, в микрофлоре кишечника больных с повышенным содержанием ТМАО видно увеличение условно-патогенной микрофлоры, уменьшение количества лактобацилл, бактероидов и эшерихий.

Во второй группе испытуемых было отмечено, что до и после приема в качестве лечения линнекса форте по 1 капсуле 3 раза, среднее значение концентрации ТМАО в крови снизилось с 1067,2 до 657,5 нг/мл, при референсном значении 112-291,5 нг/мл, а дисперсия увеличилась с 150026,5 до 23245,2. Информация о них представлена в таблице 7.

**Таблица 7**

**Значения изменения количества триметиламинN-оксида в результате лечебных мероприятий (дисперсия T – Стьюдента парных групп на основе критерия t-test).**

Название групп	Средняя величина		Дисперсия		T критическое	T статистическое	P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Вторая группа	1067,2	657,5	150026,5	23345,2	1,7	5,64	<0.001
Третья группа	1282,7	375,2	177189,3	22439,2	1,7	10,4	<0.001



Как показано в Таблице 7, в результате применения двух различных методов лечения, у обследуемых с изменения концентрации ТМАО в сыворотке крови, при помощи оценки t-test критерия Стьюдента было доказано, что снижение триметиламин N-оксида было более интенсивно в 3 группе, чем во 2 -ой.

Второй параграф четвертой главы называется «Влияние холецистокинина на повышение концентрации триметиламин N-оксида». На основе критерия Стьюдента оценивались результаты проведенных исследований изменения концентрации холецистокинина в крови обследуемых пациентов после проведенных курсов лечения. Было выявлено, что среднее значение концентрации холецистокинина до и после лечения в третьей группе снизилось с 1,24 до 0,899, тогда как дисперсия увеличилась с 0,02 до 0,024. По представленным данным, как в таблице 8 показано, что изменения до и после лечения были статистически достоверными [t-statistic =9.79, p <0.001]. После лечения изменение концентрации холестерина в сыворотке обследуемых пациентов оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Выяснилось, что во второй группе среднее значение концентрации холестерина до и после лечения снизилось с 5,1 до 4,8 ммоль/л, а дисперсия увеличилась с 0,78 до 0,71 (рис. 8). Полученные результаты показали, что изменение до и после лечения было статистически значимым [t-statistic =17.6, p <0.001]. Информация о них представлена в таблице 8.

**Таблица 8**

**Изменение количества холестерина под влиянием лечения (ммоль/л).**

Название группы	Средняя величина Ммоль/л		Дисперсия Ммоль/л		Т критическое	Т статистическое	Р
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
2- группа	5,1	4,8	0,78	0,71	1,7	17,6	<0.001
3- группа	5,2	4,7	0,87	0,90	1,7	7,9	<0.001

В результате исследований по диагностике, лечению и профилактике метаболической активности микробиоты кишечника у больных ишемической болезнью сердца были получены следующие выводы.

**ВЫВОДЫ:**

1. У больных с ИБС условно-патогенные бактерии увеличиваются на 93,4%, лактобактерии уменьшаются на 74,4% и бифидобактерии на 71,1%;
2. У больных с ИБС имеется прямая корреляционная связь

между увеличением индекса массы тела и ТМАО ( $r = 0.438$ ;  $p=0.001$ );

3. Увеличение триметиламин-N-оксида у больных с ИБС сопровождается увеличением триглицеридов на 72,2%, холестерина на 60 %, липопротеидов низкой плотности на 90 % и снижением липопротеидов высокой плотности на 95,5%;
4. Продукция проатерогенного триметиламин-N-оксида у больных с СРК сопровождается увеличением короткоцепочного пептида холецистокинина-8 и составляет - 76 (84,4%). В своей очередности, под действием короткоцепочных пептидов дисбиоз еще больше усугубляется;
5. У больных с ИБС в пищевом рационе наблюдалось потребление продуктов, богатых фосфатидилхолином и L-карнитином, таких как баранины ( $p < 0,05$ ), говядины ( $p < 0,05$ ), молочных продуктов ( $p < 0,05$ ) в 6 раз, а яиц 3 и более раз выше, чем в контрольной группе.
6. У больных с ИБС во 2-ой группе наблюдалось увеличение количества лактобактерий и бифидобактерий, но отмечено, что условно-патогенная флора не изменилась, тогда, как в 3-ей группе, после лечения, наблюдалось увеличение количества лактобактерий, бифидобактерий и снижение условно-патогенной флоры.

**SCIENCE COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.95.02 AT THE ANDIJAN  
STATE MEDICAL INSTITUTE FOR ADDING ACADEMIC DEGREES**

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**KHOLIKOVA DILRABOXON SOBIRJONOVNA**

**IMPROVING THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF METABOLIC  
ACTIVITY OF THE INTESTINAL MICROBIOME IN PATIENTS WITH  
CORONARY HEART DISEASE**

**14.00.05 –Internal diseases**

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
DISSERTATION  
FOR MEDICAL SCIENCES**

**ANDIJAN-2024**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.2. PhD/Tib195.**

The dissertation was completed at the Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ( info@adti.uz ) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific adviser:** **Zhuraeva Moxigul Azimjanovna**  
Doctor of medical sciences, docent

**Official opponents:** **Rustamova Mamlakat Tulyabaevna**  
Doctor of medical sciences, professor  
**Yuldashev Abdugani Khabibullaevich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Lead Institution:**  
**Tashkent State Dental  
Institute**

The defense will take place on " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2024 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan city, Yu.Atabekov street, building 1; Tel/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz ).

The dissertation can be found in the Information Resource Center Andijan State Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_\_). (Address: 170100, Andijan city, Yu. Atabekov street, house 1; Tel/fax: (+998) 74-223-94-50).

The abstract of the dissertation was sent on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2024.  
(registry of the mailing protocol No. \_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2024).

**H.H. Tursunov**  
Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Docent

**D.Z. Mamarasulova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Docent

**Z.S.Salokhiddinov**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

**The purpose of the study.** Organization of assessment, treatment and preventive measures in patients with ischemic heart disease, taking into account the influence of changes in the intestinal microbiota on the production of the proaterogenic metabolite trimethylamine-N - oxide.

**Object of study.** Clinical trials were conducted in 90 patients and 30 relatively healthy people with ischemic heart disease.

**The subject of the study.** Analysis of patients treated with persistent strain stenocardia of ischemic heart disease and the results of their clinical and laboratory tests, lying in the therapeutic departments of the Andijan State Medical Institute.

**Scientific novelty** research is as follows:

The method of determining trimethylamine N-oxide in patients with IHD was developed for the first time in the territory of Uzbekistan and its correlation with intestinal dysbiosis was proven, the role of short-chain peptides in the increase of trimethylamine N-oxide was studied;

The types of nutrients that contribute to the formation of trimethylamine in patients with IHD have been determined and the relationship between these nutrients and the increase in the amount of trimethylamine oxide has been studied;

The effect of the short-chain peptide receptor antagonist loxiclomid (itopride hydrochloride) and the anti-dysbiosis universal probiotic linex forte on the reduction of cardiovascular risk indicators was evaluated in the complex therapy of IHD;

It was shown that the combination of short-chain peptide receptor antagonist itopride hydrochloride and linex forte in the IHD complex treatment has a positive effect on the improvement of lipid spectrum indicators.

In patients with ischemic heart disease, stable angina pectoris 2 FS, comprehensive treatment and preventive measures have been improved, taking into account trimethylamine producers.

**Introduction of research results.** Based on the scientific results obtained for the diagnosis and treatment of advanced cardiac ischemic diseases in connection with intestinal dysbiosis disorders, a methodological recommendation was approved: "Modern possibilities of diagnosis, treatment and prevention of metabolic activity of intestinal microbiota in patients with ischemic heart disease" (27.06.2023 y № 6i-27/u on the implementation of the results of research work of the Expert Council of the Andijan State Medical Institute conclusion). This methodological recommendation made it possible to create an effective treatment system as a result of a model for diagnosing diseases caused by the development of ischemic heart disease, changes in lipid spectrum indicators, as a result of the development of atherosclerosis with an increase in trimethylamine-N-oxide content in intestinal dysbiosis;

The results of the study aimed at improving a new approach in the treatment of short-chain peptides in ischemic heart disease due to a decrease in the movement of the gastrointestinal tract, impaired bile acid metabolism and further deterioration of intestinal dysbiosis with a slowdown in the functioning of the gallbladder, deterioration of lipid spectrum indicators and severe changes in the treatment of

137, 5.08.2023). The practical implementation of the results obtained is not to consume YUIK red meat products more than 3 times a week, other types of meat products in particular recommend fish, poultry, the application of probiotic and xtsk-1 receptor blocker itoprid hydrochloride to the treatment measures to create a mechanism for the disease to strain and prevent complications.

In patients with the first acute IHD, dysbiosis has been observed in the fecal microflora.

The second measure; in the order of nutrition, it was recommended not to increase the consumption of red meat, egg products and other trimethylamine-N-protein-enhancing products by more than 3 times a week;

Third measure; in patients with IHD a probiotic was used to improve intestinal dysbiosis in patients due to an increase in trimethylamine N-oxide content leading to an increase in lipid Spector

The fourth measure; with the use of short-chain xtsk-1 receptor antagonist loxycyclumide (its agonist itopride hydrochloride) and Universal probiotic linex Forte against dysbiosis in IHD complex therapy, the improvement of bile acid metabolism and intestinal microbiome normalizes lipid spectrum indicators.

**The structure and scope of the dissertation.** The composition of the dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a summary and a list of used literature. The volume of the dissertation is 112 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАНИШЛАР РЎЙХАТИ

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

#### LIST OF PUBLISHED WORKS

##### I бўлим (I часть; part I)

1. Жураева М.А., Холикова Д.С. Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда хавф омилларни ўзгаришини баҳолаш.// Инфекция,иммунитет и фармакология. №4/- 2023 й.- 165-170 бет. (14.00.00.№7)
2. Холикова Д.С., Жураева М.А.,. Юрак ишемик касаллиги билан хасталанганларда триметиламин кўрсаткичининг ўзгаришини дислипидемияга таъсири. // Инфекция,иммунитет и фармакология. №4/- 2023 й.- 31-36 бет (14.00.00.№7)
3. Joraeva M.A., Xolikova D.B. Assessment of risk factor modification in patients with ihd// Eurasian journal of medical and natural sciences innovative academy research support center. V. - 3 Issue 8, August. 2023. P. 99-103. Google Scholar. Cite factor. UIF = 8.3 / SJIF = 5.995 (14.00.00)
4. Kholikova D. S., Jo'raeva M. A. /The Influence of Food Patients on the Quantity of Trimethylamine-N Oxide in Patients with Ischemic Heart Disease//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(12): P. 1935-1938, DOI: 10.5923/j.ajmms.20231312.24 (14.00.00 №2)
5. Joraeva M.A., Xolikova D.S The influence of changes in the intestinal microbiota on dyslipidemia in patients with ischemic heart diseases // International bulletin of medical sciences and clinical research 2023. Стр.29-33., UIF = 8,2 | SJIF = 6,966(14.00.00.)

##### II бўлим (II часть; part II).

6. Холикова Д.С. Юрак ишемик касалликлари билан хасталанган беморларда антропометрик ўзгаришларни кўриб чиқиш. / Profilaktik tibbiyotda yuqori innovatsion texnologiyalarni qo'llash" respublika ilmiy-amaliy anjuman materiallari. 2021-й., 312 бет
7. Холикова Д.С. Беморларни овқатланиш тури ва тартибини ҳисобга олган ҳолда ичак микрофлораси метаболизмига таъсири. / Profilaktik tibbiyotda yuqori innovatsion texnologiyalarni qo'llash" respublika ilmiy-amaliy anjuman materiallari. 2021 й , 312-313 бет
8. Холикова Д.С. Изменения микробиоценоза кишечника при хирургическом лечении ишемической болезни сердца/ International scientific

and practical conference on “Modern methods of diagnosis and treatment of gynecological diseases”. Materials, December 2, 2022, 108-109 бет.

9. Холикова Д.С. Совершенствование методов диагностики и лечения метаболической активности кишечной микробиоты у больных ишемической болезнью сердца.// Экономика и социум №10 (101)-2022 601-605стр

10. Холикова Д.С. Оценка состояния метаболической активности кишечной микробиоты при ишемической болезни сердца. // Экономика и социум №2(105)-2023.- 1192-1195 ст

11. Жураева М.А., Холикова Д.С., Очилдиев Ж. Ашуралиева М.А. Изменения факторов риска у больных с ишемической болезнью сердца // International journal of advanced research in education technology and management. V.- 2, Issue 2, 2023 у.Р. 401-406 p. Google Scholar

12. Холикова Д.С., Жўраева М.А./ Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метоболик фаоллигини диагностика, даволаш ва профилактикасини замонавий имкониятлари/услугий тавсиянома, 2023.-34 бет.

13. Жураева М.А., Холикова Д.С. ЮИК билан хасталанганларда ичак микробиотасини ўзгаришини дислипидемияга таъсири.// Med Union. E- ISSN 2181-3183. Vol. 2. Issue 3 September 2023, 178-182 бет

14. Жураева М.А., Холикова Д.С. ЮИК билан хасталанган беморларни овқатланиш тартибини триметиламин N- оксид микдорига таъсири.// Med Union. E- ISSN 2181-3183. Vol. 2. Issue 3 September 2023, 434-440 бет

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.



**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 4,25. Адади 100 дона. Буюртма № 41/23.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.