

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА

**КАРОТИД АТЕРОСКЛЕРОЗИ ДИНАМИКАСИНИ БАҲОЛАШДА
НОТУРҒУН АТЕРОСКЛЕРОТИК ПИЛАКЧА МАРКЕРЛАРИ**

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

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

ТОШКЕНТ – 2017

УДК: 616.133.3+616.133.31]-004.6-078.33

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)
диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
медицинским наукам**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)
on Medical Sciences**

Усманова Захро Абдувалиевна

Каротид атеросклерози динамикасини баҳолашда нотурғун
атеросклеротик пилакча маркерлари 3

Усманова Захро Абдувалиевна

Маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки в
прогнозировании динамики каротидного атеросклероза..... 19

Usmanova Zakhro Abduvalievna

Markers of instability of atherosclerotic plaque in predicting the dynamics of
carotid atherosclerosis..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 39

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА

**КАРОТИД АТЕРОСКЛЕРОЗИ ДИНАМИКАСИНИ БАҲОЛАШДА
НОТУРҒУН АТЕРОСКЛЕРОТИК ПИЛАКЧА МАРКЕРЛАРИ**

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

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

ТОШКЕНТ – 2017

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib2 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган. Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар: Арипов Абдумалик Нигматович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Розиходжаева Гульнора Ахмедовна

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар: Шек Александр Борисович

тиббиёт фанлари доктори

Усманова Дурдона Джурабаевна

тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: И.П. Павлов номидаги 1-Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2017 йил соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2017 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Р.Д. Курбанов

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда дунёнинг кўпгина мамлакатларида атеросклероз зўрайиши ва унинг асоратлари билан боғлиқ бўлган юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) касалликлари асосий ўлим сабаблари ҳисобланади. Жумладан, Ўзбекистонда ҳам ўлим ҳолатлари ичида ЮҚТТ касалликлари етакчилик қилади (59,3%)¹. 57% дан ортиқ юрак ишемик касаллиги (ЮИК)га чалинган беморларда нафақат тож (коронар) томирларининг, балки бошқа қон томирлар ҳавзасига таалуқли, хусусан уйқу (каротид) артерияси атеросклеротик шикастланиши топилади².

Ўзбекистон Республикасининг расмий статистика маълумотларига кўра, 2005 йилда бу касалликлардан ўлим ҳолати ҳар 100 000 аҳолига 380,9 киши тўғри келади³. Булардан 91% гача ўлим тож томирлари атеросклеротик жароҳатлари билан боғлиқ¹. Республикамизда атеросклероз ва атеросклероз генезли касалликларнинг ҳавф омиллари, этиопатогенези, диагностикаси, даволаш ва профилактикасига бағишланган фундаментал ва клиник илмий ишлар олиб борилмоқда. Сўнгги йилларда Ўзбекистонда замонавий юқори технологияли ташхис ва даволаш усуллари жорий қилиш, маҳаллий дори воситаларининг самарадорлигини ўрганиш, ҳар бир беморга керакли дориларни танлаш имконини берувчи генетик тадқиқотлар ўтказиш борасида юқори натижаларга эришилмоқда.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, йилига 7,4 миллион инсон ЮИК сабабли ҳаётдан кўз юмади⁴. Миокард инфаркти (МИ) ва инсультнинг бош сабаби атеросклеротик пиллакчалар (АСП) нотурғунлиги ҳисобланади. Шунингдек, коронар атеросклерози мавжудлиги ва МИ ривожланишининг мустақил ҳавф омили деб уйқу артерияси АСПнинг ёрилишга мойиллиги ҳисобланади. Ҳозирги кунда матрикс металлопротеиназаси (ММП-9) ва унинг тўқима ингибитори (ТИМП-1)нинг АСП нотурғунлиги патогенезидаги роли кенг муҳокама қилинмоқда. Нотурғун АСПда протеолитик фермент - ММП-9 фаоллашган макрофаглар томонидан ишлаб чиқарилади ва хужайрадан ташқари бўшлиқ таркибий қисмларининг парчаланишига олиб келади, деган фикрлар мавжуд. ММП-9 томирлар интимаси коллагенини парчалайди ва атеросклеротик пиллакчанинг катталанишига олиб келади. Бу эса пиллакча ёрилиш ҳавфини ошириб томир тромбозини чақиради. Уйқу артерияларининг нотурғун АСПсида ММП ва ТИМП орасида мувозанат бузилиши мавжуд бўлиб, ушбу маркерлар миқдорини қон плазмасида аниқлаш муҳим аҳамиятга эга⁵.

¹ Курбанов Р.Д., Уринов О.У. Профилактика основных факторов риска основа снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний// Здоровоохранение Узбекистана. – 2011. - № 42 (www.med.uz). ² Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., и др. Хирургическая тактика при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий// Анналы хирургии. - 2011. - № 2. - С. 59-63.

³ Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. "Здоровоохранение в Узбекистане: факты и цифры", статистический сборник. - Ташкент. - 2006. – 56 с.

⁴ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> .

⁵ Sapienza P., di Marzo L., Borrelli V. et al. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability// Surgery. - 2005. - vol. 137.- pp. 355-363.

5

Биомаркерларнинг ЮИҚда диагностик ва прогностик имкониятини ойдинлаштириш, уларни атеросклерозда янги терапевтик нишонлар сифатида қўллаш мумкинлиги истиқболларини баҳолаш долзарб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ 1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Биологик маркерлар ва атеросклероз бўйича замонавий изланишлар танланган муаммонинг мураккаблиги, ўлчанаётган кўрсаткичларнинг ўзгарувчанлиги, шунингдек атеросклеротик жараённинг мураккаб патофизиологияси билан ифодалананишини кўрсатган.

Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, А.М. Волков, Е.М. Пальцева, О.А. Овчинникова, А.О. Шевченко, Л.Р. Токлуева, В.С. Шишкина, В. Alvarez, С. Ruiz, Р. Chacón, S.H. Neo, С.Н. Cho, Н.О. Kim, А.С. Newby, J.R. Romero, R.S. Vasan, Р. Sapienza, L. di Marzo, V. Borrelli, D. Silvello, L.B. Narvaes, L.C. Albuquerque илмий ишларининг тахлили биомаркерларни атеросклероз ривожланишининг ҳавф омиллари сифатида текшириш ҳозирги кунда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди. Кўп миқдордаги нашрлар ва изланувчиларга қарамай, АСП ёрилишига олиб келувчи патогенетик жараёнлар етарли даражада ўрганилмаган ва унчалик тушунарли эмас.

Хорижлик олимлар I.M. Loftus, A.R. Naylor, P.R. Bell, H.R. Lijnen текширувларида кўрсатилишича, ММП-9 АСПнинг бириктирувчи тўқима матрикси таркибий қисмлари, яъни IV, V, VII, X, XII коллагенлар ва эластин парчаланишида иштирок этиб, АСП нотурғунлигига олиб келади. Р. Heider, J. Pelisek, Н. Poppert, Н.Н. Eckstein маълумотларига кўра, турғун ва нотурғун стенокардияли беморларда матрикс металлопротеиназаси-9 миқдори юрак қон томирга тегишли ўлим ҳолатларининг 2,7га тенг (95%, ишонч оралиғи 1,4дан 5,0гача) нисбий ҳавфи билан боғлиқ. Плазмадаги матрикс металлопротеиназаси-9 миқдорининг ишемик инсульт ёки уйқу артерияси

стенози мавжуд беморларда юрак-қон томирга таалукли ўлим ҳолатлари билан боғлиқлиги кам ўрганилган.

Ўзбекистонда сўнгги йилларда ташхисга оид маркерларни излашга доир истиқболли йўналишлардан бири – протеом технологияларни қўллаш, А.Н. Арипов, Л.М. Фесенко изланишлари туфайли ўз ривожини топди. Улар протеом технологияларнинг асосий ғояси фақат жароҳатланган тўқималар ёки ҳужайраларда мавжуд бўладиган ва ташқи муҳитга ёки организмнинг ички муҳитига ажраладиган маълум оқсилларни идентификациялашдан иборатлигини таъкидлаб ўтишган.

J.A. Ehrin, A.M. David, M.D. Morrow, E.T. Fung, A.M. Wilson, F. Zhang маълумотларига қараганда, биомаркерлар тўплами ва индекс кўрсаткичлар

6

тиббиётда ташхисни аниқлаштириш ва прогнозлашда ёрдам учун қўллана бошланди. T.J. Wang, P. Gona, M.G. Larson Фремингем тадқиқотида юрак қон томирга оид хотима ва ўлимни прогнозлаш учун бир неча биомаркерларини бирга қўшиб қўллашди ва анъанавий биомаркерлар прогностик аҳамиятининг фақат бироз кучайишини қайд этишди. Нотурғун АСП биомаркерлари гуруҳига ва етарли прогностик қийматга эга панелни излаб янги биомаркерларни ўрганишга изланувчилар диққатини кучайтириш зарурати мавжуддир. Рандомизацияланган назорат қилинувчи тадқиқотлар ва метаанализлар аввалгидек етарли эмас. Юрак-қон томир асоратлари юқори ҳавфига эга пациентларни аниқлаш учун замонавий ҳавф шкалалар ва диаграммалар ўзининг асосий кумулятив компонентларидан бири сифатида биомаркерларни ўз ичига олиши керак. Таъкидлаш жоизки, ҳамма нотурғун АСП ҳам симптомли бўлавермайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзР ССВ АДСС 25 «Магистрал қон томирлар атеросклерозининг барвақт диагностика усулини ишлаб чиқиш» (2012-2014 йй.) номли Давлат илмий-техник лойиҳаси ва Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий педиатрия тиббиёт маркази Ф5-СС-1-15825 «Болаларда қатор соматик касалликлар ривожланиш механизмида протеом ўзгаришлар» (2012-2016 йй.) лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади каротид атеросклерозли беморларда матрикс металлопротеиназалари ва уларнинг тўқима ингибиторларининг нотурғун атеросклеротик пиллакча шаклланишида ҳамда прогнозлашдаги ўрнини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

қон зардобиди ММП-9, ТИМП-1 концентрациясини липид алмашинуви кўрсаткичлари ва кардиоваскуляр ҳавф омиллари билан корреляцион ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

ММП-9, ТИМП-1ни каротид атеросклерози оғирлик кўрсаткичлари билан корреляцион ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

каротид атеросклерозли беморларда томир ремоделланиши ультратовуш

кўрсаткичларини зардоб биомаркерлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; зардобда ММП-9, ТИМП-1 миқдорини каротид стенози даражаси, АСП турғунлиги ва қандли диабет мавжудлигига боғлиқ ҳолда баҳолаш; ММП-9 ва унинг тўқима ингибитори ТИМП-1 фаоллигини атеросклерознинг клиник охирги нуктаси мавжуд беморларда баҳолаш. **Тадқиқотнинг объекти** сифатида бошнинг магистрал артерияларини рангли дуплекс сканерлаш усули билан аниқланган 45 дан 89 ёшгача бўлган 90 нафар уйқу артерияси атеросклеротик пиллакчалари мавжуд беморлар ва амалда соғлом кишилар олинган. Беморлар қўйилган вазифалардан келиб чиқиб гуруҳларга бўлинган.

Тадқиқотнинг предмети ММП-9, ТИМП-1, липид спектрини миқдорий аниқлаш учун веноз қон ва қон зардобини.

7

Тадқиқот усуллари. Диссертация тадқиқотлари умумклиник, функционал, лаборатор текширувлар (биокимёвий, иммунофермент таҳлил), статистик усуллари асосида олиб борилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ММП, ТИМП миқдори ва брахиоцефал артерияларнинг калла суягидан ташқари бўлимларини рангли дуплекс сканерлаш кўрсаткичлари орасидаги боғлиқлик исботланган;

ММП миқдори ва каротид атеросклерози оғирлиги орасидаги корреляцион мутаносиблик ҳамда ММП ва уларнинг ингибиторлари миқдорининг уйқу артериялари АСП нотурғунлигига боғлиқлиги исботланган;

ММП-9 ҳамда АСП соҳасидаги томир ремоделланиши кўрсаткичлари орасидаги ўзаро боғлиқлик асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат: ЮИК бўлган беморларда ММП-9 ва ТИМП-1нинг зардобдаги миқдорини ҳисобга олган ҳолда томирлар атеросклеротик пиллакчаси ҳолатини комплекс баҳолаш юрак-қон томир асоратлари ривожланиш ҳавфини ўз вақтида ташхислаш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг замонавий услуб ва воситалардан фойдаланган ҳолда ўтказилганлиги, ташхислаш ва даво муолажалари тасдиқланган стандартлар асосида амалга оширилганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларнинг ўзаро адекватлиги, амалиётга жорий қилинганлиги, тадқиқот натижаларининг Республика ва халқаро илмий конференцияларда муҳокамалар қилингани натижаларнинг ишончлилигини асослайди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти уйқу артерияси атеросклерози мавжуд беморларда нотурғун АСП ривожланишининг муҳим патогенетик механизмларини аниқлаш, беморлар комплекс ультратовуш текширувида ремоделланиш кўрсаткичларини баҳолаш, ҳар бир беморда томирлар

патологик ўзгаришлари, уларнинг даражаси, тарқалганлиги ва гемодинамик аҳамиятини ташхислашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АСП ҳолатини тавсифловчи ультратовуш кўрсаткичларни, қон зардобиди ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорини аниқлаган ҳолда беморга индивидуал ёндашиб даволаш муолажалари рационал тактикасини танлашга эришилганлигидан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Каротид атеросклерози мавжуд беморларда уйқу артериясининг стенозига боғлиқ равишда ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорларининг ўзгаришини ўрганиш натижалари асосида: «Каротид атеросклерозда юрак-қон томир асоратларини прогнозлаш учун дастур» ишлаб чиқилди. Ушбу дастур каротид стенози асоратларини прогнози учун хизмат қилди.

«Патогенетические механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки: матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и цинк» услубий

8

қўлланма ҳамда «Способ прогнозирования нестабильности атеросклеротической бляшки» услубий тавсиянома чоп этилган. Олинган илмий натижалар Тиббий-санитария бирлашмасининг 1-Марказий клиник шифохонаси ва Тошкент тиббиёт академияси амалиётига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 22 январдаги 8н-д/78-сон маълумотномаси). Натижада нотурғун атеросклеротик пилакчани самарали баҳолаш ҳамда атеросклероз ва унинг асоратларини салбий кечишини прогнозлаш усули яратилиб, нотурғун атеросклеротик пилакчали беморларни эрта аниқлаш, ушбу касалликни самарали олдини олиш ва даволаш ёндашувини аниқлаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияси тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган

маълумотларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган мақолалар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Нотурғун атеросклеротик пиллакча ва унинг биомаркерларининг клиник-прогностик аҳамияти бўйича илмий тадқиқотлар шарҳи**»да атеросклероз ҳақида замонавий тасаввурлар, нотурғун АСП тушунчаси, атеросклероз мавжуд беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланишида турли маркерларнинг клиник-прогностик аҳамияти, ММП ва уларнинг ингибиторлари, нотурғун атеросклеротик пиллакча биомаркерлари шарҳи батафсил келтирилган, ЮҚТТ касалликлари патогенезида, томирлар ремоделлашувида ММП ва унинг ингибиторлари роли ҳамда уларнинг атеросклероздаги прогностик аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган усуллар**»да клиник материалнинг умумий тавсифи келтирилган. Илмий иш Тиббий-санитария бирлашмасининг 1-Марказий клиник шифохонаси ва Тошкент тиббиёт академияси билан ҳамкорликдаги

9

илмий-текширув ишлар доирасида амалга оширилди. 100 нафар бемор текширилиб, улардан истисно қилиш мезонларини ҳисобга олган ҳолда чуқурроқ ўрганиш учун 90 нафар киши танлаб олинди. Танланмага кирган кишилар 45-89 ёшда бўлишди, ўртача $62,46 \pm 1,26$ ёш. Улардан 64 нафари (71,1%) эркаклар, ўртача $62,59 \pm 1,39$ ёш ва 26 нафар (28,9%) аёллар, ўртача $62,12 \pm 2,77$ ёш. Асосий нозологик шакллар ташхиси стационарда умумқабул қилинган мезонлар асосида қўйилди. Назорат гуруҳини саломатлигига шикояти бўлмаган юрак-қон томир касалликларининг объектив кўринишларисиз 17 нафар амалда соғлом (ўртача ёши $49,0 \pm 2,48$ бўлган) кишилар ташкил этди. Текшириладиган гуруҳлар ечиладиган вазифалардан келиб чиқиб шаклланди.

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

1-жадвал

Қўлланилган тадқиқот усуллари

Усуллар	Ускуналар
Умумий қон таҳлили	Sysmex KX-21N (Япония)

Биокимёвий қон таҳлили: -умумий холестерин (УХС), -юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини (ЮЗЛ ХС), -паст зичликдаги липопротеидлар холестерини (ПЗЛ ХС), -триглицеридлар (ТГ)	Mindray BS-200 биохимик автомат анализатор (Хитой) Реактивлар - Human (Германия)
атерогенлик индекси (АИ), атерогенлик коэффиценти (АК)	АИ= ПЗЛ ХС/ЮЗЛ ХС АК= (УХС-ЮЗЛ ХС)/ЮЗЛ ХС
Иммунофермент таҳлили (ИФТ): -матрикс металлопротеиназаси-9 (ММП-9) -металлопротеиназанинг тўқима ингибитори -1 (ТИМП-1) -ММП-9/ТИМП-1 индексини аниқлаш	Plate Reader планшетли спектрофотометр (Hospitex Diagnostics, Италия) Реактивлар - Bender-Medsystems GmbH, (Австрия)
Электрокардиография 12 тармоқда (ЭКГ)	«AT101» аппарат-программа комплекси («Shiller», Швейцария)
Допплерэхокардиографик текширув (ЭхоКГ)	HD 3 Philips (Голландия) ва Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
Брахиоцефал артерияларнинг калла суягидан ташқари бўлимларининг рангли дуплекс сканерлаш (БЦА РДС)	HD 3 Philips (Голландия) ва Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
Материални статистик ишлов бериш усуллари	«Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (АҚШ) дастури.

Бобда ишда қўлланилган тадқиқот материал ва усуллари таърифланган.
Беморларнинг умумклиник текширувига шикоятларни ўрганиш, анамнез

10

маълумотлари, антропометрик маълумотлар (ёш, жинс, бўй, тана вазни индекси (ТВИ)) ва кардиоваскуляр ҳавф омилларини баҳолаш кирди. Ҳар бир беморда анъанавий ҳавф омиллари (артериал гипертония, қандли диабет (ҚД2)нинг мавжудлиги, гиперлипидемия, никотин чекиш, мусбат оилавий анамнез) таҳлил қилинди. 1-жадвалда тадқиқотда қўлланилган усуллар келтирилган.

Учинчи бобда **«Зардобдаги ММП-9, ТИМП-1нинг миқдорини каротид стенози, АСП турғунлиги ва қандли диабет мавжудлигига боғлиқ ҳолда ўрганиш»** тақдим қилинган. Ушбу боб қон зардобиди ММП-9, ТИМП-1 концентрациясини липид алмашинуви кўрсаткичлари ва кардиоваскуляр ҳавф омиллари билан корреляцион ўзаро боғлиқлигини ўрганиш; ММП-9, ТИМП-1ни каротид атеросклерози оғирлик кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш; каротид атеросклерозли беморларда томир ремоделланиши ультратовуш кўрсаткичларини зардоб биомаркерлари

билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш; зардобда ММП-9, ТИМП-1 миқдорини каротид стенози даражаси, АСП турғунлиги ва қандли диабет мавжудлигига боғлиқ ҳолда ўрганиш; ММП-9 ва унинг тўқима ингибитори ТИМП-1 фаоллигини атеросклерознинг клиник охириг нуктаси (инсульт билан асоратланган каротид атеросклероз) мавжуд беморларда ўрганиш натижаларига бағишланган 5 та бобости қисмдан иборат.

Кардиоваскуляр ҳавф омиллари (ҲО) учраш сонини ўрганиш шуни кўрсатдики, танланган беморларда артериал гипертония (93%), гиперхолестеринемия (51%), қандли диабет (38%) ва семизлик (36%) кўпроқ ҳамда оилавий мойиллик (29%) ва чекиш (18%) камроқ учради. Барча пациентлар клиник жиҳатдан турғун бўлган. 9,6% беморлар 1 та ҳавф омилига, 30,1% касаллар – 2 та, 32,5% - 3 та ҲО, 20,3% пациентлар – 4 та ҳавф омилига ва деярли 5% беморлар - 4-5 ҳавф омилига эга эдилар. 0,9% беморда эса ҲО ҳақида маълумотлар йўқ эди. Ўртача ҳавф омили сони тахминан 1,8 бўлди.

Электрокардиография (ЭКГ) ҳамма беморларда ўтказилди, бунда 7% беморларда муҳим ўзгаришлар аниқланмади. 2 нафар беморлар Гис тутами чап оёқчасининг блокадасига ва 45 нафар беморлар коронар етишмовчилик белгилари ёки ЭКГда чандикли ўзгаришлар тахминига эга эдилар. 7,8% беморларда номахсус ЭКГ ўзгаришлар топилди.

Эхокардиография (ЭхоКГ) текшируви маълумотларига кўра, 45 нафар (61%) беморларда юрак деворларининг глобал ёки маҳаллий қисқаришининг бузилиши аниқланди. 73% беморларда ҳам ЭКГ, ҳам ЭхоКГдаги патологик ўзгаришлар аниқланди.

Липид спектри кўрсаткичлари миқдорини баҳолаш реагент йўриқномасида тақдим этилган референс қийматларга асосланиб ўтказилди, яъни УХС $\leq$ 5,7 ммоль/л, ТГ $\leq$ 1,71ммоль/л, ЮЗЛ ХС $\geq$ 0,9 ммоль/л, ПЗЛ ХС $\leq$ 4,5.

УХС (84%), ЮЗЛ ХС (68,5%), ПЗЛ ХС (90%) миқдорлари кўп беморларда нормал қийматлар чегарасида бўлди. Шунингдек, бу кўрсаткичлар ўртача миқдори нормал қийматларга эга бўлди. Буни 49%

11

беморларнинг статинлар қабул қилгани билан боғлаш мумкин. ТГ миқдори шартли нормал ва юқори қийматга эга кишилар сони орасида муҳим фарқ бўлмади (56% ва 44%, тегишлича, $p>0,05$), лекин умуман ТГ ларнинг ўртача миқдори беморлар гуруҳида баланд бўлди – 1,96 ммоль/л (2-жадвал).

2-жадвал

Беморлар зардобда липид профили кўрсаткичларининг тавсифи

Кўрсаткичлар	Минимум, Максимум, Медиана	Квартилл ар 25 75	М, m, σ	Шартли нормал миқдор (абс.сон, %)	Ошган миқдор* (абс.сон, %)
--------------	----------------------------------	-------------------------	---------------	--	----------------------------------

УХС, ммоль/л (норма≤5, 7)	3,1 8,1 4,8	4,3 5,4	4,96 0,12 1,05	n=61 (84%)	n=12 (16%) p<0,05
ТГ, ммоль/л (норма≤1,71)	0,54 6,92 1,56	1,34 2,26	1,96 0,13 1,14	n=41 (56%)	n=32 (44%) p>0,05
ЮЗЛ ХС, ммоль/л (норма>=0,9)	0,59 1,63 0,94	0,87 1,04	0,98 0,02 0,19	n=50 (68,5%)	n=23 (31,5%) p<0,05
ПЗЛ ХС, ммоль/л (норма≤4,5)	1,29 6,1 3,4	3,02 3,98	3,52 0,1 0,83	n=66 (90%)	n=7 (10%) p<0,05

Изоҳ: * - ЮЗЛ ХС учун – камайган миқдор.

Зардобдаги ММП-9, ТИМП-1 концентрацияси бўйича натижалар таҳлили бу кўрсаткичларнинг назорат гуруҳидаги миқдорига қараб ўтказилди. Назорат гуруҳида ММП-9 концентрацияси $191,33 \pm 9,51$ нг/мл, ТИМП-1 миқдори $1193,77 \pm 94,17$ нг/мл, ММП-9/ТИМП-1 эса $0,17 \pm 0,01$ ни ташкил қилди. Юқорида санаб ўтилган кўрсаткичларнинг каротид атеросклерозли беморлар қон зардобдаги миқдорининг тавсифи 3-жадвалда тақдим этилган.

3-жадвал

Беморлар қон зардобдаги кўрсаткичлар тавсифи

Кўрсаткичлар	Миниму м, Максим ум, Медиана	Квартил лар 25 75	М, m, σ	Шартли нормал миқдор* (абс.сон, %)	Ошган миқдор (абс.сон, %)
ММП-9, нг/мл (шартли норма ≤191,33)	28,1 1241,2 219,89	186,7 368,5	330,6 29,5 252,3	n=23 (32%)	n=50 (68%) p<0,05
ТИМП-1, нг/мл (шартли норма ≤1193,77)	775,5 3677,2 1413,3	1027,9 2128,3	1652,5 89,6 765,8	n=27 (37%)	n=46 (63%) p<0,05
ММП-9 /ТИМП-1 (шартли норма ≤0,17)	0,01 0,56 0,18	0,12 0,23	0,2 0,01 0,1	n=26 (36%)	n=47 (64%) p<0,05

Изоҳ: * - назорат гуруҳи маълумотларига асосан.

12

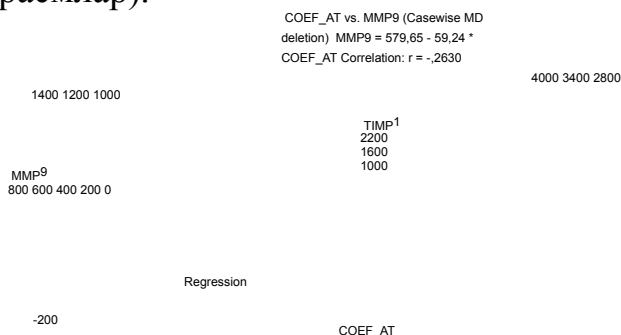
ММП-9 (2-139,4 нг/мл) ва ТИМП-1 (11-743 нг/мл) нинг референс қийматлари реактивлар йўриқномасида ва адабиётлар маълумотларига кўра (ММП-9<48 нг/мл) (Рагино Ю.И. ва б., 2009), (ММП-9 - 124,5±50,4 нг/мл ва ТИМП-1 - 253 нг/мл) (Головкин А.С. ва б., 2012), (ММП-9/ТИМП-1 - 0,11±0,03) (Cheng M. ва б., 2008) назорат гуруҳи натижаларига нисбатан анча пастроқ бўлди.

Олинган натижаларга кўра, зардобдаги ММП-9 68% текширилган каротид атеросклерозли беморларда ошди, 32%ида эса шартли нормал бўлди. ММП-9нинг ўртача миқдори гуруҳда баланд бўлди - 330,6 нг/мл.

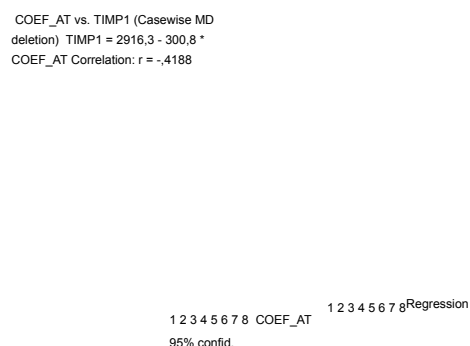
Зардобдаги ТИМП-1 миқдори 63% беморларда ошди, 37%ида эса шартли нормал бўлди. Лекин умуман гуруҳда ТИМП-1 ўртача миқдори юқори бўлди – 1652,5 нг/мл.

ММП-9/ТИМП-1 нисбати 64% беморларда ошди, 36%ида эса шартли нормал қийматлар чегарасида бўлди. Бироқ гуруҳда ўртача миқдор баланд бўлди - 0,2.

Каротид атеросклерози мавжуд беморларда ММП-9, ТИМП-1 миқдорининг қондаги липид профили билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш натижалари қуйидагиларни аниқлаш имконини берди: зардобдаги ММП-9 ($r=0,18$, $p<0,05$), ТИМП-1 ($r=0,21$, $p<0,05$) ва триглицеридлар миқдори орасида мусбат корреляцион боғлиқлик, ТИМП-1 миқдорининг ЮЗЛ ХС билан тўғри ($r=0,34$, $p<0,05$), ПЗЛ ХС ($r=-0,16$, $p<0,05$), атерогенлик индекси ($r=-0,37$, $p<0,05$) ва атерогенлик коэффициенти ($r=-0,42$, $p<0,05$) қийматлари билан эса тескари корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланди. Кўп сонли регрессион таҳлил (КСРТ) ўтказилганда эса ММП-9 ($\beta=0,32$ ва $\beta=-0,26$, $p<0,05$, тегишлича) ва ТИМП-1 учун ($\beta=0,41$ ва $\beta=-0,42$, $p<0,05$, тегишлича) триглицеридлар ва атерогенлик коэффициентлари аҳамиятли чиқди (1-, 2-расмлар).



1-расм. ММП-9 ва АК ўзаро боғлиқлиги регрессион модели($r=-0,26$; $p<0,05$)



2-расм. ТИМП-1 ва АК ўзаро боғлиқлиги регрессион модели($r=-0,42$; $p<0,05$)

ҚД2 беморларда ТИМП-1 1,6 маротаба ва ММП-9 1,9 баробар (1881,24±146,47 нг/мл ва 373,24±55,01 нг/мл, тегишлича) соғлом кишиларга

13

(1193,77±94,17 нг/мл ва 191,33±9,51 нг/мл, тегишлича) нисбатан баланд бўлди. Шунингдек, зардобдаги ММП-9 ва глюкоза миқдорлари орасида мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,2$; $p<0,05$).

БЦА РДС да уйқу артериялари томир деворида таркибий ўзгаришлар ҳамма беморларда аниқланди. Стеноз соҳасида интима-медиа комплекси қалинлиги (ИМКҚ) $1,23\pm0,14$ мм (1,1 ммдан 1,7 ммгача)ни ташкил қилди. АСП аниқланган беморларда маҳаллий АСП устунлик қилди (узунлиги 1,5 смдан кам), бироқ улар орасида 52% концентрик ва ярим концентрик ҳамда 12,7% маҳаллий (томир айланасининг бир деворини эгалловчи) пилакчалар топилди. 35,3% беморларда пролонгирланган АСП (узунлиги 1,5 см кўп) аниқланди. Гетероген зич компонент устунлиги бўлган АСП (Grey – Weal таснифи бўйича 3-тип) 47,1% ҳолларда, гиподенсив компонент устун бўлган гетероген АСП (2-тип) 29,5% ҳолларда аниқланди. Гетероген АСП орасида 3-тип иккинчисидан, гомоген АСП орасида эса гиподенсив (паст эхозичликдаги) пилакчалар устун бўлди (1 тип) – 20,1%, гиперденсив (юқори эхозичликдаги) – 4 тип 2,9% учради. Уйқу артерияси стенози даражасини (УАСД) уйқу артерияларининг максимал стенози соҳасида баҳоладди.

Стеноз 17 дан 100% гача бўлиб, ўртача $58,3\pm17,2\%$ ни ташкил қилди. Умумий уйқу артериясининг интима-медиа комплекси қалинлиги (УУА ИМКҚ) нормал бўлгани 90 нафардан 17 нафарида аниқланди. 73 нафар бемор патологик ўзгарган ИМКҚга эга эдилар, яъни 35,1%- I даража, 30,4%- II даража, 22,6%- III даража УУА ИМКҚ. Нотурғун АСПли (НАСП) беморларда нотекис юзали АСП устунлик қилди (86,4%), ва 13,6 %ида – текис юза эди.

Бундан ташқари нотурғун ёки бошқача айтганда, юқори эмбологен АСП пилакча юзасининг яраланиши билан изоҳланди (33,2%). ММП-9 ва ТИМП-1 миқдори стандарт ўлчаш нуктасидаги нормал ИМКҚ (УУА ИМКҚ<1мм) ва патологик қалинлашган ИМКҚ (УУА ИМКҚ>1мм) беморларда ўрганилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, ММП ва ТИМП миқдори ўрганилган гуруҳларда деярли бир хил бўлди (4-жадвал).

ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 қийматининг УУА ИМКҚга кўра миқдорлари, $M\pm m$

Кўрсаткичлар	УУА ИМКҚ<1мм	УУА ИМКҚ>1мм
ММП-9 нг/мл	252,37±21,41	298,68±28,53
ТИМП-1 нг/мл	1377,89±69,13	1505,43±104,71
ММП-9/ТИМП-1	0,19±0,01	0,20±0,01

ММП-9 ва ТИМП-1 концентрациясининг уйқу артерияси стенози билан боғлиқлигини ўрганиш натижалари икки гуруҳда келтирилган (УАСД<50% ва

УАСД>50%). УАСД>50% гуруҳда ММП-9нинг зардобдаги миқдори УАСД<50% ва назорат гуруҳларга нисбатан 2,3 баробар баланд бўлди.

ТИМП-1 миқдори УАСД>50% гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,8 баробар баланд бўлди.

14

ММП-9/ТИМП-1 индекси УАСД>50% гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 1,5 карра баланд бўлди. УАСД<50% гуруҳи кўрсаткичларини назорат гуруҳи кўрсаткичларига солиштирганда, статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади (5-жадвал).

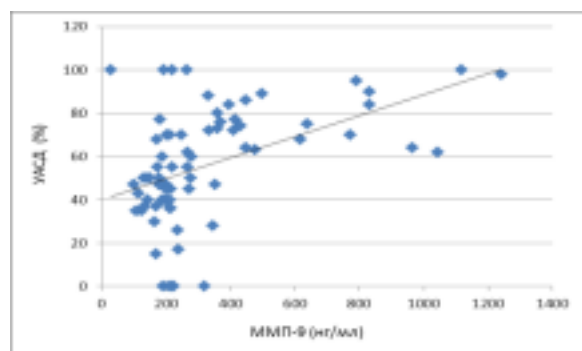
5-жадвал

ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 индексининг УАСДга кўра миқдорлари ($M \pm m$)

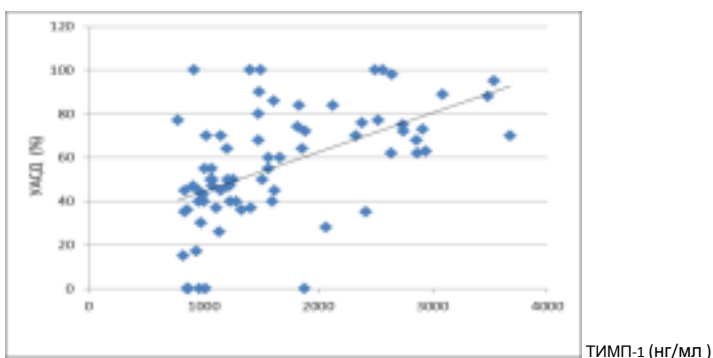
Кўрсаткичлар	назорат	УАСД<50%	УАСД>50%	p (н-1)	p (н-2)	p (1-2)
ММП-9, нг/мл	191,33±9,51	197,42±10,39	453,25±48,81	>0,05	<0,000	<0,000
ТИМП-1, нг/мл	1193,77±94,17	1192,51±61,49	2076,11±131,03	>0,05	<0,000	<0,000
ММП-9 /ТИМП-1	0,17±0,01	0,18±0,01	0,22±0,02	>0,05	<0,01	>0,05

Изох. p (н-1)-1-гуруҳ ва назорат орасида, p (н-2)-2-гуруҳ ва назорат орасида, p (1-2)-1 ва 2-гуруҳлар орасида.

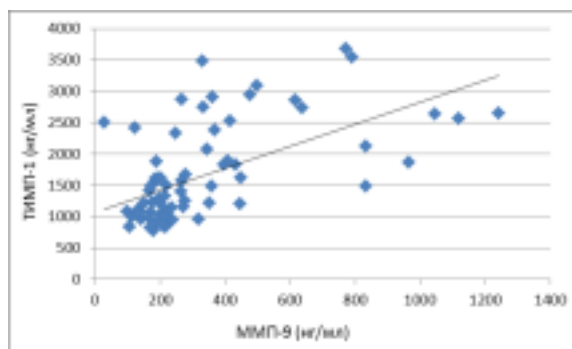
Маълумотлар корреляцион таҳлили ўтказилганда, УАСДнинг ММП-9, ТИМП-1 миқдорлари билан мусбат корреляцион ўзаро боғлиқлиги аниқланди ($r=0,47$, $r=0,53$, $p<0,000$, тегишлича) (3, 4-расмлар). Шунингдек, ММП-9 ва ТИМП-1 орасида мусбат ўзаро боғлиқлик аниқланди ($r=0,58$, $p<0,000$) (5-расм).



3-расм. ММП-9 ва УАСД ўзаро боғлиқлиги ($r=0,47$; $p<0,000$).



4-расм. ТИМП-1 ва УАСД ўзаро боғлиқлиги ($r=0,53$; $p<0,000$).



5-расм. ММП-9 ва ТИМП-1 ўзаро боғлиқлиги ($r=0,58$; $p<0,000$).

15

Каротид атеросклерозли беморларда томир ремоделланиши индексини баҳолаш қуйидагиларни кўрсатди: ташқи ремоделланиш 40% беморларда, яна 40%ида ремоделланиш аниқланмади, 20%ида ички ремоделланиш учради. Лекин умуман беморлар гуруҳида ички ремоделланиш устунлик қилди ва ремоделланиш индекси (РИ) $0,75 \pm 0,06$ ни ташкил қилди.

ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорларининг томир ремоделланиши кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги ўрганилди. ИМКҚ, ИАД (интерадвентициал диаметр), ИМКҚ/ИАД, АСП майдони, РИ ўнг ва чап УУА кўрсаткичлари муҳим фарқ қилмагани учун биз фақат чап УУА кўрсаткичларидан фойдаландик (Дадова Л.В., 2008).

УАСД>50% беморларда УАСД<50% беморларга қараганда, уйқу артериясининг АСП майдони (210 мм^2 ва 180 мм^2 , тегишлича, $p<0,05$), УУА ИМКҚнинг стандарт нуқтадаги ўртача миқдори (1,1 мм ва 0,96 мм, тегишлича, $p<0,05$) ва максимал қийматлари (1,28 мм ва 1,17 мм, тегишлича, $p<0,05$), ИАД (9,09 мм ва 8,45 мм, тегишлича, $p<0,05$), ИМКҚ/ИАД (0,149 ва 0,117, тегишлича, $p<0,05$) кўрсаткичлари юқори бўлди. РИ ўртача миқдори эса УАСД>50% беморларда УАСД<50% беморларга нисбатан камроқ бўлди (0,99 ва 1,07, тегишлича, $p<0,05$). Олинган натижалар бошқа муаллифлар маълумотларига мос келади. ИМКҚ юқори даражадаги атеросклерозли беморларда ИМКҚ/ИАД УУА атеросклерози билан зарарланиш даражасини янада аниқроқ акс эттиради (Дадова Л.В., 2008).

Артериал ремоделланиш белгилари УАСД<50% беморларнинг ярмида ва УАСД>50% беморларнинг 38% ида аниқланмади. УАСД<50% беморларда ташқи ремоделланиш устун бўлса (33%), УАСД>50% беморларда эса, ички ремоделланиш устунлик қилди (51%).

УАСД>50% беморларда УУА атеросклеротик жароҳатининг ўзига хослиги ИМКҚ стандарт нуқтадаги ва АСП соҳасидаги юқори қийматлари, ИАД кўпроқ бўлиши ва асосан ички ремоделланиш ҳисобланади.

Зардобдаги ММП-9 миқдори НАСП гуруҳида турғун АСП (ТАСП) гуруҳига нисбатан 2,7 баробар юқори бўлди, назорат гуруҳига қараганда, 2,9 маротаба юқори бўлди. ТИМП-1 миқдори назорат ва ТАСП гуруҳига солиштирганда, НАСП гуруҳида 2 маротаба кўпроқ бўлди. ММП-9/ТИМП-1

индекси назорат гуруҳига нисбатан НАСП гуруҳида 1,4 баробар ошганлиги аниқланди. ТАСП ва НАСП гуруҳлари индексини солиштирганда гуруҳлар орасида статистик муҳим фарқ сезилмади (6-жадвал).

6-жадвал

ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 индексининг АСП турғунлигига кўра миқдорлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	назорат гуруҳи	ТАСП бўлган беморлар	НАСП бўлган беморлар	p (н-1)	p (н-2)	p (1-2)
ММП-9, нг/мл	191,33±9,51	200,90±8,52	539,03±57,09	>0,05	<0,000	<0,000
ТИМП-1		1180,98±47,98	2410,21±123,82	>0,05	<0,000	<0,000
ММП-9 /ТИМП-1	0,17±0,01	0,18±0,01	0,24±0,03	>0,05	<0,001	>0,05

16

Уйқу артериясининг нотурғун АСПси мавжуд беморларда ММП 9/ТИМП-1 мувозанати бузилади, ММП-9, ТИМП-1 ва уларнинг нисбати зардобда ошади, бу АСПнинг нотурғунлигидан далолат беради.

Инсульт (ИС) билан асоратланган (ўртача даври $1,9 \pm 0,57$ йил) каротид атеросклерозли беморларда АСП нотурғунлигининг серологик маркерларини прогностик аҳамияти тадқиқотимизнинг кейинги босқичининг ўрганиш предмети бўлди. Беморлар ёш, жинс, АГ сони, гиперлипидемия, семизлик, ҚД2, анамнезида миокард инфаркти мавжудлигига кўра мос бўлган 2 гуруҳга ажратилди. Бироқ ИС мавжуд беморларда зўриқиш стенокардияси (96%) ИС йўқ беморларга нисбатан 1,1 баробар кўп бўлди. Шунингдек, ИС гуруҳида УУА ИМКҚ (1,2 баробар), УАСД (1,5 маротаба), РИ (1,04 карра) ўртача қийматлари ИС йўқ гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлди.

Инсультдан кейинги ҳолат мавжуд беморларда инсульт йўқ беморларга нисбатан зардобдаги ММП-9 1,6 маротаба, ТИМП-1 1,5 баробар юқорироқ, бироқ ММП-9/ТИМП-1 индекси иккала гуруҳда деярли бир хил эканлиги аниқланди (7-жадвал).

7-жадвал

Зардобдаги ММП-9, ТИМП-1 ва ММП-9/ТИМП-1 индексининг инсульт мавжудлигига кўра миқдорлари

Кўрсаткичлар	ИС йўқ	ИС бор
ММП-9, нг/мл	272,32±28,42	435,92±60,60*
ТИМП-1, нг/мл	1417,96±88,38	2076,38±166,80**
ММП-9/ТИМП-1	0,19±0,01	0,21±0,02

Изох. * - $p < 0,02$, ** - $p < 0,001$.

Корреляцион таҳлилда инсулт учраши сонининг ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорлари билан биров мусбат боғлиқлик аниқланди ($r=0,31$ ва $r=0,35$; $p < 0,000$, тегишлича).

Диссертациянинг тўртинчи бобида шахсий тадқиқот натижаларининг муҳокамаси келтирилган.

ХУЛОСА

1. ММП-9, ТИМП-1 нинг липид алмашинуви кўрсаткичлари, кардиоваскуляр ҳавф омиллари билан боғлиқлиги аниқланди. ТГларнинг ошиши ММП-9 ва ТИМП-1 миқдорининг кўпайишига олиб келувчи омиллардан бири ҳисобланади. ТИМП-1 миқдорининг ЮЗЛ ХС билан тўғри, ПЗЛ ХС, атерогенлик индекси ва атерогенлик коэффициенти қийматлари билан эса тескари корреляцион ўзаро боғлиқлик аниқланди. Кўп сонли регрессион таҳлилга кўра эса ММП-9 ва ТИМП-1 учун триглицеридлар ва атерогенлик коэффициентлари аҳамиятли чиқди.

2. 2-тур қандли диабетнинг мавжудлиги ТИМП-1 миқдорининг 1,6 баробар, ММП-9 нинг 1,9 баробар ошишига олиб келади. ММП-9 миқдорининг глюкоза миқдори билан заиф тўғри боғлиқлиги аниқланди.

17

3. Уйқу артериясининг нотурғун АСПси мавжуд беморларда ММП 9/ТИМП-1 мувозанати бузилади, ММП-9, ТИМП-1 ва уларнинг нисбати зардобда ошади, бу АСПнинг нотурғунлигидан далолат беради.

4. Каротид стенози мавжуд беморларда ММП-9/ТИМП-1 мувозанати бузилади, уйқу артерияси стенози даражаси кўпайиши билан зардобдаги ММП-9 ва ТИМП-1 миқдори ошади. ММП-9 ва ТИМП-1нинг энг юқори қийматлари уйқу артерияси стенози даражаси 50%дан кўп бўлган каротид атеросклерозли беморларда аниқланди.

5. УАСД>50% беморларда томир ремоделланишининг ўзига хослиги ИМКҚ стандарт нуқтадаги ва АСП соҳасидаги юқори қийматлари, ИАД кўпроқ бўлиши ва томир деворининг қаттиқлигининг ошиши ва эластиклик хоссаларининг камайиши оқибатида асосан ички артериал ремоделланиш устунлиги ҳисобланади.

6. Клиник охириги нуқтаси мавжуд (инсулт ўтказган) беморлар гуруҳида инсулт бўлмаган беморлар кўрсаткичларига нисбатан зардобдаги ММП-9 концентрацияси 1,6 баробар, ТИМП-1 эса, 1,5 мартаба юқори бўлди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

УСМАНОВА ЗАХРО АБДУВАЛИЕВНА

МАРКЕРЫ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИНАМИКИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

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

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

ТАШКЕНТ – 2017

19

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан В2017.1.PhD/Tib2.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей. Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научные руководители: Арипов Абдумалик Нигматович

доктор медицинских наук, профессор

Розыходжаева Гульнора Ахмедовна

доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Шек Александр Борисович

доктор медицинских наук

Усманова Дурдона Джурабаевна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 г. в «_____» часов на заседании научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована №_____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2017 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2017 года).

Х.А. Акилов

Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, к.м.н., доцент

Р.Д. Курбанов

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии)

Актуальность проблемы и востребованность темы диссертации. В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы (ССС), связанные с прогрессированием атеросклероза и его осложнениями, являются главной причиной смерти во многих странах мира. Так, в Узбекистане в структуре смертности также лидируют заболевания СССР (59,3%)¹. У более 57% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) находят атеросклеротические поражения не только в коронарных сосудах, но и в других сосудистых бассейнах, в частности каротидном². По данным официальной статистики Республики Узбекистан, в 2005 году смертность от них составила 380,9 человек на каждые 100 000 населения³. При этом до 91% смертности

обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. В Республике проводятся фундаментальные и клинические научные исследования, посвященные факторам риска, этиопатогенезу, диагностике, лечению и профилактику атеросклероза и заболеваний атеросклеротического генеза. В последние годы в Узбекистане уделяется большое внимание внедрению современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения, изучению эффективности отечественных лекарственных препаратов, проведению генетических исследований, что даст возможность подобрать каждому пациенту необходимую терапию.

По материалам Всемирной Организации Здравоохранения каждый год 7,4 миллиона человек умирают от ИБС⁴. Нестабильность атеросклеротической бляшки (АСБ) является главной причиной инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Вместе с тем, склонные к разрыву АСБ сонной артерии являются независимыми факторами риска, наличия коронарного атеросклероза и развитие ИМ. На сегодняшний день широко обсуждается роль матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в патогенезе нестабильности АСБ. Существует мнение, что в нестабильной АСБ протеолитический фермент-ММП-9 продуцируются активированными макрофагами и приводит к деградации внеклеточного матрикса. ММП-9 расщепляет коллаген интимы сосудов и приводит к разрастанию АСБ. Это повышает риск разрыва бляшки и вызывает тромбоз сосуда. Существует дисбаланс между ММП и ТИМП в нестабильных АСБ сонных артерий, что определяет уровни этих маркеров в плазме крови⁵. Уточнение диагностического и прогностического потенциала биомаркеров

¹ Курбанов Р.Д., Уринов О.У. Профилактика основных факторов риска основа снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний// Здравоохранение Узбекистана. – 2011. - № 42 (www.med.uz) ² Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В., и др. Хирургическая тактика при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий// Анналы хирургии. - 2011. - № 2. - С. 59-63.

³ Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. "Здравоохранение в Узбекистане: факты и цифры", статистический сборник. - Ташкент. - 2006. – 56 с.

⁴ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

⁵ Sapienza P., di Marzo L., Borrelli V. et al. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability// Surgery. - 2005. - vol. 137.- pp. 355-363.

при ИБС, оценка перспектив применения их в качестве новых терапевтических мишеней при атеросклерозе, являются актуальными направлениями научных исследований.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Постановлением Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. за №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и

технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Современные исследования по биологическим маркерам и атеросклерозу показали, что сложность выбранной проблемы определяется вариабельностью измеряемых параметров, а также сложной патофизиологией атеросклеротического процесса.

Анализ научных трудов таких исследователей, как Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская, А.М. Волков, Е.М. Пальцева, О.А. Овчинникова, А.О. Шевченко, Л.Р. Токлуева, В.С. Шишкина, В. Alvarez, C. Ruiz, P. Chacón, S.H. Heo, C.H. Cho, H.O. Kim, A.C. Newby, J.R. Romero, R.S. Vasan, P. Sapienza, L. di Marzo, V. Borrelli, D. Silvello, L.B. Narvaes, L.C. Albuquerque, показали необходимость и злободневность исследований биомаркеров в качестве факторов риска прогрессирования атеросклероза. Несмотря на значительное число публикаций и исследователей, патогенетические процессы, приводящие к разрыву АСБ, изучены недостаточно и не совсем понятны.

Согласно результатам зарубежных учёных (I.M. Loftus, A.R. Naylor, P.R. Bell, H.R. Lijnen) ММП-9 участвует в деградации структурных компонентов соединительнотканного матрикса АСБ, таких как коллагены IV, V, VII, X, XII и эластин, что приводит к дестабилизации АСБ. По данным P. Heider, J. Pelisek, H. Poppert, H.H. Eckstein у больных со стабильной и нестабильной стенокардией уровни матриксной металлопротеиназы-9 связаны с относительным риском сердечно-сосудистой смертности, равным 2,7 (95%, ДИ от 1,4 до 5,0). Недостаточно изучена связь уровня матриксной металлопротеиназы-9 в плазме с ишемическим инсультом или сердечно-сосудистой смертностью у пациентов со стенозом сонных артерий.

В поиске диагностических маркеров в последние годы в Узбекистане получило развитие одно из перспективных направлений - использование протеомных технологий, благодаря исследованиям А.Н. Арипова, Л.М. Фесенко. Они указали, что основной идеей протеомных технологий является идентификация определенных белков, которые присутствуют только в пораженных тканях или клетках и/или выделяются во внешнюю среду или внутренние среды организма.

По данным J.A. Ehrin, A.M. David, M.D. Morrow, E.T. Fung, A.M. Wilson, F.Zhang, панели биомаркеров и показатели индексов начинают

22

использоваться в медицине для уточнения диагноза и в вопросах прогнозирования. T.J. Wang, P. Gona, M.G. Larson использовали комбинацию несколько биомаркеров Фремингемского исследования для прогнозирования сердечно-сосудистых исходов и смертности, и обнаружили умеренное дополнение прогностической значимости традиционных биомаркеров.

В настоящее время диктуется необходимость усилить внимание исследователей на изучение групп биомаркеров уязвимых бляшек и изучение новых биомаркеров в поисках панели со значительной прогностической

ценностью. Рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов по-прежнему недостаточно. Современные шкалы риска и диаграммы для выявления пациентов с высоким риском сердечно сосудистых осложнений должны включать биомаркеры в качестве одной из своих основных кумулятивных компонентов. Следует учитывать, что не все подвергшиеся разрыву АСБ являются симптомными.

Связь диссертационного исследования с планом научно исследовательских работ. Диссертационная работа выполнялась в рамках прикладного Государственного научно-технического проекта МЗ РУз АДСС 25 «Разработка метода ранней прижизненной диагностики атеросклероза магистральных артерий» (2012-2014 гг.) и научных разработок на 2012-2016 гг. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз. Ф5-СС-1-15825 «Протеомные изменения в механизмах развития ряда соматических заболеваний у детей».

Целью исследования является оценка роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при формировании и прогнозировании нестабильной атеросклеротической бляшки у больных с атеросклеротическими поражениями сонных артерий.

Задачи исследования:

выявить корреляционные взаимосвязи концентрации ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке крови с показателями липидного обмена и кардиоваскулярными факторами риска;

выявить корреляционные взаимосвязи ММП-9, ТИМП-1 с показателями тяжести каротидного атеросклероза;

выявить взаимосвязь ультразвуковых показателей сосудистого ремоделирования с сывороточными биомаркерами у пациентов с каротидным атеросклерозом;

оценить концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке в зависимости от степени каротидного стеноза, стабильности АСБ и наличия сахарного диабета;

оценить активность ММП-9 и его тканевого ингибитора ТИМП-1 у больных с клиническими конечными точками атеросклероза. **Объектом исследования** являются 90 пациентов и практически здоровые лица в возрасте от 45 до 89 лет с атеросклеротическими бляшками сонных артерий, выявленными методом цветового дуплексного

сканирования магистральных артерий головы. Больные разделены на группы в зависимости от решаемых задач.

Предмет исследования венозная кровь и сыворотка для количественного определения ММП-9, ТИМП-1, липидного спектра. **Методы исследования.** В диссертационной работе исследования проведены с использованием общеклинических, функциональных, лабораторных (биохимических, иммуноферментного анализа), статистических методов

исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем: доказана связь между уровнем ММП, ТИМП и показателями цветового дуплексного сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий; доказаны корреляционные зависимости уровней ММП и тяжести каротидного атеросклероза и связи уровня ММП и их ингибиторов в зависимости от уязвимости АСБ сонных артерий;

выявлена взаимосвязь ММП-9 и показателей сосудистого ремоделирования в области АСБ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: Комплексная оценка состояния атеросклеротической бляшки сосудов с учетом сывороточного уровня ММП-9 и ТИМП-1 у больных с ИБС позволила своевременно диагностировать риск развития сердечно сосудистых осложнений.

Достоверность полученных результатов исследования обосновывается использованием современных методов и средств, утвержденных стандартов диагностики и терапии, обработкой всех цифровых данных исследования с использованием современных компьютерных технологий, адекватностью полученных результатов теоретических и практических исследований, внедрением в практическую деятельность, обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования состоит в уточнении патогенетических механизмов развития нестабильности атеросклеротической бляшки у больных атеросклерозом сонных артерий, в оценке параметров ремоделирования при комплексном ультразвуковом исследовании, в совершенствовании диагностики патологических изменений сосудов, их степени, распространенности и гемодинамической значимости у каждого конкретного пациента.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что ультразвуковые параметры, характеризующие состояние АСБ, определение уровней ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови позволили выбрать рациональную тактику лечебных мероприятий с учетом индивидуального подхода к пациенту.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов изучения изменений уровней ММП-9 и ТИМП-1 в зависимости от степени стеноза сонных артерий у больных каротидным атеросклерозом: разработана

24

«Программа для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений при каротидном атеросклерозе». Эта программа применена для прогноза осложнений каротидного стеноза.

Опубликованы методическое пособие «Патогенетические механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки: матриксные

металлопротеиназы, их ингибиторы и цинк» и методические рекомендации «Способ прогнозирования нестабильности атеросклеротической бляшки». Полученные результаты внедрены в деятельность Центральной Клинической больницы №1 Медико-Санитарного Объединения, Ташкентской Медицинской Академии (заключение Министерства здравоохранения №8н д/78 от 22 января 2016 года). В результате разработан способ эффективной оценки нестабильности атеросклеротической бляшки и прогнозирования неблагоприятного течения атеросклероза и его осложнений, это дал возможность раннего выявления больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками, определить эффективную профилактику и подхода лечения этого заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 25 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Обзор научных исследований по нестабильной атеросклеротической бляшки и клинико-прогностическое значение его маркеров»** проанализированы современные представления об атеросклерозе, концепция «уязвимой», нестабильной АСБ, клинико-прогностическое значение различных маркеров в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных атеросклерозом, проведен подробный обзор биомаркеров «уязвимой» атеросклеротической бляшки, уделяя особое

внимание ММП и их ингибиторам, освещена роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе заболеваний ССС, в ремоделировании сосудов и их прогностическое значение при атеросклерозе.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** приведены общая характеристика клинического материала. Исследование выполнено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ с Центральной клинической больницы №1 Медико-санитарного объединения и Ташкентской медицинской академии. Были обследованы 100 лиц, из которых, учитывая критерии исключения для более глубокого изучения, отобраны 90 человек. Лица, вошедшие в выборку, были в возрасте 45-89 лет, средний возраст $62,46 \pm 1,26$ лет. Из них 64 (71,1%) мужчин, средний возраст $62,59 \pm 1,39$ лет и 26 (28,9%) женщин, средний возраст $62,12 \pm 2,77$ лет. Исследуемые группы формировались в зависимости от решаемых задач. Диагнозы основных нозологических форм устанавливались в стационаре на основании общепринятых критериев. Контрольную группу составили 17 практически здоровых людей (средний возраст $49,0 \pm 2,48$ лет) без объективных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, не предъявлявших жалобы на состояние здоровья.

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

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

В главе III представлены **«Изучение уровня ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке в зависимости от степени каротидного стеноза, стабильности АСБ и наличия сахарного диабета»**. Данная глава состоит из пяти подглав, посвященных результатам изучения взаимосвязи сывороточной концентрации ММП-9, ТИМП-1 с показателями липидного обмена и кардиоваскулярными факторами риска; результатам изучения взаимосвязей ММП-9, ТИМП-1 с тяжестью каротидного атеросклероза; изучению взаимосвязи ультразвуковых показателей сосудистого ремоделирования с сывороточными биомаркерами у пациентов с каротидным атеросклерозом; результатам изучения концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке (в зависимости от степени каротидного стеноза, стабильности АСБ и наличия

ингибиторов у больных с клиническими конечными точками атеросклероза (каротидным атеросклерозом, осложненным инсультом).

Таблица 1

Примененные методы исследования

№	Методики	Аппаратура
1.	Общий анализ крови	Sysmex KX-21N (Sysmex ,Япония)
2	Биохимический анализ крови: -общий холестерин (ОХС), -холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), -холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), -триглицериды (ТГ)	биохимический автоматический анализатор Mindray BS-200 (Китай) Реактивы Human (Германия)
	индекс атерогенности (ИА), коэффициент атерогенности (КА)	ИА=ХС ЛНП/ХС ЛВП КА=(ОХС-ХС ЛВП)/ХС ЛВП
3	Иммуноферментный анализ (ИФА): -Определение экспрессии матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) -тканевого ингибитора мателлопротеиназы-1 (ТИМП-1) -коэффициента ММП-9/ТИМП-1	планшетный спектрофотометр Plate Reader (Hospitex Diagnostics, Италия) Реактивы Bender-Medsystems GmbH, (Австрия)
4.	Электрокардиография покоя в 12 отведениях (ЭКГ)	аппаратно-программный комплекс «AT101» («Shiller», Швейцария)
5.	Допплерэхокардиографическ ое исследование (ЭхоКГ)	HD 3 Philips (Нидерланды) и Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
6	Цветовое дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА)	HD 3 Philips (Нидерланды) и Samsung Medison SonoAce X6 (Корея)
7.	Статистические методы обработки материала	Программа «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США).

Изучение частоты кардиваскулярных факторов риска (ФР) показало, что в выбранной когорте пациентов чаще всего встречались артериальная гипертония (93%), гиперхолестеринемия (51%), сахарный диабет (38%) и ожирение (36%). Реже встречались семейная отягощенность (29%) и курение (18%). Все пациенты клинически были стабильными. 9,6% пациентов имели 1 фактор риска, 30,1% пациентов – имели два, 32,5% - 3 ФР, 20,3% пациентов -4 фактора риска и почти 5% пациентов - 4-5 факторов риска. У 0,9%

пациентов данных о ФР не было. Среднее число факторов риска составило около 1,8.

Электрокардиография (ЭКГ) покоя проведена у всех пациентов, при этом у 7% пациентов не выявлено существенных изменений. 2 пациента имели блокаду левой ножки пучка Гиса и 45 пациентов - признаки коронарной недостаточности или подозрение на рубцовые изменения ЭКГ. Неспецифические ЭКГ изменения обнаружены у 7,8% пациентов.

27

По данным эхокардиографического исследования у 45 (61%) пациентов обнаружены нарушения глобальной или региональной сократимости стенок. Патологические изменения ЭКГ в сочетании с патологическими изменениями ЭхоКГ обнаружены у 73% пациентов.

Оценка уровней показателей липидного спектра проведена с ориентиром на референсные значения, представленные в инструкциях реагентов, а именно уровни ОХС $\leq 5,7$ ммоль/л, ТГ $\leq 1,71$ ммоль/л, ХС ЛВП $\geq 0,9$ ммоль/л, ХС ЛНП $\leq 4,5$.

Уровни ОХС (84%), ХС ЛВП (68,5%), ХС ЛНП (90%) оказались в пределах нормальных значений у многих пациентов. Также средний уровень этих показателей лежал в пределах нормы. Это связано с тем, что 49% больные принимали статины. Количество лиц с условно нормальными и повышенными значениями уровней ТГ значимо не отличалось (56% и 44%, соответственно, $p > 0,05$), хотя в целом средняя концентрация ТГ в группе больных оказалась повышенным – 1,96 ммоль/л (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика показателей липидного профиля в сыворотке больных

Показатели	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Условно нормальн ый уровень (абс.число, %)	Повышенный уровень* (абс.число, %)
ОХС, ммоль/л (норма $\leq 5,7$)	3,1 8,1 4,8	4,3 5,4	4,96 0,12 1,05	n=61 (84%)	n=12 (16%) $p < 0,05$
ТГ, ммоль/л (норма $\leq 1,71$)	0,54 6,92 1,56	1,34 2,26	1,96 0,13 1,14	n=41 (56%)	n=32 (44%) $p > 0,05$
ХС ЛВП, ммоль/л (норма $\geq 0,9$)	0,59 1,63 0,94	0,87 1,04	0,98 0,02 0,19	n=50 (68,5%)	n=23 (31,5%) $p < 0,05$
ХС ЛНП, ммоль/л	1,29 6,1	3,02 3,98	3,52 0,1	n=66 (90%)	n=7 (10%)

(норма≤4,5)	3,4		0,83		p<0,05
-------------	-----	--	------	--	--------

Примечание: * - для ХС ЛВП – сниженный уровень.

Анализ результатов по концентрациям ММП-9, ТИМП-1 в сыворотке проводился с ориентиром на уровни этих параметров в контрольной группе. В контрольной группе уровень ММП-9 составил 191,33±9,51 нг/мл, ТИМП-1 составил 1193,77±94,17 нг/мл, а индекс ММП-9/ТИМП-1 0,17±0,01. Характеристика уровней этих показателей в сыворотке крови у больных каротидным атеросклерозом представлена в табл. 3.

Референсные значения ММП-9 (2-139,4 нг/мл) и ТИМП-1 (11-743 нг/мл) в инструкциях реактивов и по литературным данным (ММП-9<48 нг/мл) (Рагино Ю.И. и др., 2009), (ММП-9 - 124,5±50,4 нг/мл и ТИМП-1 - 253 нг/мл) (Головкин А.С. и др., 2012), (ММП-9/ТИМП-1 - 0,11±0,03) (Cheng M. и др., 2008) оказались намного ниже, чем результаты контрольной группы.

28

Таблица 3

Характеристика показателей в сыворотке крови больных

Показатели	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Условно нормальный уровень* (абс.число, %)	Повышенный уровень (абс.число, %)
ММП-9, нг/мл (условно норма ≤191,33)	28,1 1241,2 219,89	186,7 368,5	330,6 29,5 252,3	n=23 (32%)	n=50 (68%) p<0,05
ТИМП-1, нг/мл (условно норма ≤1193,77)	775,5 3677,2 1413,3	1027,9 2128,3	1652,5 89,6 765,8	n=27 (37%)	n=46 (63%) p<0,05
ММП-9 /ТИМП-1 (условно норма ≤0,17)	0,01 0,56 0,18	0,12 0,23	0,2 0,01 0,1	n=26 (36%)	n=47 (64%) p<0,05

Примечание: * - согласно данным контрольной группы.

Согласно полученным данным уровень ММП-9 в сыворотке был повышенным у 68% обследованных больных каротидным атеросклерозом, а

у 32% он был условно нормальным. Средний уровень ММП-9 в группе был высоким - 330,6 нг/мл.

Уровень ТИМП-1 в сыворотке оказался повышенным у 63% пациентов, а у 37% условно нормальным. Но в целом в группе средний уровень ТИМП-1 оказался высоким – 1652,5 нг/мл.

Соотношение ММП-9/ТИМП-1 был повышенным у 64% больных, а у 36% в пределах условно нормальных значений. Однако в группе средний уровень был высоким - 0,2.

Результаты изучения взаимосвязи концентрации ММП-9, ТИМП-1 с липидным профилем крови у больных с каротидным атеросклерозом позволили выявить положительную корреляционную взаимосвязь сывороточных уровней ММП-9 ($r=0,18$, $p<0,05$), ТИМП-1 ($r=0,21$, $p<0,05$) с триглицеридами, выявлена прямая корреляция уровня ТИМП-1 с ХС ЛВП ($r=0,34$, $p<0,05$), обратная взаимосвязь с ХС ЛНП ($r=-0,16$, $p<0,05$), с ИА ($r=-0,37$, $p<0,05$) и с КА ($r=-0,42$, $p<0,05$). При проведении множественного регрессионного анализа (МРА) для ММП-9 ($\beta=0,32$ и $\beta=-0,26$, $p<0,05$, соответственно) и ТИМП-1 ($\beta=0,41$ и $\beta=-0,42$, $p<0,05$, соответственно) триглицериды и коэффициент атерогенности были значимыми (рис. 1, 2).

Выявлено повышение концентрации ТИМП-1 в 1,6 раза и ММП-9 в 1,9 раза ($1881,24\pm146,47$ нг/мл и $373,24\pm55,01$ нг/мл, соответственно) при СД2 по сравнению со здоровыми лицами ($1193,77\pm94,17$ нг/мл и $191,33\pm9,51$ нг/мл, соответственно). А также выявлено положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ММП-9 и глюкозы ($r=0,2$; $p<0,05$).

У всех обследованных больных обнаружены структурные изменения сосудистой стенки сонных артерий. Величина толщины комплекса интима медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) на стороне стеноза составила от

29

1,1 до 1,7 мм (в среднем $1,23\pm0,14$ мм). Среди выявленных АСБ преобладали локальные АСБ (менее 1,5 см).

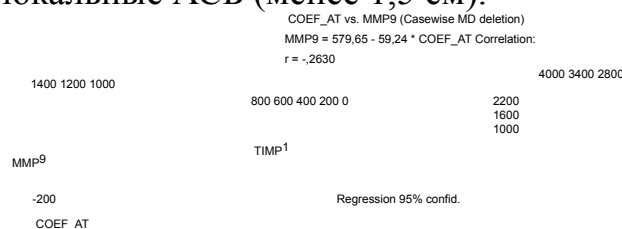


Рис. 1. Регрессионная модель взаимосвязи ММП-9 и КА ($r=-0,26$; $p<0,05$)

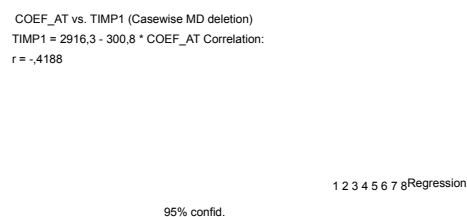


Рис. 2. Регрессионная модель взаимосвязи ТИМП-1 и КА ($r=-0,42$; $p<0,05$)

Однако среди этих АСБ 52% были концентрические и полуконцентрические, 12,7% - локальные, т.е. занимали одну стенку сосуда. АСБ с протяженностью более 1,5см (пролонгированные АСБ) выявлены у 35,3% больных. При оценке АСБ нами использовалась классификации Grey–

Weal. АСБ 3 типа (гетерогенные АСБ с преобладанием плотного компонента) обнаружены в 47,1% случаев, АСБ 2 типа (гетерогенные АСБ с преобладанием мягкого компонента) - в 29,5% случаев. Среди гетерогенных 3 тип АСБ было больше, чем АСБ 2 типа, а среди гомогенных мы наблюдали больше АСБ низкой эхоплотности, которые соответствовали 1 типу по классификации Grey–Weal (гиподенсивные бляшки (низкой эхогенности) (20,1%), в то время как гиперденсивные АСБ (повышенной эхоплотности), соответствующие 4 классу АСБ, встречались в 2,9%. Степень стеноза сонной артерии (СССА) определяли по величине остаточного просвета сосуда на стороне максимального стеноза сонной артерии. СССА была в среднем $58,3 \pm 17,2\%$ (от 17 до 100%).

Нормальную ТКИМ ОСА выявлена у 17 из 90 обследованных. 73 человек имели патологические изменения ТКИМ, причем 35,1% пациентов - I степень, 30,4% - II степень, 22,6% с III степенью ТКИМ ОСА). У пациентов с нестабильными АСБ (НАСБ) преобладали АСБ с неровной поверхностью (86,4%), и лишь в 13,6 % – поверхность была ровной. Кроме того нестабильность или, иными словами, повышенная эмбологенность АСБ обуславливалась также изъязвленной поверхностью бляшки (33,2%).

Изучены уровни ММП-9 у пациентов с нормальной ТКИМ (ТКИМ ОСА < 1 мм) и пациентов с патологически увеличенной ТКИМ в стандартной точке измерения (ТКИМ ОСА > 1 мм). Результаты показали, что уровни ММП и ТИМП в изучаемых группах были приблизительно одинаковы (табл. 4).

Представлены результаты изучения связи концентрации ММП-9 и ТИМП-1 со стенозом сонных артерий в двух группах (СССА < 50% и

30

СССА > 50%). Сывороточные уровни ММП-9 были в 2,3 раза выше в группе СССА > 50% - по сравнению с группами СССА < 50% и контрольной. **Таблица**

4

Уровни ММП-9, ТИМП-1 и значение ММП-9/ТИМП-1 в зависимости от ТКИМ ОСА, $M \pm m$

Показатели	ТКИМ ОСА < 1 мм	ТКИМ ОСА > 1 мм
ММП-9 нг/мл	$252,37 \pm 21,41$	$298,68 \pm 28,53$
ТИМП-1 нг/мл	$1377,89 \pm 69,13$	$1505,43 \pm 104,71$
ММП-9/ТИМП-1	$0,19 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$

Уровень ТИМП-1 был в 1,8 раза выше в группе СССА > 50%, нежели в контрольной группе.

Индекс ММП-9/ТИМП-1 был в 1,5 раза выше в группе СССА > 50%, чем в контрольной группе. А при сравнении показателей группы СССА < 50% с показателями контрольной группы не выявлено статистически значимых различий (табл. 5).

Таблица 5

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

Показатели	контрольная	СССА<50	СССА>50%	p (к-1)	p (к-2)	p (1-2)
ММП-9, нг/мл	191,33±9,51	197,42±10,39	453,25±48,81	>0,05	<0,000	<0,000
ТИМП-1, нг/мл	1193,77±94,17	1192,51±61,49	2076,11±131,03	>0,05	<0,000	<0,000
ММП-9 /ТИМП-1	0,17±0,01	0,18±0,01	0,22±0,02	>0,05	<0,01	>0,05

Примечание. p (к-1)-между 1-группой и контролем, p (к-2)-между 2-группой и контролем, p (1-2)-между 1 и 2 группами.

При проведении корреляционного анализа данных выявлена заметная положительная корреляционная связь СССА с уровнями ММП-9, ТИМП-1 ($r=0,47$, $r=0,53$, $p<0,000$, соответственно) (рис. 3, 4) Обнаружена также заметная положительная взаимосвязь между двумя показателями ММП-9 и ТИМП-1 ($r=0,58$, $p<0,000$) (рис. 5).

Оценка индекса сосудистого ремоделирования у пациентов с каротидным атеросклерозом в целом показала следующее: наружное ремоделирование встречалось у 40% больных, также у 40% пациентов артериальное ремоделирование не обнаруживалось, у 20% больных было внутреннее ремоделирование. Но в среднем в группе больных преобладало внутреннее ремоделирование и индекс ремоделирования (ИР) составил $0,75\pm0,06$.

Изучена взаимосвязь уровня ММП-9 и ТИМП-1 с показателями сосудистого ремоделирования. В связи с тем, что показатели ТКИМ, ИАД (интерадвентициальный диаметр), ТКИМ/ИАД, площадь АСБ, ИР в правых

31

и левых ОСА существенно не отличались, мы использовали показатели только для левой ОСА (Дадова Л.В., 2008).

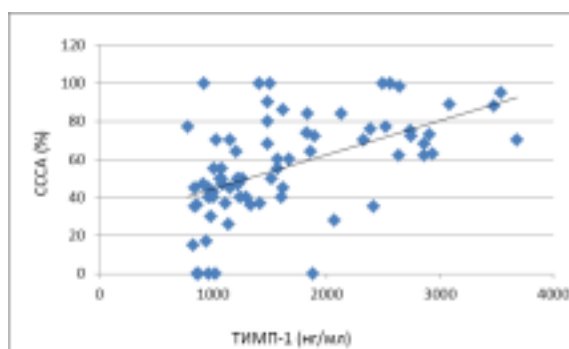
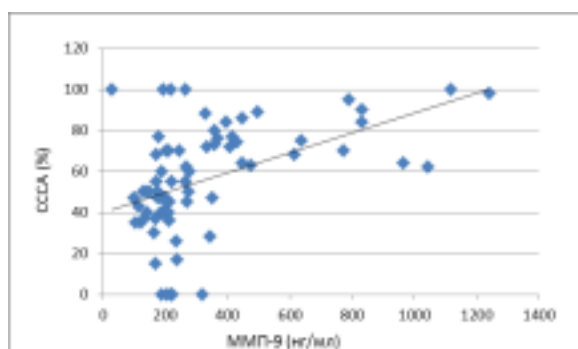


Рис. 3. Взаимосвязь между ММП-9 и СССА ($r=0,47$; $p<0,000$)

Рис. 4. Взаимосвязь между ТИМП-1 и СССА ($r=0,53$; $p<0,000$)

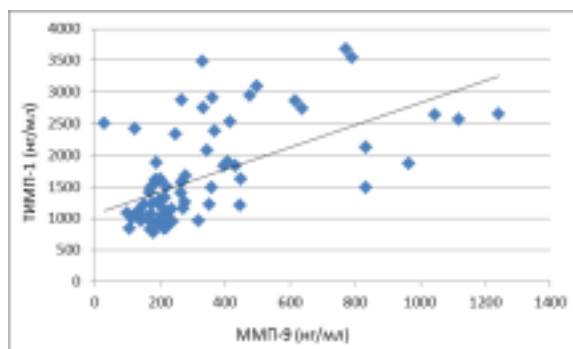


Рис. 5. Взаимосвязь между ММП-9 и ТИМП-1 ($r=0,58$; $p<0,000$)

У больных со СССА $>50\%$ площадь АСБ сонных артерий (210 мм^2 и 180 мм^2 , соответственно, $p<0,05$), средние значения ТКИМ ОСА как в стандартной точке измерения ($1,1 \text{ мм}$ и $0,96 \text{ мм}$, соответственно, $p<0,05$), так и максимальные значения ($1,28 \text{ мм}$ и $1,17 \text{ мм}$, соответственно, $p<0,05$), ИАД ($9,09 \text{ мм}$ и $8,45 \text{ мм}$, соответственно, $p<0,05$), ТКИМ/ИАД ($0,149$ и $0,117$, соответственно, $p<0,05$) были достоверно выше чем в группе СССА $<50\%$. У больных со СССА более 50% средняя величина ИР была меньше, в отличие от больных со СССА $<50\%$ ($0,99$ и $1,07$, соответственно, $p<0,05$). Полученные данные согласуются с данными других авторов. Так, у больных атеросклерозом с высокой степенью ТКИМ величина ТКИМ/ИАД ОСА более точно отражает степень поражения атеросклерозом (Дадова Л.В., 2008).

Признаки артериального ремоделирования не были выявлены у половины больных со СССА $<50\%$ и 38% пациентов со СССА $>50\%$. У больных с СССА менее 50% преобладало наружное ремоделирование (33%), а у пациентов с СССА более 50% - внутреннее ремоделирование (51%).

У больных СССА более 50% особенностями атеросклеротического поражения ОСА являются более высокие значения ТКИМ как в стандартной,

32

так и в области АСБ, большие значения ИАД и преимущественно внутренний тип артериального ремоделирования.

Сывороточные уровни ММП-9 были в $2,7$ раза выше в группе НАСБ - по сравнению с группой (со стабильными АСБ) САСБ, в $2,9$ раза выше, чем в контрольной группе. Уровень ТИМП-1 в группе НАСБ был в 2 раза выше, нежели в контрольной и группе САСБ. Индекс ММП-9/ТИМП-1 был в $1,4$ раза выше в группе НАСБ, чем в контрольной группе. А при сравнении индекса группы САСБ и НАСБ между группами не выявлено статистически значимых различий (табл. 6).

Таблица 6

Уровни ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в зависимости от

стабильности АСБ ($M \pm m$)

Показатели	контрольн ая группа	больные со САСБ	больные с НАСБ	p (к-1)	p (к-2)	p (1-2)
ММП-9, нг/мл	191,33±9,51	200,90±8,52	539,03±57,09	>0,05	<0,000	<0,000
ТИМП-1, нг/мл	1193,77±94,17	1180,98±47,98	2410,21±123,82	>0,05	<0,000	<0,000
ММП-9 /ТИМП-1	0,17±0,01	0,18±0,01	0,24±0,03	>0,05	<0,001	>0,05

У больных с нестабильной АСБ сонных артерий нарушается баланс ММП-9/ТИМП-1, повышается концентрация ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке, что свидетельствуют о нестабильности АСБ.

Прогностическая значимость серологических маркеров нестабильности АСБ у больных каротидным атеросклерозом, осложненным инсультом (ИС) (давностью в среднем $1,9 \pm 0,57$ года) была предметом изучения следующего этапа наших исследований.

Больные разделены на две сопоставимые по возрасту, полу, частоте АГ, гиперлипидемии, ожирения, СД 2 типа, инфаркта миокарда в анамнезе группы. Однако в группе с ИС частота стенокардии напряжения была в 1,1 раза выше (96%), чем в группе без ИС. Также в группе ИС средние значения ТКМ ОСА (в 1,2 раза), СССА (в 1,5 раза), ИР (в 1,04 раза) были выше, нежели в группе без ИС.

Сывороточные концентрации ММП-9 был в 1,6 раза, ТИМП-1 был в 1,5 раза выше у больных с постинсультным состоянием по сравнению с больными без инсульта, однако значение индекса ММП-9/ТИМП-1 было приблизительно одинаково у обеих групп (табл. 7).

Таблица 7

Уровни ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке в зависимости от наличия инсульта

Показатели	без ИС	с ИС
ММП-9, нг/мл	272,32±28,42	435,92±60,60*
ТИМП-1, нг/мл	1417,96±88,38	2076,38±166,80**
ММП-9/ТИМП-1	0,19±0,01	0,21±0,02

Примечание: * - $p < 0,02$, ** - $p < 0,001$.

частоты инсульта с уровнями ММП-9 и ТИМП-1 ($r=0,31$ и $r=0,35$; $p<0,000$, соответственно).

В четвертой главе диссертации приведены обсуждение результатов собственных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлена взаимосвязь уровня ММП-9, ТИМП-1 с показателями липидного обмена и кардиоваскулярными факторами риска. Повышение триглицеридов является одним из факторов, способствующих повышению уровня ММП-9, ТИМП-1. Выявлена прямая корреляция уровня ТИМП-1 с ХС ЛВП, обратная взаимосвязь с ХС ЛНП, индексом и коэффициентом атерогенности. При проведении множественного регрессионного анализа для ММП-9 и ТИМП-1 триглицериды и коэффициент атерогенности были значимыми.

2. Наличие сахарного диабета 2 типа приводит к повышению концентрации ТИМП-1 в 1,6 раза и ММП-9 в 1,9 раза по сравнению с лицами без СД 2. Выявлена слабая прямая взаимосвязь уровня глюкозы с уровнем ММП-9.

3. У больных с нестабильной АСБ сонных артерий нарушается баланс ММП-9/ТИМП-1, повышается концентрация ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке, что свидетельствуют о нестабильности АСБ.

4. У больных с каротидным стенозом выявлен дисбаланс ММП 9/ТИМП-1, повышение концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке с увеличением степени стеноза сонных артерий. Наиболее высокие значения ММП-9 и ТИМП-1 выявлены у больных каротидным атеросклерозом со степенью стеноза сонных артерий свыше 50%.

5. Особенности сосудистого ремоделирования у больных СССА более 50% наряду с более высокими значениями ТКИМ как в стандартной, так и в области атеросклеротической бляшки, являются большие значения ИАД и преимущественно внутренний тип артериального ремоделирования как следствие увеличения жесткости и снижении эластических свойств сосудистой стенки.

6. В группе больных с клиническими конечными точками (перенесшие инсульт) сывороточные концентрации ММП-9 превышали в 1,6 раза, а ТИМП-1 - в 1,5 раза таковые показатели пациентов без инсульта.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 AT THE TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION
TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

USMANOVA ZAKHRO ABDUVALIEVNA

**MARKERS OF INSTABILITY OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN
PREDICTING THE DYNAMICS OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS**

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

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2017

35

The theme of doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2017.1.PhD/Tib2.

The doctoral (PhD) dissertation has been prepared at the Tashkent institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian) languages on the website of Scientific Council www.tipme.uz and on the website of “Ziyonet” Information and educational portal www.ziyonet.uz.

Scientific consultants: Aripov Abdumalik Nigmatovich

Doctor of medical sciences, professor

Rozikhodjaeva Gulnora Akhmedovna

Doctor of medical sciences

Official opponents: Shek Alexandr Borisovich

Doctor of medical sciences

Usmanova Durdona Djurabaevna

Doctor of medical sciences

Leading organization: The first Saint-Petersburg State medical university named I.P.Pavlov

The defense will take place «___» _____ 2017 ____ at _____ at the meeting of Scientific Council at the Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 100007, Uzbekistan, Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871) 2681744, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (PhD) dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under №____) (Tashkent, street Parkent, 51. Phone/fax: (+99871-2681744).

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2017 year.
(mailing report № _____ on «___» _____ 2017 year)

X.A. Akilov

Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific
Council, MD, professor

N. N. Ubaydullaeva

Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific
Council, PhD, associate-professor

R.D. Kurbanov

Chairperson of the Scientific Seminar at the Doctoral
Degree Awarding Scientific Council, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

Aim of the study. Assessment of the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the formation and prediction of unstable atherosclerotic plaque in patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries.

Object of the research are 90 patients and practically healthy persons in age from 45 to 89 years with atherosclerotic plaques of carotid arteries identified by color duplex scanning of the main arteries of the head.

The subject of the study is the venous blood and serum for the quantitative determination of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), lipid profile.

Methods of research work. The dissertation studies were conducted using general clinical, functional, laboratory (biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay), statistical methods of investigation.

Scientific novelty of the research is as follows:

it was proved the relationship between the level of MMP, TIMP and performance color duplex scanning of extracranial departments of brachiocephalic arteries;

it was proved the correlations of MMP levels and severity of carotid atherosclerosis and the relationship of level of MMP and TIMPs depending on the vulnerability of atherosclerotic plaque (AP) of carotid arteries;

it was revealed the correlation of MMP-9, TIMP-1 with indicators of vascular remodeling in the AP.

Implementation of the research results. Based on the results of the study of changes in MMP-9 and TIMP-1 levels depending on the degree of stenosis of carotid arteries in patients with carotid atherosclerosis: a «Program for predicting

cardiovascular complications in carotid atherosclerosis» was developed. This program is used to predict complications of carotid stenosis.

The methodological manual «Pathogenetic mechanisms of instability of atherosclerotic plaque: matrix metalloproteinases, their inhibitors and zinc» and methodical recommendations «Method for predicting the instability of atherosclerotic plaque» have been published. The results are implemented in the activities of the Central Clinical Hospital No. 1 of the Medical and Sanitary Association, Tashkent Medical Academy (Ministry of Health conclusion No. 8n-d /78 of January 22, 2016). As a result, a method has been developed to effectively assess the instability of atherosclerotic plaque and predict the unfavorable course of atherosclerosis and its complications; this made it possible to identify early patients with unstable atherosclerotic plaques, to determine effective prevention and treatment approaches for this disease.

The outline of the thesis

In the introduction are provided the urgency and relevance of the study, the purpose and objectives of the study, the object and the subject are characterized, the correspondence of the research to the priority trends in the development of science and technology of the republic is substantiated, the scientific novelty and

37

practical results of the research are presented, the scientific and practical significance of the results obtained, information on published works and the structure of the dissertation.

The first chapter of the dissertation provides «**Review of scientific research on unstable atherosclerotic plaque and the clinical and prognostic significance of its markers**». It was analyzed the modern idea of atherosclerosis, the concept of «vulnerable» unstable AP clinical and prognostic value of various markers in the development of cardiovascular complications in patients with atherosclerosis, a detailed review was conducted biomarkers of «vulnerable» plaque, focusing on matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors, illuminated the role of MMPs and their inhibitors in the pathogenesis of cerebrovascular diseases, in vascular remodeling and prognostic value in atherosclerosis.

In the second chapter of the dissertation provides «**Clinical characteristics of the examined patients and methods of research**», including the general characteristics of the clinical material.

Chapter III presents «**Study of the level of MMP-9, TIMP-1 in serum depending on the degree of carotid stenosis, the stability of AP and the presence of diabetes mellitus**». This chapter consists of five sub-chapters dedicated to the results of the study of the relationship of serum concentrations of MMP-9, TIMP-1 with parameters of lipid metabolism and cardiovascular risk factors, the results of the study of the relationship of MMP-9, TIMP-1 with the severity of carotid atherosclerosis, the study of the relationship of ultrasonic parameters of vascular remodeling with serum biomarkers in patients with carotid atherosclerosis, the results of studying the serum level of MMP-9 and TIMP-1

(depending on the degree of carotid stenosis, stability of AP and diabetes mellitus), the results of the study of MMP and their inhibitors activity in patients with clinical endpoints of atherosclerosis (carotid atherosclerosis with stroke complicated).

In the fourth chapter of the dissertation it was presented a discussion of our own research results.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Биохимические маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки: матриксные металлопротеиназы (обзор)// Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. - № 2. – С. 76-79. (14.00.00, №7)

2. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом в зависимости от толщины комплекса интима-медии общей сонной артерии// Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2014. - № 1-2. - С. 71-75. (14.00.00, №10)

3. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Изучение активности матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 в сыворотке больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом в зависимости от степени стеноза сонных артерий// Вестник ТМА. - Ташкент, 2014. - № 2. - С. 117-120. (14.00.00, №14)

4. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Изучение взаимосвязи компонентов метаболического синдрома и матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 у больных ишемической болезнью сердца с

каротидным атеросклерозом// Журнал теоритической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - № 5. - С. 33-36. (14.00.00, №3)

5. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Взаимосвязь матриксной металлопротеиназы-9 и его тканевого ингибитора-1 с липидным профилем крови больных с каротидным атеросклерозом// Кардиология. № 9, 2016, С. 57-58. (14.00.00, №61)

II. Бўлим (II часть; II part)

6. Усманова З.А. Программа для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений при каротидном атеросклерозе// Государственное патентное ведомство РУз. Свидетельство № DGU 03064. 24.02.2015 г.

7. Усманова З.А. Патогенетическая роль некоторых ферментов и микроэлементов при каротидном атеросклерозе// Новый день в медицине. - Ташкент, 2014. - № 4. – С. 42-46. (14.00.00)

8. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Значимость цинк-зависимых эндопептидаз и их ингибиторов при каротидном атеросклерозе// Информационное письмо № 0407. - Ташкент, 2014.

9. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Матриксные металлопротеиназы - маркеры нестабильности атеросклеротической бляшки// Сборник тезисов Республиканской научно-практической

39

конференции молодых ученых «XXI век – век интеллектуальной молодежи». 18 октября 2012. - Ташкент, 2012. – С. 92-93.

10. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Роль chlamydia pneumoniae в патогенезе атеросклероза// Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями». 22-23 ноября 2012. – Ташкент, 2012. - Терапевтический вестник Узбекистана. – 2012. - № 2-3. - С. 99-100.

11. Усманова З.А., Арипов А.Н., Розиходжаева Г.А. Матрикс металло протеиназаларининг турли касалликлар патогенезидаги ўрни// Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «На пути к открытию». 9 апреля 2013. - Ташкент, 2013. – С. 417.

12. G.A. Rozikhodjaeva, N.D. Ahmedova, Z.T. Ikramova, Z.A. Usmanova. Ultrasound study of arteries of lower limbs in patients with type 2 diabetes. // Abstracts International Academy of Cardiology, 18th World Congress on Heart Disease. July 26–29, 2013. - Vancouver, B.C., Canada, 2013. – Cardiology. - 2013. - vol. 125 (suppl 2). - p. 77.

13. Усманова З.А. Матрикс металлопротеиназалари ва уларнинг тўқима ингибиторлари - сурункали вирусли гепатити бор беморларда жигар фиброзининг маркерлари// Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении

инфекционных заболеваний». 12 июнь 2013. - Ташкент, 2013. - С. 122-123.

14. Усманова З.А., Арипов А.Н., Розиходжаева Г.А. Метаболик синдром ва матрикс металлопротеиназалари// Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения». 14 марта 2013. - Ташкент, 2013. - С. 108-109.

15. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Связь толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерий с матриксной металлопротеиназой-9 и его тканевым ингибитором-1// Сборник научных работ международного VII неевского радиологического форума — 2014. 4–6 апреля 2014. - Санкт Петербург. – С. 296-297.

16. Усманова З.А. Атеросклероз ва юрак ишемик касаллиги профилактикасида соғлом турмуш тарзининг ўрни// Материалы I Республиканской научно-практической конференции «Валеология и пути ее интеграции в здравоохранение». 23 мая 2014. - Ташкент, 2014. - С. 62.

17. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Матриксная металлопротеиназа ММП-9 и его тканевой ингибитор ТИМП-1 у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом, перенесших инсульт// Материалы 5-съезда неврологов Узбекистана. 22-23 мая 2014. - Ташкент, 2014. – С. 75.

18. Усманова З.А., Арипов А.Н., Розыходжаева Г.А. Активность матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ и их связь с липидным профилем крови у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом// Тезисы Республиканской научно-

40

практической конференции «Современная кардиология: инновационные технологии и их внедрение». 30-31 мая 2014. - Ташкент, 2014. – С. 178-179.

19. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Частота ожирения и гиперлипидемии у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом// Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения». 11 апреля 2014. – Ташкент. – С. 168-169.

20. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А., Арипов А.Н. Взаимосвязь показателей сосудистого ремоделирования с уровнем матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом// материалы VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика - 2014» в рамках VI Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика - 2014». 28–30 мая 2014. - Москва, 2014. – С. 225-226.

21. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Матриксная металлопротеиназа-9 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 при каротидном атеросклерозе// материалы 2- го международного образовательного форума «Российские дни сердца». 4–6 июня 2014. - Санкт-Петербург, 2014. – С. 207.

22. Усманова З.А., Розыходжаева Г.А. Уровень матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 в зависимости от степени стеноза сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца с каротидным атеросклерозом// Юбилейная Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Достижения современной кардиологии». 9-10 июня 2014. - Москва, 2014. - С. 44.

23. Усманова З.А. Патогенетические механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки: матриксные металлопротеиназы, их ингибиторы и цинк// Методическое пособие. – Ташкент, 2015. – 20 с.

24. Усманова З.А. Сывороточные уровни маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки у больных с атеросклерозом сонных артерий// Сб. тез. XI Всероссийский конгресс Артериальная гипертензия: от теории к практике: 18-20 марта 2015. – Кемерово, 2015. – С. 84.

25. Усманова З.А. The serum markers of instability of atherosclerotic plaque in patients with carotid atherosclerosis// Materials of The 4th scientific-practical conference Young scientist day topical issues in medicine: 9 april 2015. – Tashkent, 2015. – P. 126-127.

Босишга рухсат этилди: ____июль 2017
Бичими 60x84 1/8 «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида
босилди. Шартли босма табағи 2.25 нашр босма табағи 2 Тиражи
100. Буюртма: №6
«Aloqachi» босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, А.Темур кучаси 108