

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТОҒАЕВ ДИЛШОД ХИДИРНАЗАРОВИЧ

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН СИМПТОМСИЗ
ГИПЕРУРИКЕМИЯ БИРГАЛИКДА КЕЛГАН БЕМОРЛАРДА
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ ВА УНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ
ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ-2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD /Tib163 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарканд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ташкенбаева Элеонора Негматовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрорович
тиббиёт фанлари доктори

Алиахунова Мавжуда Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «__» _____ 2019 йил соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «____» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Қон айланиш тизими касалликлари (ҚАТК) ва биринчи ўринда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) аҳолини касалланиши, бирламчи ногиронлик ва ўлим сони ошишига олиб келувчи асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Ҳар йили дунёда ҚАТКдан 17 млн. киши ўлади, бутун дунё Соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра бу ҳолат барча ўлим ҳолатларини 29% ни ташкил қилади ва бунинг деярли ярми ЮИК натижасида келиб чиқадиган ўлимга тўғри келади¹. Ўзбекистон аҳолисининг умумий касалланиш структурасида ҚАТК анъанавий ҳолда етарли даражада паст 6-8чи ўринни эгаллаб келмоқда. Аммо, ҚАТКдан ўлим мамлакатда барча ўлим сабаблари ичида 61,6% ни ташкил этади ва ЮИК ҳисобига ҚАТК билан боғлиқ бўлган барча ўлим ҳолатларининг ярми тўғри келади. Охириги ўн йилликдаги изланишлар ЮИК этиологияси ва патогенезида эндотелий дисфункцияси ва гиперурикемиянинг ўрни муҳимлиги ва ўлим кўрсаткичини 1,5-2,0 маротаба оширишини исботлади. Келтирилган маълумотлар ЮИК нақадар глобал тиббий-ижтимоий муаммо эканлигидан дарак беради ва ушбу муаммони даволаш ҳамда эрта ташхислашда янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш заруриятини талаб қилади.

Дунё миқёсида ҳозирги кунда ЮИК келиб чиқишида 300 дан ортиқ ген-давогарлари исботланган. Олинган натижалар ЮИК ривожланишида генетик мойиллик турличалиги аниқланган бўлиб, бунинг сабаби: этник хилма хиллик, генларни плейотроп самараси, субклиник фенотипларнинг мавжудлиги, индивиднинг генетик хусусиятларидир. Шу билан бирга ҳозирги вақтда симптомсиз гиперурикемия ва эндотелий дисфункцияси ЮИК ҳамда ўткир миокард инфарктини келиб чиқишида ўзи мустақил предиктор ва патогенетик омил сифатида қаралмоқда. ЮИК атеросклеротик шикастланишнинг муҳим патогенетик механизмларидан яна бири цитокинлар таъсирида маҳаллий иммун тизим фаоллашуви натижасида лейкоцитлар ва тромбоцитларни артерия деворига миграцияси, адгезия ва агрегацияси бўлиб ҳисобланади. Шунинг учун бу омилларнинг генетик полиморфизмини ўрганиш ва олинган натижалар асосида даволаш ва профилактика чора-тадбирларини яратиш тиббиётнинг долзарб вазифалардан бири ҳисобланади ва алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш борасида, жумладан юрак ишемик касаллигини тўғри ташхислаш ва самарали даволаш мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуваатлаш ва касалликларни

¹Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Влияние болезней системы кровообращения на демографическое развитие России // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ.-2015,-с.61-78.

профилактика қилиш каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида юрак ишемик касаллигини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали асоратларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада илм-фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика илм-фан ва технологияларни ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан ЮИК ривожланиш механизмининг молекуляр механизмлари, унинг ностабил кечишида турли омилларнинг роли ва даволашнинг персонификацияси ўрганилган. Ўтказилган йирик NHANES, Framingham Heart Study, MONICA/KORA Cohort Study текширувлари гиперурикемияли беморларда миокард ўткир инфарктини ривожланиш хавфи ва ўлим кўрсаткичи метаболик синдромга нисбатан 1,5-2,0 маротабага юқорилигини кўрсатди. Бу йўналишдаги изланишлар хорижий олимлар томонидан жадал ўрганилмоқда: Thomas F. Whaynes (АҚШ), Heidenreich P. A., Heidenreich P. A. (АҚШ), Alderman M. H. (АҚШ), Hernesniemi J. (Финляндия), Levinsson A. (Швеция), France L. V. (Нидерландия), Carreras-Torres R. (Каталония), Bessenyei B. (Венгрия).

МДХ мамлакатларида И.Д. Беспалова, И.М. Марусенко, А.А. Подольская, П.Л. Шуба, М.С. Елисеева, В.С. Моисеев, Л.А. Бокерия, Н.А. Мухин, В.И. Маколкин ва бошқалар томонидан симптомсиз гиперурикемияни юрак қон-томир тизими касалликлари, мультиморбид патологиялар ривожланишида; томирлар эндотелийсининг ремоделланишида аҳамияти; антиоксидант ҳимоя, азот оксиди тизимида қатнашувчи ва ангиотензин ҳосил қилувчи ферментлар генларидаги мутацияларни ЮИК ривожланишида моилликни белгилаши ёритилган. ЮИКда томирларнинг атеросклеротик шикастланишида асосий механизмларидан бири бўлиб лейкоцитлар фаолланиши, уларнинг артерия деворига миграцияси, липопротеидлар алмашинувини бузилиши, макрофаглар ва силлиқ мушак хужайралари пролиферацияси ва модификацияси хисобланади. Томир деворларини ремоделланиши ва тромблар ҳосил бўлиш жараёнларинининг барча

босқичларида цитокинларнинг аҳамияти исботланган. Адабиётларда келтирилишича, қон зардобида TNF- α (rs1799724) миқдорини ортиши ўткир инфаркт миокарди ривожланиш ҳавф омили ҳисобланади ва унинг миқдорини ўткир даврдан сўнг юқориликча сақланиши касалликни оғирлик даражасини белгилайди. Демак, биомаркерлар ва ЮИК ривожланиши ўртасидаги сабаб-оқибат боғлиқлиғини аниқлаш муҳим ҳисобланади. Адабиётларда ЮИК ва уларни келиб чиқишида турли биомаркерлар аниқланишига қарамасдан, уларни ҳосил бўлишида ёки бошқарилишида қатнашувчи генларнинг аллель вариантларини билиш ҳавф гуруҳи беморларида ёки уларни ишлаб чиқиш даражасига ёки ишлаш хусусиятига таъсир қилиши ҳавф гуруҳидаги пациентларда профилактик чора тадбирларни ўтказиш имкониятини яратади.

Бизнинг юртимизда ЮИКда гиперурикемия билан эндотелиал дисфункция ўртасида боғлиқлигини ўрганиш бўйича кенг қамровли илмий тадқиқотлар Ихтисослашган илмий амалий терапия ва реабилитология марказида академик А.Л. Аляви раҳбарлигида, ТТАда профессор И.Р. Мавлянов ва т.ф.д. Д.А. Набиевалар, Самарқанд тиббиёт институтида т.ф.д. Э.Н. Ташкенбаевалар томонидан ўтказилмоқда. Олимларнинг фикрича, гиперурикемияни ривожланиши жигарнинг функционал-метаболик жараёнларини бузилиши ва азот оксиди метаболизмини ўзгариши ҳисобига келиб чиқади. Жаҳон адабиёти таҳлили GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724) ва URAT-1 (rs3825016) генлари полиморфизмини ўзбек миллатига мансуб симптомсиз гиперурикемияли ЮИК бўлган беморларда ўрганилмаганлигини кўрсатди. Юқорида қайд этилганлар бундай беморларни даволашда касалликнинг клиник хусусиятлари ва янги патогенетик ҳавф омилларини, ҳамда генлар полиморфизми, айниқса суст ўрганилган генлар ассоциациясини ўрганиш аҳамиятлидир. ЮИК симптомсиз гиперурикемия билан кечганда беморларда қонда сийдик кислотаси миқдорини ҳисобга олган ҳолда даволаш тактика ва стратегияси ишлаб чиқилмаган. Бундай тадқиқотлар симптомсиз гиперурикемия ЮИКни предиктори ва ҳавф омили эканлигини асосли тушунишга, профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга, касалликни олдиндан башорат қилишга, ҳамда ушбу беморларни даволашнинг оптимал вариантларини танлаш ва даволаш самарадорлигини оширишни йўлга қўйиш учун жуда муҳим ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ПЗ-2017092727280 "Барқарор бўлмаган стенократия вариантларини башорат қилиш учун молекуляр генетик усулларини ишлаб чиқиш ва уларнинг терапиясига индивидуал (персоналлаштирилган) ёндашув" амалий гранти доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади симптомсиз гиперурикемия билан бирга келган ЮИКги патогенезида метаболик, генетик, яллиғланиш жараёнлари ўзгаришларни ўзига ҳослиги асосида β -адреноблокаторлар ва ангиотензин рецептор антогонистлари препаратлари самарадорлигини ва ҳавфсизлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИКнинг турли хил клиник белгилар ва эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларига боғлиқ холда яллиғланиш цитокинлар (TNF- α ва IL-6) миқдорий ўзгаришларини баҳолаш;

ўзбек популяциясида симптомсиз гиперурикемия билан кечувчи ЮИКда TNF- α (rs1799724), GLUT9 (rs52448471) ва URAT1 (rs3825016)) полиформизмини касалликни башоратлашдаги аҳамиятини аниқлаш;

симптомсиз гиперурикемияли ЮИК бўлган беморларда генлар полиморфизмини (TNF- α (rs1799724), GLUT9 (rs52448471) ва URAT1 (rs3825016)) касалликнинг кечиши, клиник белгилари, яллиғланиш цитокинлари, сийдик кислота ва холестерин миқдори билан боғлиқлигини асослаш;

симптомсиз гиперурикемияли ЮИК бўлган беморларда генлар полиморфизмига асосланган холда β -адреноблокаторлар ва ангиотензин рецептор антогонистлари препаратлари миқдорини танлаш билан даволаш самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти юрак ишемик касаллиги билан 441 бемор олинган – улар РШТЎИМСФ интенсив терапия ва кардиореанимация бўлимларида стационар даволанишда бўлишган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник белгилар, функционал текширув кўрсаткичлари, қон лейкоцитлари ва плазмаси олинган.

Тадқиқот усуллари. Қўйилган мақсад ва вазифаларни ечиш учун ЮИК билан беморлар комплекс (клиник, функционал, лаборатор - ИФА, ПЦР) текширишлардан ўтказилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

симптомсиз гиперурикемия негизида ривожланган ЮИК бўлган беморлар қон зардобидида касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ TNF- α ва IL-6 миқдорини ошганлиги ва улар мутаносиблиги исботланган;

ЮИК келиб чиқиш ҳавфи ва касалликни кечиши билан URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генлар полиформизми мувофиқлиги асосланган;

илк бор ЮИКни симптомсиз гиперурикемия билан биргаликда кечувчи беморларда URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генларни Т/Т, Т/Т ва А/А гомозигота холатда юқори даражада учраши касалликни келтириб чиқаришда қўшимча маркерлар деб ҳисоблашга имкон яратган;

илк бор симптомсиз гиперурикемия билан кечувчи ЮИК ассоциациялашган беморларда GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генларини Т/Т ва А/А гомозигота холатида бўлиши касалликни ностабил кечиши билан боғлиқлиги, URAT1 (rs3825016) генининг Т/Т вариантыда касалликни стабил кечиши исботланган;

илк бор ЮИК бўлган беморларда яллиғланиш цитокинлари, ҳамда умумий холестерин миқдорини кескин ошиши GLUT9 (rs52448471) генининг Т/Т гомозигота ва TNF- α (rs1799724) А/А гомозигота холатида кузатилди, сийдик кислотасининг кескин ошиши URAT1 (rs3825016) генининг Т/Т

гомозигота ҳолатда келиши асосланган;

илк бор GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генларнинг турли аллелларини симптомсиз гиперурикемия негизида ривожланган ЮИК бўлган беморларда агонистлар билан даволаш имкониятларини оширади: C/T ва G/A аллеллари бўлган беморларда β -блокаторлар самарадорлиги, АРАни пурин алмашинуви меёрлашиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮИК ностабил характерда кечишини аниқлаш мақсадида аддитив дифференциал-диагностика мезони сифатида қон зардобида TNF- α ва ИЛ6 миқдорини аниқлаш афзаллиги исботланган;

Ўзбек популяциясида URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генлари гомозигота T/T, T/T ва A/A аллеллари учраши ЮИКни симптомсиз гиперурикемия билан кечишига моиллигини белгилаши, касалликни кечиши ва оғирлик даражасини башоратлаши исботланган;

симptomсиз гиперурикемия ва ЮИК бўлган беморларда яллиғланиш цитокинларини кескин фаоллашуви ва умумий холестерин миқдорини ортиши GLUT9 (rs52448471) генининг T/T гомозигота ва TNF- α (rs1799724) A/A гомозигота, сийдик кислотасини жадаллик билан ортиши URAT1 (rs3825016) генининг T/T гомозигота ҳолатда бўлиши кўрсатилган;

GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генлари полиморфизмини аниқлаш даволашни персонификациялаш ва β -АБ ҳамда АРА дори воситалар миқдорини чегаралаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги статистик ишлов учун беморлар ва текширувлар миқдорининг етарлилиги, адекват усулларнинг қўлланилганлиги, бирламчи информацияни олиш ва қайта ишлаш учун кўп тадқиқотларда синалган усулларни қўлланганлиги ва олинган натижаларни бошқа мавжуд натижалар билан солиштирганлигига асосланган. Олинган натижалар мавжуд маълумотларга зид эмас. Натижаларни статистик ишловида Exell ҳамда OriginPro7,5 (OriginLab Corporation, АҚШ) дастурлар пакети қўлланилди. Назорат ва тажриба гуруҳидаги беморлар ўртасидаги фарқ аниқланганда Стъюдент муқаррарлик коэффициенти (t) ва фарқларнинг ишончилилик кўрсаткичи (P) аниқланди. Олинган натижаларнинг ишончилиги мутахассислар баҳолари ва уларнинг республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокамаси билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти симптомсиз гиперурикемия негизида кечувчи ЮИК патогенетик механизмлари ҳақидаги билимларимиз янада кенгайтиради, касалликни жадаллашиши ва оғир кечишида яллиғланиш омиллари ва эндотелий дисфункциясининг ўрни ёритилган, касаллик келиб чиқишида URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) ва TNF- α (rs1799724) генларининг аҳамияти, уларнинг гомозигота шакллари учраши эса касалликни оғир кечиши ва яллиғланиш цитокинларини кескин фаоллашувига сабаб бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти беморлардаги молекуляр-генетик тадқиқотлар симптомсиз гиперурикемия билан

биргаликда кечувчи ЮИК ривожланишига моилликни, ЮИКнинг оғирлик даражаси ва босқичларини башоратлаши, ҳамда яллиғланиш жараёнлари, гиперхолестеринемия ва гиперурикемияни даражасини белгилаши, даволаш сифатини ошириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Симптомсиз гиперурикемия билан боғлиқ бўлган ЮИКда эндотелиал дисфункцияни коррекция усулларини ишлаб чиқишда олинган натижалар асосида:

«Эндотелиал дисфункцияни коррекция усуллари» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигидан ихтиро патенти олинган (№IAP 05346). Мазкур усул сийдик кислотаси шаклланишидаги бузилишларни NO синтез механизмини коррекцияловчи комбинирлашган дори воситалари ёрдамида эндотелиал дисфункцияга таъсири исботланган;

“Юрак ишемик касаллиги билан симптомсиз гиперурикемия бирга келган беморларда эндотелий дисфункция ва уни коррекция қилиш йўллари” услубий тавсиянома тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 13 июлдаги 8н-р/187-сонли хулосаси) Ушбу услубий тавсиянома симптомсиз гиперурикемияси бўлган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни персоналлаштирилган даволаш учун имкон берган;

“Юрак ишемик касаллигида симптомсиз гиперурикемия бўлган беморларни даволашни оптимизацияси” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 12 октябрдаги 8н-р/256-сонли хулосаси) Ушбу услубий тавсиянома касалликнинг клиник хусусиятларини инобатга олган ҳолда ЮИК ва симптомсиз гиперурикемия билан касалланган беморларни аниқлаш бўйича чора-тадбирларни оптималлаштириш ва янги патофизиологик позициялардан урикозурик дори воситаларини қўллаш билан анъанавий даволаш усулини бирлаштиришга имкон берган;

симптомсиз гиперурикемияси бўлган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункцияни тузатиш учун персоналлаштирилган ёндашувни оптималлаштирган GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724), URAT1 (rs3825016) ген полиморфизмини ўрганишга ҳамда Небиволол ва Кандесартаннинг гомозигот ва гетерозигот генотипларда ҳар хил дозаларида қўллаш Самарқанд вилоят кардиология диспансери ва Самарқанд вилояти Окдарё туман тиббиёт бирлашмасининг клиник амалиётига жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2019 йил 25 октябрдаги 8н-з/170-сонли хулосаси). Олинган илмий натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётида қўллаш юрак ишемик касаллигининг ностабил вариантларини даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар сонини ва касалхонада даволаниш муддатини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 16 илмий мақола, 11 та Республика ва 5 та хорижий журналларда нашр этилган. Шунингдек 1 та патент ва 2 услубий кўрсатма, 1 монография тасдиқланган ва чоп этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, 130 та фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касаллиги асоцирланган симптомсиз гиперурикемия патогенези ва фармакотерапияси»** деб номланган биринчи бобида ушбу тиббий муаммонинг назарий жиҳатлари бўйича адабиётларда мавжуд маълумотлар таҳлил қилинган ва ЮИК патогенезида симптомсиз гиперурикемиянинг ўрни, генетик жиҳатлари ва фармакотерапиясининг замонавий тасавури ҳақида адабиёт манбалар тизимлаштирилган, муаммонинг очилмаган ва аниқлаштиришни талаб этувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Симптомсиз гиперурикемия негизда ривожланган ЮИК бўлган беморларнинг тадқиқотга киритиш мезонлари ва текшириш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган материалларнинг умумий тавсифи батафсил ёритиб берилган. Ушбу тадқиқот РШТЎИМСФ шошилиш терапия бўлимида 2012–2016 йилларда симптомсиз гиперурикемия ва ЮИК бўлган 441 беморларда (аёллар 183; 41,1% ва эркаклар 258; 58,9%) ўтказилган. Уларнинг ўртача ёши ± 60 ни ташкил қилди ва симптомсиз гиперурикемия негизда ривожланган ЮИК асосан ўрта ва кекса ёшдагиларда (74,5%) учраган. ЮИК беморларни ташхислаш 2009 йили стабил стенокардияни ташхиси ва даволаш мезонлари асосида олиб борилган, бунда II функционал синфдаги (ФС) стабил зўриқиш стенокардия 192, III ФС - 114, IV ФС - 17 беморларда, ностабил стенокардия эса 118 кишида қайд этилган. 32 беморларда миокард инфаркти (МИ) анамнезида қайд этилган ва кардиосклероз ривожланган, чап қоринча аневризми 4 беморда аниқланган. Сурункали юрак етишмовчилигининг (СЮЕ) I даражаси 2, II А – 47, II Б – 134 беморларда қайд этилган. 42 беморларда аритмия, ўтказувчанлик функциясини бузилиши – 12, автоматизм

ва миокард кўзгалувчанлигини бузилиши– 4, бўлмачалар фибрилляцияси ва қоринчалар экстрасистолияси беморларда – 30 қайд этилган. Барча беморларда 1дан 3гача клиник ремиссиядаги ёндош касалликлар бўлган: гипертония касаллиги 22,4% беморларда, 12,6% - метаболик синдром. Сийдик кислота (СК) миқдори 74 беморларда 300 ммоль/л дан пастлиги, 168да – 300 дан 350 ммоль/л гача, 199 беморларда эса 350 ммоль/л дан ортиқлиги қайд этилган. Умумий холестерин (УХС) миқдори 149 беморларда 5,0 ммоль/л дан паст, 231та – 5,1 ммоль/л дан 6,1 ммоль/л гача, 31 беморда эса 6,2 ммоль/л дан юқорилиги аниқланган.

Беморларда функционал ЭКГ (Fukuda FX-7102, Хитой), трансторакал эхокардиография (SonoScape S15, Хитой), махсус биокимёвий текширишлар (УХС ва унинг транспорт шакллари: зичлиги юқори (ХС ЗЮЛП), зичлиги паст (ХС ЗПЛП) липопротеинларда холестерин миқдори; сийдик кислота миқдори) Mindray (Хитой) биокимёвий анализаторида «Вектор-Бест» АЖ фирмасининг (Россия) реактивларини ишлатиш орқали аниқлаган. Қон зардобидатNF- α ва IL-6 миқдори иммунофермент анализаторида (ELISA) аниқлаган. Генетик текширувлар ЎЗР ФА Биоорганик кимё институти геномика лабораториясида ўтказилган. Беморлар қон лейкоцитлари ДНКсида GLUT9 (rs52448471) , TNF- α (rs1799724) ва URAT-1 (rs3825016) генлар полиморфизми ўрганилган. ДНК ажратиб олиш стандарт нуклеосорбция (Boometal, 1999) усули орқали ўтказилган, бунда Diatom™ DNAPrep 200 (МЧЖ “Лаборатория ИзоГен”, Москва, Россия) реагентлар тўпламидан фойдаланилган. ДНК намуналарни типларга ажратиш GLUT9 (rs52448471), URAT1 (rs3825016) ва TNF- α (rs1799724) гени участкалари билан специфик олигонуклеотид праймерини ишлатиш орқали ўтказилган. ПЦР анализини ўтказиш учун ПЦР амплификация ДНК GenePak™ PCRCore (“Лаборатория ИзоГен” МЧЖ, Россия) тўпламларидан фойдаланилган.

Маълумотларнинг статистик ишланмаси умум қабул қилинган усул бўйича амалга оширилди. Натижаларни статистик ишловида Excel ҳамда OriginPro7,5 (OriginLab Corporation, АҚШ) дастурлар пакети қўлланилди. Назорат ва тажриба гуруҳидаги беморлар ўртасидаги фарқ аниқланганда Стьюдент муқаррарлик коэффициенти (t)ва фарқларнинг ишончилилик кўрсаткичи (P) аниқланган.

Диссертациянинг «Симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИК патогенезининг ўзига хос метаболик, генетик, яллиғланиш механизмлари, ҳамда даволаш самарадорлигини ошириш, β -АБ ва АРА препаратлари ҳавфсизлигини таъминлаш мақсадидаперсонализация концепциясини асослаш» деб номланган учинчи бобда ностабил ва стабил стенокардия ривожланишининг омиллари, фармакотерапияси батафсил баён этилган. Ретроспектив текшириш жараёнига ЮИК билан 191 бемор, шу жумладан 118 бемор НС (1-чи гуруҳ), 73 бемор СС бўлган (2-чи гуруҳ) ва 20 амалий жиҳатдан соғлом кишилар (назорат гуруҳи) киритилган. Олиб борилган тадқиқотлар симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИК ривожланиб боришининг асосий омилларидан бири УХС ва транспорт шакллари, триглицеридларни қонда ошиши, ҳамда жигар функциясини

бузилиши бўлиши мумкинлиги исботланган. Сийдик кислота юқори миқдори ва холестеринни ошиб бориши ўртасидаги корреляцион боғлиқ аниқланган. Бундай ўзгаришлар кардиоваскуляр бузилишлар ва ЮИК келиб чиқишида ягона механизм мавжудлигидан дарак берган. Ностабил ва стабил стенокардияли беморларда стенокардияни хуруж давригача жигар функциясини қўйидаги бузилишлари кузатилган ва унинг асосий сабаблари: - қоринчаларнинг қисқарувчанлик хусусиятини пасайиши натижасида циркулятор гипоксемия келиб чиқиши;- тарқалган вазоконстрикция натижасида иккиламчи гиперальдостеронизм ва метаболик бузилишлар натижасида аъзо ва тўқималар ишемияси;- гемодинамика ўзгариши ва веноз тўлақонлик натижасида жигар гемодинамикасини ўзгариши; - узок муддат кимёвий дори воситалар истъеомол қилиниши натижасида гепатоцитлар функциясини бузилганлиги такидланган.

Стабил стенокардия бўлган беморларда TNF- α ва IL-6 миқдорини назорат гуруҳига нисбатан статистик ишонарли 1,34 ва 2,13 маротаба ошганлигини кузатган (1 жадвал). Ностабил стенокардия гуруҳида цитокинларнинг ортиши яна ҳам юқори бўлган (2,05 ва 3,25 маротаба, P<0,01).

1 жадвал

Гиперурикемия билан биргаликда кечувчи ЮИК беморларнинг қон зардобиди TNF- α ва IL-6 миқдори, M \pm m

Кўрсаткич	Назорат (n=20)	1 гуруҳ (n=118)	2 гуруҳ (n=73)
TNF- α , пг/мл	3,8 \pm 0,41	5,1 \pm 0,37*	7,8 \pm 0,29***
IL-6, пг/мл	1,6 \pm 0,21	3,4 \pm 0,28***	5,2 \pm 0,34***

Эслатма: * - назорат гуруҳидаги нисбий фарқ қиладиган маълумотлар ишонарли(* - P<0,05, *** - P<0,001).

Атеросклероз ва ЮИК келиб чиқишида яллиғланиш омиллари ва гиперурикемияни аҳамиятини исботлаш мақсадида кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқланган. Сийдик кислота миқдори ўртача ошган гуруҳ беморларининг қон зардобиди TNF- α ва IL-6 цитокинлар миқдори 4,4 \pm 0,11 пг/мл ва 2,1 \pm 0,17 пг/мл кўтарилганлигини кузатган. Сийдик кислота миқдорини ҳаддан ташқари ошган гуруҳида цитокинлар миқдори кўтарилиши 6,9 \pm 0,22 пг/мл ва 4,9 \pm 0,14 пг/мл гача бўлган. Ўхшаш ўзгаришлар қондаги УХС миқдори билан яллиғланиш цитокинлари орасида ҳам кузатилган: меёрий гиперхолестеринемияда биз цитокинлар ортишига моилликни кузатган, кучли гиперхолестеринемияда эса цитокинлар миқдори ишонарли касалликнинг оғирлик даражасига мос холда кўтарилишини аниқланган. Демак, сийдик кислота миқдори юқори кўрсаткичларга эга бўлганда иммун тизимининг кескин фаолланиши ЮИКни жадаллашувига олиб келган, бу эса улар орасида узвий боғлиқлик борлигидан далолат берган. Ҳақиқатдан ҳам стабил стенокардияли беморларда сийдик кислота қисман кўтарилиши ва

ялғиланиш цитокинлари орасида корреляцион боғланиш кучсиз тўғри бўлса, кескин гиперурикемия билан эса ўртача тўғри боғланишга ўтган. Стенокардияни ностабил кечишида бундай боғланишлар кучли томонга силжиди ($r=0,73$; $P<0,01$). Сийдик кислота ортиб борган сари цитокинлар миқдорини кескин ошиши касалликни жадаллашувига ва ностабил кечишини белгиланган.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар симптомсиз гиперурикемия билан биргаликда кечувчи ЮИК иммун бузилишлар патогенезида ялғиланиш цитокинларининг аҳамияти исботлаган. Бу эса келажакда касалликни ташхислашда янги қирраларни очиб беради ва даволашнинг патогенетик усулларини яратиш, ҳамда атеросклеротик жараёнларни ва эндотелий дисфункциясини жадаллашувини олдини олиш имконини яратган.

Ҳозирги вақтда молекуляр кардиологиянинг асосий вазифаларидан бири юрак қон-томир патологияларини генетик хавфли омилларини ўрганиш ва уларни касалликни ривожланишида улушини баҳолашдир. Генетик хавфли омилларни клиник, биокимёвий, муҳит ва бошқа хавф омиллардан фарқи тўғрилаб бўлмайдиган омиллар ҳисобланган. Генлар мойилликни баҳолаш даволаш-профилактик чора-тадбирлар ўтказиш мақсадида юрак қон-томир касалликларига юқори хавф омили бўлган кишилар гуруҳини тузиш ва врач назорати остида ушбу хавф даражасини камайтиришга қаратилган.

Айрим популяцияларда ўтказилган тадқиқотлар натижалари URAT1 (rs3825016) (Uric Acid Anion Transporter 1) генлари полиморфизми ЮИК бўлган беморларнинг қон зардобадаги сийдик кислотаси концентрацияси ўртасида яқин ўзаро боғлиқлик мавжудлигидан дарак беради. Ушбу ген буйрақларнинг проксимал каналчалари ҳўжайралари мембрананинг ажралмас қисми бўлган оксил синтезига жавоб берган. Симptomсиз гиперурикемия билан биргаликда кечувчи ЮИК бўлган 106 беморлар ва 17 ўзбек миллатига мансуб соғлом кишиларда URAT1 (rs3825016) гени полиморфизмини ўрганиш назорат гуруҳига нисбатан T аллелнинг кўп учрашини (64,1% беморларда учраган бўлса, назорат гуруҳида 41,2% учради, $\chi^2=6,4$; $P=0,01$) кўрсатди. URAT1 (rs3825016) генининг T/T гомозиготаси назорат гуруҳида 24,5% да аниқланган бўлса, беморларда эса унинг улиши 60% гача ортган ($\chi^2=4,6$; $P=0,03$; OR=32,4) (2 жадвал). C/C гомозигота варианты соғлом кишиларда 47% ни ташкил қилган бўлса, беморларда атиги 13,6% да учраган ($\chi^2=4,6$; $P=0,03$; OR=32,4).

Баъзи маълумотларга кўра, ЮИКда генлар полиморфизмининг жинсга боғлиқлиги аниқланган. Бунинг аҳамиятлигини эътиборга олиб, биз ҳам URAT1 (rs3825016) гени полиморфизмини жинсга боғлиқлигини таҳлил қилдик. Бизнинг тадқиқотларимизда аёл беморларда URAT1 (rs3825016) гени C/T генотипи учраши фарқланмади.

Эркак жинсига мансуб беморларда URAT1 (rs3825016) гени T аллелининг учраш 58,2%ни ташкил этди ва аёлларга нисбатан анчагина юқори бўлди (назорат гуруҳида 25%, $\chi^2=4,86$, $P=0,027$). Демак, URAT1 (rs3825016) генининг баъзи аллелларининг жинсга боғлиқлиги аниқланди ва уларнинг турли салбий вариантларининг учраши индивиднинг жинсига боғлиқ бўлган.

ЮИК ассоциалашган симптомсиз гиперурикемия бўлган беморлар ва соғлом индивидларда URAT1 (rs3825016) гени генотиби C/T полиморфизмини учраши

Полиморфизм	Гуруҳлар	N	Генотиплар			χ^2	P _{Value}	OR
			C/T	C/C	T/T			
C/T URAT1 (rs3825016) (rs3825016)	Назорат	17	4-28,5%	8-47%	5-24,5%	4,6	0,03	32,4
	Беморлар	106	28-26,4%	24-13,6%	54-60%			

Шундай қилиб, ўзбек миллатида ўтказилган молекуляр-генетик текширувлар натижалари симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИК ривожланиши URAT1 (rs3825016) генининг полиморф вариантлари боғлиқлигини кўрсатган. URAT1 (rs3825016) генининг T/T генотиби ва T аллели учраши симптомсиз гиперурикемияда ЮИК ривожланишининг асосий ҳавф омили ҳисобланади, шу геннинг C/C генотиби ва C-аллели касаллик риволаниши ҳавфини белгилаган.

ЮИК бўлган беморларда URAT1 (rs3825016) генининг полиморф вариантлари учрашини сийдик кислота миқдори билан таҳлил қилинганда, қон зардобида сийдик кислота миқдори 350 ммоль/л дан юқори бўлган пациентларда асосан URAT1 (rs3825016) гени T/T варианты учраши, ўртача кўрсаткичи эса C/C гомозигота ва C/T гетерозигота генотипларида қайд этилган. Қонда УХС миқдори 6,2 ммоль/л ортиқ бўлиши нисбатан URAT1 (rs3825016) гени C/C варианты бўлган гуруҳда кўпроқ аниқланди, ўртача миқдори (5,1 дан 6,1 ммоль/л гача) – C/T генотиби, паст миқдори (5,0 ммоль/л дан паст) – T/T вариантыда кузатилган. ЮИК ва симптомсиз гиперурикемия бўлган беморларда T/T гомозигота ва C/T гетерозиготалиларга нисбатан C/C аллели гомозигота ҳолатда қон зардобида TNF- α (rs1799724) ва IL-6 анча юқори миқдорилиги аниқланди. Ушбу гуруҳда ФНО- α нинг аҳамияти генотип C/T $p < 0,05$ мавжуд пациентларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори аҳамиятли бўлган.

GLUT9 (rs52448471) гени глюкозани ташувчи деб аталувчи оксил иш фаолиятини таъминлаган. Бу оксил асосан буйракларнинг проксимал каналчаларда бўлади ва сийдик кислотасини ташилишига ёрдам берган. ЮИК билан симптомсиз гиперурикемияли беморларнинг 83,1% T аллель учраши аниқланган (назорат гуруҳида 50%, $\chi^2 = 15,32$; $P = 0,0001$) (3 жадвал). GLUT9 (rs52448471) генининг T/T гомозигота вариантнинг беморларда назорат гуруҳига нисбатан анча юқори бўлган (67,8%, назорат гуруҳида эса 35,2%, $\chi^2 = 5,77$; $P = 0,01$; OR=10,3), гомозигота G/G варианты эса анчагина паст бўлди

(1,8%, назорат гуруҳида 35,2%, $\chi^2=5,77$; $P=0,01$; $OR=10,3$). GLUT9 (rs52448471) генининг T/G гетерозигота варианты беморларда учраши назорат гуруҳидагига нисбатан фарқ қилмаган. Симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИК ривожланган беморларда GLUT9 (rs52448471) T/G генининг полиморфизмини таҳлил қилиш T аллели ва T/T генотипларни статистик ишонарли фарқланишини кўрсатган.

3 жадвал

ЮИК билан симптомсиз гиперурикемия беморлар ва соғлом индивидларда GLUT9 (rs52448471) гени полиморфизми T/G аллели тақсимланиши

Полиморфизм	Гуруҳлар	n	Генотиплар			χ^2	P Value	OR
			T/G	G/G	T/T			
T/G GLUT9 (rs52448471)	Назорат	17	5-29,6 %	6-35,2 %	6-35,2%	5,77	0,01	10,3
	Беморлар	56	17-30,4%	1-1,8%	38-67,8 %			

GLUT9 (rs52448471) генининг T аллели ва T/T гомозигота варианты симптомсиз гиперурикемия билан кечувчи ЮИК ностабил шаклидан назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ ($94,7\%$, $\chi^2=39,5$; $p=0,0001$) ва ($92,1\%$, $\chi^2=21,9$, $P=0,0001$; $OR=21,8$) учрайши исботланган. Тадқиқот натижалари ностабил стенокардия бўлган беморларда GLUT9 (rs52448471) генининг ноҳўя T/T генотипини ишонарли тўпланишини кўрсатди ($92,1\%$, назорат гуруҳида $24,5\%$, $\chi^2=21,9$, $P=0,0001$; $OR=21,8$). Демак, ўзбек этник гуруҳига мансуб симптомсиз гиперурикемия билан кечувчи ЮИКда касалликнинг касалликни ностабил кечинида юқори хавф омили бўлиб GLUT9 (rs52448471) генининг T/T генотипи ва T аллеллари ҳисобланган. Симптомсиз гиперурикемия билан биргалликда кечувчи ЮИК беморларда GLUT9 (rs52448471) гени T/G полиморфизмини қон зардобидаги сийдик кислота, УХС ва цитокинлар миқдори билан боғлиқлигини таҳлил қилганимизда сийдик кислота миқдори 350 ммоль/л дан юқори бўлиши T/T варианты бўлган беморларда асосан аниқланди, ўртача бўлганида – G/G гомозигота ва G/T гетерозигота генотиплари кўп учраши аниқланган. УХС миқдорини қонда $6,2$ ммоль/л дан ортиқ бўлиши T/T варианты кузатилган бўлса, ўртачада ($5,1$ дан $6,1$ ммоль/л гача) бўлиши G/T генотипига хос бўлди, умумий холестеринни меёрида бўлиши ($5,0$ ммоль/л дан паст) - G/G вариантыда асосан аниқланди. Қон зардобида TNF- α ва IL-бларнинг ўта юқори миқдори T/T гомозигота вариантга хос бўлиб, уларда G/G ва T/G

вариантдаги беморларга нисбатан TNF- α (rs1799724) миқдори қон зардобидан анчагина статистик ишонарли юқорилиги аниқланган ($P < 0,01$ ва $P < 0,01$).

ЮИК патофизиологиясида яллиғланиш ва иммун жараёнлари муҳим роль ўйнаган. Иммун жавоб реакцияси ва яллиғланишда катнашувчи генлар полиморфизми орасидаги боғлиқликлар етарлича ўрганилганига қарамадан, олинган натижалар бир хил эмас. Шу нуқтаи назардан, диссертацион тадқиқотда TNF- α (rs1799724) гени аллеллари ва генотиплари учрашини симптомсиз гиперурикемия незизида ЮИК ривожланган беморларда таҳлил қилдик. ЮИК билан ассоциациялашган симптомсиз гиперурикемияда TNF α генининг А аллели доминантлиги исботланган (46% га нисбатан 64%, мос равишда, $\chi^2=8,8$; $P=0,002$) (4 жадвал). Беморларда ушбу геннинг А/А гомозигота вариантини учраши назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлган (36% нисбатан 53%, $\chi^2=9,1$; $P=0,002$; OR=1,41).

4 жадвал

ЮИК ассоциациялашган симптомсиз гиперурикемия билан беморлар ва соғлом индивидларда TNF α гени G/A генотиплари полиморфизмини учраш тақсимоти

Полиморфизм	Гуруҳлар	N	Генотиплар			χ^2	P Value	OR
			G/A	G/G	A/A			
G/ATNF α	Назорат	50	5-10%	27-54%	18-36%	9,1	0,002	1,41
	Беморлар	100	22-22%	25-25%	53-53%			

Эркак беморларда G/A гетерозигота варианты назорат гуруҳидагиларга нисбатан статистик ишонарли кўп учраши аниқланган (7,2% га нисбатан 26,7%, $\chi^2=4,55$; $P=0,03$; OR=0,10). НСси бўлган беморларда TNF α гени А/А вариантини юқори даражада учраши ва уни G/G вариантини назоратдагига нисбатан камайишга мойиллиги қайд этилган (36% га нисбатан 60,6%, мос равишда, $\chi^2=10,3$; $P=0,001$; OR=1,76). ЮИКда TNF α гени А/G полиморфизми СК ва УХС миқдори билан боғлиқлиги қайд қилинган. ЮИК билан ассоциациялашган симптомсиз гиперурикемияли беморларда TNF α гени билан қон зардобидан сийдик кислота, УХС ва цитокинлар орасидаги боғланишларни аниқлаш сийдик кислота миқдори 350 ммоль/л дан юқори бўлиши гетерозигота G/A генотипи бўлган беморларда, ўртача ошиши эса кўпроқ G/G гомозигота ва G/A гетерозигота генотипларида кузатилган. TNF α генининг А/А варианты қон зардобидан УХС миқдори 6,2 ммоль/л дан юқори бўлган беморларда кўп кузатилди, G/A

варианти –5,1 дан 6,1 ммоль/л бўлган беморларда, G/G варианты – УХС миқдори меёрида кузатилган беморларда аниқланди. Қон зардобида TNF- α ва IL-6 миқдорини ўта юқори бўлиши A/A гомозигота варианты ташувчиларда кузатилган.

Шундай қилиб, олинган натижаларга асосланган ҳолда қуйдаги хулосалар қилиш мумкин: соғлом донорлар ҳамда симптомсиз гиперурикемия негизида ЮИК бўлган беморларда URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) ва TNF α генларининг доминант аллеллари бўлиб Т, Т ва А ҳисобланади; URAT1 (rs3825016) генининг гомозигота Т-аллели, GLUT9 (rs52448471) генининг Т-аллели ва TNF α генининг гомозигота А-аллели кўплаб учраши аниқланган; TNF α генининг А аллелининг гомозигота варианты ва GLUT9 (rs52448471) генининг Т аллелининг гомозигота варианты ташувчи беморларда ЮИК нинг ностабил кечиши кузатилган.

Ҳозирги вақтда клиник амалиёт учун энг истиқболли ва амалий тиббиётда даволаш муолажаларини хусусийлаштиришнинг бирдан бир йўли фармакогенетик тестлаш ҳисобланган. Бу даволаш муолажаларини самарадорлиги ва ҳавфсизлигини таъминлаган. Симptomсиз гиперурикемия билан кечувчи ЮИК беморларда URAT1 (rs3825016) генининг С/Т гетерозигота варианты ва TNF- α (rs1799724) гени G/A вариантларини ташиб юрувчиларда β -адреноблокатор небиволол (β -АБ) билан даволаш гомозигота вариантлари ташувчиларга беморларга нисбатан препаратни қонда ташилиш муддатини узайишига олиб келган, бу эса фармакодинамик самарадорликни оширди. TNF- α (rs1799724) генининг G/A вариантини ташувчиларда иммун яллиғланиш цитокинларини G/G аллель варианты ташувчиларига нисбатан бир мунча камайтирган. Демак, URAT1 (rs3825016) генининг С/Т ва TNF- α (rs1799724) гени G/A аллелларининг беморларда мавжудлиги С/С ва G/G гомозигота вариантлари ташувчиларига β -АБ чекланган миқдорда қўллаш самарали бўлган. Бу эса симптомсиз гиперурикемия негизида ривожланган ЮИК эндотелиал дисфункция ривожланишини самарали олдини олиш имконини беради ва оғир асоратларни камайтирган. Небивололнинг бевосита томир эндотелийсига ижобий таъсирини унинг кардиоселектив β -блокаторлик фаолияти билан биргаликда келиши аъзо перфузиясини кучайишига ва юрак қон томир касалликлари натижасида ўлим кўрсаткичини камайишига олиб келган.

Симptomсиз гиперурикемия билан ассоциациялашган ЮИК бўлган беморларга кандесартани бериш TNF- α (rs1799724) гени гетерозигота G/A варианты тутувчи беморларда кандесартанни қўллаш юрак тўқимасининг функционал-метаболик параметрларига ижобий таъсир кўрсатган. URAT1 (rs3825016) генининг С/Т гетерозигота варианты ташувчи беморлар даволаш алгоритмига кандесартанни киритилиши ҳам ижобий натижа кўрсатган. Ушбу геннинг гомозигота вариантини ташувчиларга кандесартанни қўллаш қон зардобида яллиғланиш омиллари миқдорини камайитирган, С/Т гетерозигота ташувчиларида бундай ижобий ўзгаришлар яққол намоён бўлган. TNF- α (rs1799724) генини аллел вариантлари ташувчи

беморларга кандесартан билан даволаш қон зардобида TNF- α ва IL-6 юқори миқдорини камайтирган, айниқса бу ишонарли G/A аллель ташувчиларда кузатилган, ваҳоланки G/G аллель ташувчиларда бундай ўзгаришлар мир мунча сустроқ бўлди. Демак, URAT1 (rs3825016) генининг C/T гетерозигота ва TNF- α (rs1799724) генининг G/A варианты ташувчи беморларда эндотелий дисфункцияси ва юрак чап қоринчаси ремоделланишига олиб келувчи яллиғланиш цитокинлари синтезига кандесартанни фармакологик самарадорлигини анча кучлиги бўлган.

Шундай қилиб, диссертацион ишда қўлланилган ҳозирги замон лаборатор диагностика усуллари ЮИК патогенезида биокимёвий, иммунологик ва генетик механизмларни объектив равишда тасдиқлаш имконини берган ва ушбу патологик ҳолатни даволаш ва профилактикасини яхшилаш ва кенгайтиришга ёрдам берган.

ХУЛОСАЛАР

«Юрак ишемик касаллиги билан симптомсиз гиперурикемия бирга келган беморларда эндотелий дисфункцияси ва уни коррекциялаш йўллари» мавзудаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертациясида ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар қилинган:

1. Юрак ишемик касаллиги билан симптомсиз гиперурикемия бирга келган беморларда тизимли яллиғланиш реакциялари ривожланишида яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар TNF- α ва IL-6 патогенетик аҳамияти исботланиб, артериал қон томир деворлари ва кардиомиоцитларни ремоделланишида иммун яллиғланиш механизмларнинг бошқарувчи рол ўйнашидан далолат берган. Кучли ўзгаришлар ностабил кечувчи стенокардияли беморларда кузатилган.

2. Яллиғланиш цитокинлари, гиперурикемия ва гиперхолестеринемия кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғланишларни таҳлил қилиш улар орасида кучли мусбат боғланишлар борлигини кўрсатган. Айниқса бу яққол ностабил кечувчи ЮИК бўлган беморларда аниқланган.

3. Юрак ишемик касаллиги билан симптомсиз гиперурикемия бирга келган беморларда сийдик кислота анионини ташувчи гени URAT-1 (rs3825016) T/T варианты, GLUT9 (rs52448471) гени T/T генотиби ва TNF- α (rs1799724) A/A генларини юқори суръатда учраши касалликга нисбатан мойилликдан ва уни ностабил кечишидан далолат берган. Ўзбек полуляциясида аниқланган кўп аллеллик касалликнинг кўп омиллигидан ва уни ривожланиши моилликни полиген хусусиятидан далолат берган.

4. TNF- α (rs1799724) гени A/A генотиби ва GLUT9 (rs52448471) гени T/T генотипини яллиғланиш цитокинларини кўп ишлаб чиқарилиши, URAT1 (rs3825016) гени T/T вариантыни гиперурикемиянинг юқори кўрсаткичи, TNF- α (rs1799724) гени A/A генотиби ва GLUT9 (rs52448471) гени T/T генотипини кучли гиперхолестеринемия билан боғлиқлиги

аниқланди, бу эса ушбу генларни ташувчиларида эндотелийда кучли ўзгаришлар ривожланишига кучли мойилликдан далолат берган.

5. Симптомсиз гиперурикемия негизида ривожланган ЮИК бўлган беморларда URAT1 (rs3825016) гени С/Т варианты ва TNF- α (rs1799724) гени G/A варианты ташувчиларда β -блокатор ва АРА препаратларини миокард чап қоринча ремоделланишига олиб келувчи пуриин алмашинуви ва яллиғланиш цитокинлари синтезига фармакодинамик самарадорлиги юқорилиги исботланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ**

САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ТОГАЕВ ДИЛШОД ХИДИРНАЗАРОВИЧ

**АССОЦИИРОВАННАЯ С БЕССИМПТОМНОЙ
ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПУТИ
ЕЁ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.00.05 - Внутренние болезни

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

Ташкент - 2019

Тема диссертации (PhD) доктора философии зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.PhD /Tib163

Диссертация выполнена в Самаркандском Государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet».

Научный руководитель: **Ташкенбаева Элеонора Негматовна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Хамраев Аброр Асрорович**
доктор медицинских наук

Алиахунова Мавлуда Юсуповна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация **Ташкентский Государственный педиатрический институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 года в «_____» часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Олмазорский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tma2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (регистрационный номер №____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Олмазорский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tma2005@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2019 года.

(Реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2019 года).

А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент.

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученой степени, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Болезни системы кровообращения (БСК) и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной заболеваемости, первичной инвалидности и смертности населения. Согласно данным ВОЗ ежегодно в мире от БСК умирают около 17 млн. человек, что составляет около 29% от всех случаев смерти в мире и около половины из них приходится на смертность от ИБС¹. В Узбекистане в структуре общей заболеваемости всего населения БСК традиционно занимают достаточно низкую 6-8 ранговую позицию. Однако, смертность от БСК в стране составляет 61,6% среди всех причин смертей на долю ИБС приходится около половины всех смертельных исходов, связанных с БСК. В последнее десятилетие, в результате изучения факторов риска, получены новые данные о роли гиперурикемии и дисфункции эндотелия, участвующих в формировании основной составляющей этиологии и патогенеза ИБС, доказано увеличение смертности в 1,5-2 раза от острого инфаркта миокарда при гиперурикемии. Приведенные данные характеризуют ИБС как глобальную медико-социальную проблему и диктуют необходимость разработки новых подходов к лечению и ранней его диагностике.

В мировом масштабе на основании проведенных в последнее время исследований были выявлены более 300 генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ИБС. Проведенные исследования показали некоторые генетические различия в предрасположенности к развитию ИБС, что было связано с: этническими отличиями; плейотропным эффектом генов; наличием субклинических фенотипов; неучтенными факторами, оказывающими влияние на фенотипические проявления генетических особенностей индивида и т. д. Наряду с этим в последние десятилетия получены новые данные о роли бессимптомной гиперурикемии и дисфункции эндотелия, являющихся основными предикторами развития острого инфаркта миокарда и участвующих в формировании основной составляющей этиологии и патогенеза ИБС. Ещё одним важным патогенетическим механизмом атеросклеротического повреждения сосудов и развития ИБС является активация цитокиновой системы, запускающей каскад реакций миграции лейкоцитов и тромбоцитов к стенке сосудов, их адгезии и агрегации. В связи с этим изучение генетического полиморфизма вышеперечисленных факторов и на их основе разработка лечебных и профилактических мероприятий при ИБС, протекающей на фоне бессимптомной гиперурикемии, является актуальной задачей медицины.

В республике проводятся широко масштабные мероприятия по охране здоровья населения. Диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии

¹ Вишнеvский А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Влияние болезней системы кровообращения на демографическое развитие России // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ.-2015,-с.61-78.

действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Указом Президента УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания квалифицированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан ППИ-149 “Разработка новых видов лечения и методов дифференцированной терапии и профилактики заболеваний, а также неблагоприятного влияния факторов окружающей среды, на основе выявления генетического полиморфизма и других детерминант патологических состояний организма человека”.

Степень изученности проблемы. Зарубежными учеными исследовались молекулярные механизмы развития ИБС, роль различных факторов в нестабильном его течении и персонализации лечения. Проведенные крупные исследования – NHANES, Framingham Heart Study, MONICA/KORA Cohort Study показали, что у больных с гиперурикемией риск развития острого инфаркта миокарда и смертность от него возрастает в 1,5-2,0 раза, развитие ИБС в 2,2- 3 раза выше, чем у больных с метаболическим синдромом. Исследования в данном направлении активно развивались зарубежными учеными: Thomas F. Whaynes (США), Heidenreich P. A., Heidenreich P. A. (США), Alderman M. H. (США), Hernessniemi J. (Финляндия), Levinsson A. (Швеция), France L. V. (Нидерланды), Carreras-Torres R. (Каталония), Bessenyei B. (Венгрия).

В странах СНГ И.Д. Беспаловой, И.М. Марусенко, А.А. Подольской, П.Л. Шуба, М.С. Елисейевой, В.С. Моисеевым, Л.А. Бокерия, Н.А. Мухин, В.И. Маколкин и другими проводились исследования по изучению роли бессимптомной гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, мультиморбидных патологий, о связи бессимптомной гиперурикемии в ремоделировании сосудистого эндотелия, роли генов антиоксидантной системы, системы оксида азота, ангиотензин превращающего фермента в развитии предрасположенности к ИБС. Важными механизмами патогенеза атеросклеротического поражения сосудов при ИБС являются активация лейкоцитов, их миграция в артериальную стенку, нарушение обмена липопротеидов, пролиферация и модификация макрофагов и гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования и тромбообразования регулируются цитокинами на всех этапах повреждения. Согласно данным литературы, высокий уровень сывороточного TNF- α (rs1799724) расценивается как маркер риска развития инфаркта миокарда, а в постинфарктном периоде концентрация TNF- α (rs1799724) коррелирует с его тяжестью. Следовательно, важным является установление причинно-следственной связи между биомаркером и развитием ИБС. Несмотря на обилие литературных источников о роли различных биомаркеров в развитии ИБС, знание аллельных вариантов генов, которые могут влиять на

уровень его экспрессии или особенности функционирования, позволит осуществлять профилактические меры в отношении пациентов группы риска.

В нашей стране исследования взаимосвязи гиперурикемии с дисфункцией эндотелия при ИБС проводятся в Специализированной научно-практическом центре терапии и реабилитологии под руководством академика А.Л. Аляви, в ТМА – профессором И.Р. Мавляновым, Д.А. Набиевой, в Самаркандском медицинском институте – д.м.н. Э.Н. Ташкенбаевой и другими. По мнению ученых гиперурикемия развивается вследствие нарушения функционально-метаболических параметров печени и изменения метаболизма оксида азота. Анализ мировой литературы показал отсутствие сведений о роли полиморфизма генов GLUT9 (rs52448471) , URAT1 (rs3825016) и TNF- α (rs1799724) в формировании ИБС на фоне имеющейся бессимптомной гиперурикемии. Отсутствуют сведения о персонализации терапии при этих патологиях. Вышеизложенное обстоятельство свидетельствует о том, что изучение клинических особенностей с учетом новых патогенетических факторов риска развития заболевания, и анализ ассоциаций полиморфизма не изученных или слабо исследованных генов с ИБС представляет особый интерес. Все это является основанием для проведения работы, посвященной исследованию клинико-патогенетических особенностей ИБС с учетом бессимптомной гиперурикемии, обоснованного лечения и профилактики, что и определяет актуальность поставленной проблемы.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта ПЗ-20170927280 «Разработка молекулярно-генетических методов прогнозирования нестабильных вариантов стенокардии и персонализированный подход к их терапии».

Целью исследования явилось изучение особенностей метаболических, генетических, воспалительных звеньев патогенеза ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией и обоснование концепции персонализации β -АБ и АРА для повышения эффективности и безопасности лечения.

Задачи исследования заключаются в следующем:

оценить значение изменений содержания провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) в сыворотке крови пациентов с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, в зависимости от ее клинических проявлений и маркеров дисфункции эндотелия;

изучить полиморфизм генов GLUT9 (rs52448471) , TNF- α (rs1799724) и URAT-1 (rs3825016) в узбекской популяции у больных с ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии, оценить их прогностическое значение;

доказать взаимосвязь полиморфизма генов (TNF- α (rs1799724), GLUT9 (rs52448471), URAT1 (rs3825016)) и развитием ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией в зависимости от ее клинических проявлений, уровня провоспалительных цитокинов, мочевой кислоты и холестерина;

оценить эффективность терапии ИБС, ассоциированной бессимптомной ГУ фиксированными дозировками β -АБ и АРА у пациентов с различными аллельными вариантами генов TNF- α (rs1799724) и GLUT9 (rs52448471).

Объектом исследования явились 441 пациента с ишемической болезнью сердца, находившихся на стационарном лечении в отделении интенсивной терапии СФ РНЦЭМП.

Предметом исследования были клинические проявления, показатели функциональных исследований, лейкоциты и плазма крови.

Методы исследований. При выполнении работы, в соответствии поставленным задачам, использованы современные клинические, функциональные, лабораторные исследования. Лабораторные исследования включали современные молекулярные (цепная полимеразная реакция), биохимические, иммуноферментные и статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в следующем:

доказана значимость повышения уровня провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, развивающейся эндотелиальной дисфункции в развитии ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии, выраженность которых зависела от тяжести заболевания, установлены коррелятивные связи;

доказана связь между полиморфизмом генов URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724) и риском развития ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии, а также особенностями течения патологии;

впервые установлена высокая частота встречаемости гомозиготных вариантов T/T, T/T и A/A генов URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724) у больных с бессимптомной гиперурикемией и ИБС, что позволяет считать эти генотипы дополнительными маркерами повышенного риска развития заболевания;

впервые доказано нестабильное течение ИБС у пациентов с бессимптомной гиперурикемией при наличии гомозиготных T/T и A/A вариантов GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724), стабильное течение заболевания при T/T варианте гена URAT1 (rs3825016);

впервые установлена связь между полиморфизмом изученных генов и биохимическими показателями больных с ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии: повышенное содержание провоспалительных цитокинов и холестерина ассоциируется с носительством T/T варианта гена GLUT9 (rs52448471) и A/A варианта гена TNF- α (rs1799724), высокий уровень мочевого кислоты – с T/T генотипом гена URAT1 (rs3825016);

впервые доказано влияние аллельных вариантов генов GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724) на особенности фармакотерапии ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемии, антагонистами РА; C/T и G/A варианты генов GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724) – при применении β -блокаторов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана значимость определения уровня TNF- α и IL-6 в сыворотке в качестве дифференциально-диагностического критерия нестабильного

характера течения ИБС у больных с бессимптомной гиперурикемией;

доказана прогностическая значимость определения гомозиготных аллелей T/T, T/T и A/A генов URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724) в развитии ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии у лиц узбекской национальности, особенностей клинического течения и тяжести ИБС;

показана значимость гомозиготного T/T варианта гена GLUT9 (rs52448471) и гомозиготного A/A варианта гена TNF- α (rs1799724) в резкой активации цитокиновой системы и выраженности гиперхолестеринемии, гомозиготного T/T варианта гена URAT1 (rs3825016) в прогрессивном повышении содержания мочевой кислоты у ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией;

определение полиморфизма генов GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724) позволяет персонализировать терапию ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии фиксированными дозировками β -АБ и АРА.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обосновывается применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа обследованных больных и практически здоровых лиц, а также использованием адекватных широко апробированных и взаимодополняющих методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями. Полученные результаты не противоречат имеющимся сведениям. При статистической обработке результатов применены пакеты программ Exell и OriginPro7,5 (OriginLab Corporation, США). Достоверность различий между показателями контрольной и опытных групп определены методом коэффициента Стьюдента (t), достоверность различий по показателю P. Достоверность полученных результатов подтверждается мнениями специалистов, обсуждением результатов исследования на республиканских и международных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость диссертационной работы заключается в уточнении и расширении имеющихся представлений о механизмах патогенеза ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии; определении роли провоспалительных цитокинов и дисфункции эндотелия в прогрессировании патологического процесса; значение гомозиготных мутантных вариантов генов URAT1 (rs3825016) , GLUT9 (rs52448471) и TNF- α (rs1799724) в развитии ИБС, тяжести течения, выраженности воспалительных процессов и определения стадии патологического процесса.

Молекулярно-генетические исследования, в частности T/T генотипа гена URAT1 (rs3825016), T/T варианта гена GLUT9 (rs52448471) и A/A варианта гена TNF- α (rs1799724) в определении предрасположенности к развитию ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, так как они могут быть использованы в прогнозировании выраженности воспалительных процессов, нестабильное течения и фазы заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по разработке способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ИБС ассоциированной бессимптомной гиперурикемией:

получен патент на изобретение «Способ коррекции эндотелиальной дисфункции» (№IAP 05346). Полученные результаты позволили внедрить в практику оптимальный способ коррекции эндотелиальной дисфункции путем применения комбинированного средства, корректирующего NO-синтазный механизм за счет восстановления нарушений процесса образования мочевой кислоты;

внедрена методическая рекомендация «Ассоциированная с бессимптомной гиперурикемией дисфункция эндотелия и пути их коррекции у больных ишемической болезнью сердца» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №№8н-д/187 от 13 июля 2018г.). Данная методическая рекомендация дает возможность оптимизации применения персонафицированного подхода для коррекции эндотелиальной дисфункции больным ИБС с бессимптомной гиперурикемией на основе изучения полиморфизма генов GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724), URAT1 (rs3825016) и назначения в различных дозах Небивалола и Кандесартана при гомозиготных и гетерозиготных генотипах;

оформлена и утверждена методическая рекомендация на тему: «Оптимизация терапии больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией» (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/256 от 12 октября 2012 г.). Данное методическое пособие дает возможность оптимизации мер по выявлению больных ИБС с БГУ с учетом клинических особенностей заболевания и позволяют с новых патофизиологических позиций сочетать традиционный метод лечения с применением урикозуритических препаратов.

персонафицированный подход для коррекции эндотелиальной дисфункции больным ИБС с бессимптомной гиперурикемией на основе изучения полиморфизма генов GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724), URAT1 (rs3825016) и назначения в различных дозах Небивалола и Кандесартана при гомозиготных и гетерозиготных генотипах внедрено в клиническую практику Самаркандского областного кардиологического диспансера и Акдарьинского районного медицинского объединения Самаркандской области (заклучение Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/170 от 25 октября 2019 г.).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 6 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 16 журнальных статей рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, из них 11 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, а также 1 патент, 2 методические рекомендации и 1 монография.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения,

трех глав, заключения, 130 списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, охарактеризованы объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, приведены внедрение результатов исследования в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Патогенез и фармакотерапия ишемической болезни сердца, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией»** проведён подробный обзор научных исследований по теме диссертации и степени изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям патогенеза ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии, генетические аспекты развития и фармакотерапии, обобщены имеющиеся литературные сведения, освещены нерешенные аспекты изучаемой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Критерии включения больных с ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии и методы исследования»** приведены общие сведения обследованных больных и методы исследования. Настоящее исследование основывается на результатах наблюдения за 441 (женщин 183; 41,1% и мужчин 258; 58,9%) пациентами с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, получавших стационарное лечение в отделении неотложной терапии СФ РНЦЭМП за период с 2012-2016 годы. Средний возраст пациентов составил ± 60 , в основном больные были среднего и пожилого возраста (74,5%). Диагноз ИБС у пациентов устанавливали согласно рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2009 г., стабильная стенокардия (СС) II функционального класса (ФК) отмечена у 192, III ФК – у 114, IV ФК – у 17 больных, нестабильная стенокардия выявлена у 118 пациентов. 32 больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) развился постинфарктный кардиосклероз, аневризма левого желудочка установлена у 4 пациентов. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I степени диагностирована у 2, II А – у 47, II Б – у 134 больных. У 42 пациентов выявлена аритмия, у 12 – нарушение проводимости, у 4 – нарушение автоматизма сердца и возбудимости миокарда, у 30 – фибриляция предсердий и экстрасистолия желудочков. Практически у всех обследованных пациентов имелось от 1 до 3 сопутствующих заболеваний в стадии клинической ремиссии или медикаментозно контролируемых: у 22,4% пациентов гипертоническая болезнь, у 12,6% - метаболический синдром. Содержание мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у 74 больных составило менее 300 ммоль/л, у 168 – от 300 до 350 ммоль/л, а у 199 пациентов - свыше 350 ммоль/л. Содержание общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови 149 обследованных составило

менее 5,0 ммоль/л, у 231 – от 5,1 ммоль/л до 6,1 ммоль/л, а у 31 больных оно превышало 6,2 ммоль/л.

Всем обследованным больным проведены функциональные исследования: ЭКГ (Fukuda FX-7102, Китай), трансторакальная эхокардиография (SonoScape S15, Китай), специальные биохимические исследования на биохимическом анализаторе Mindray (Китай) с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Определяли содержание ОХС и в его транспортных формах: ХС в липопротеидах высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности, содержание мочевого кислоты. Содержание TNF- α и IL-6 в сыворотке крови больных и практически здоровых лиц определяли методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе ELISA(США). Генетические исследования проведены в лаборатории геномики Института биоорганической химии АН РУз. В ДНК лейкоцитов крови больных и практически здоровых лиц определяли полиморфизм генов GLUT9 (rs52448471) , TNF- α (rs1799724) и URAT-1 (rs3825016). Выделение ДНК проводили стандартным нуклеосорбным методом (Boometal, 1999) с использованием наборов фирмы Diatom™ DNAPrep 200 (“Лаборатория ИзоГен”, Москва, Россия). Типирование образцов ДНК проводилось с использованием специфического олигонуклеотидного праймера с участками гена GLUT9 (rs52448471), URAT1 (rs3825016) и TNF- α (rs1799724) . ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCRCore (ООО “Лаборатория ИзоГен”).

Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета Exell и OriginPro7,5 (OriginLab Corporation, США). Достоверность различий между показателями контрольной и опытных групп определены методом коэффициента Стьюдента (t), достоверность различий по показателю P.

В третьей главе диссертации **«Особенностей метаболических, генетических, воспалительных звеньев патогенеза ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией и обоснованность концепции персонализации β -АБ и АРА для повышения эффективности и безопасности лечения»** подробно освещены результаты исследования основных предикторов развития стабильной и нестабильной стенокардии, ее фармакотерапии. В ретроспективное исследование включен 191 больной с ИБС, в том числе 118 больных с НС (1-я гр.), 73 больных со СС (2-я гр.) и 20 практически здоровых лиц. Анализ результатов исследований показал, что у больных с ИБС на фоне бессимптомной гиперурикемии, основными факторами являются высокое содержание ОХС, снижение уровня ХС в ЛПВП и повышение его в ЛПНП, возрастание содержания ТГ и нарушение функции печени. Установлена корреляционная связь между показателями мочевого кислоты, ОХС и выраженностью кардиоваскулярных нарушений, что свидетельствует о едином механизме их участия в кардиоваскулярных расстройствах и формировании ИБС. У больных с НС и СС основными причинами расстройств функций печени являются: - снижение сократительной способности желудочков, приводящее к циркуляторной

гипоксемии; - генерализованная вазоконстрикция вследствие вторичного гиперальдостеронизма и метаболических нарушений, способствующих ишемии органов и тканей; - застоя крови, вызывающее хроническое венозное полнокровие со снижением скорости минутного кровотока в печени и механическим блоком оттока из центральных вен печеночных клеток; - усугубление метаболических нарушений в печени под воздействием лекарственных средств.

У больных со стабильной стенокардией содержание TNF- α и IL-6 статистически значимо возрастает в 1,34 и 2,13 (табл. 1). У пациентов с нестабильной стенокардией уровень цитокинов еще больше возрастает (превышение показателей практически здоровых лиц в 2,05 и 3,25 раза, $P < 0,01$). Для доказательства роли провоспалительных процессов в развитии гиперурикемии и гиперхолестеринемии у больных с ИБС, нами были изучены связь изученными показателями. Установлено повышение уровня TNF- α и IL-6 в сыворотке крови больных с умеренной гиперурикемией до $4,4 \pm 0,11$ пг/мл и $2,1 \pm 0,17$ пг/мл. При значительном увеличении содержания мочевого кислоты уровень выше перечисленных цитокинов возрастал до $6,9 \pm 0,22$ пг/мл и $4,9 \pm 0,14$ пг/мл. Такая же зависимость установлена и при сопоставлении значений провоспалительных цитокинов с уровнем ОХС в сыворотке крови: при умеренной гиперхолестеринемии отмечена лишь тенденция, при выраженной гиперхолестеринемии – достоверное их повышение в зависимости от тяжести процесса.

Таблица 1

Содержание TNF- α и IL-6 в сыворотке крови больных ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, $M \pm m$

Показатели	Контрольная (n=20)	1-я группа (n=118)	2-я группа (n=73)
TNF- α , пг/мл	$3,8 \pm 0,41$	$5,1 \pm 0,37^*$	$7,8 \pm 0,29^{***}$
IL-6, пг/мл	$1,6 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,28^{***}$	$5,2 \pm 0,34^{***}$

Примечание: * - достоверно относительно значений контрольной группы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$).

Следовательно, высокие значения мочевого кислоты способствуют выраженной активации иммунной системы, способствуя прогрессированию ИБС. Это свидетельствует о наличии функциональных взаимосвязей между метаболизмом мочевого кислоты и формированием атеросклеротического процесса. Действительно, если коррелятивные связи между средним уровнем мочевого кислоты и провоспалительными цитокинами носили слабый положительный характер, то при выраженной гиперурикемии – умеренный положительный характер. У больных с нестабильной стенокардией мы выявили наличие сильной коррелятивной связи ($r=0,73$; $P < 0,01$), т.е. резкая активизация провоспалительных цитокинов на фоне значительного

повышения уровня мочевой кислоты способствует прогрессированию заболевания его нестабильному течению.

Таким образом, приведенные важные данные об участии цитокинов в патогенезе иммунных нарушений при ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, позволят в будущем рекомендовать новый подход, как к диагностике, так и к патогенетически обоснованному лечению заболевания, препятствующему развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса и дисфункции эндотелия.

В настоящее время одной из основных задач молекулярной кардиологии является изучение генетических факторов риска сердечно-сосудистой патологии и оценка их вклада в развитие заболевания. Генетические факторы риска, в отличие от клинических, биохимических, средовых и др. факторов, являются не модифицируемыми. Тестирование генов предрасположенности позволяет формировать группы лиц высокого сердечно-сосудистого риска для проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение степени риска.

Результаты исследований, проведенных в некоторых популяциях, свидетельствуют о тесной взаимосвязи полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) (Uric Acid Anion Transporter 1) с концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови у больных ИБС. Данный ген кодирует синтез мембранного белка в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек. Анализ частот аллелей C/T полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у 106 пациентов с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, и 17 практически здоровых лиц узбекской национальности показал высокую частоту T аллеля у больных, чем в группе практически здоровых лиц (64,1% по сравнению с 41,2%, соответственно, $\chi^2=6,4$; P=0,01). Частота гомозиготного варианта T/T гена URAT1 (rs3825016) существенно превышала показатели контрольной группы (60% против 24,5%, соответственно, $\chi^2=4,6$; P=0,03; OR=32,4), частота гомозиготного варианта C/C была заметно ниже уровня, характерного для здоровой части обследованной популяции лиц (13,6% по сравнению с 47%) ($\chi^2=4,6$; P=0,03; OR=32,4).

Таблица 2

Распределение частот генотипов C/T полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией здоровых индивидов

Поли-морфизм	Группы	N	Генотипы			χ^2	P Value	OR
			C/T	C/C	T/T			
C/T URAT1 (rs3825016) (rs3825016)	Контрольная	17	4-28,5%	8-47%	5-24,5%	4,6	0,03	32,4
	Больные	106	28-26,4%	24-13,6%	54-60%			

Согласно некоторым данным, проведенным по исследованию

полиморфизма некоторых генов, обнаруживается четкая ассоциация развития ИБС с учетом пола. Учитывая важность данного направления представляло интерес проведение анализа распределения частот аллелей и генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) с учетом пола обследованных лиц. Различия в распределении частот аллелей и генотипов С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) у лиц женского пола не выявило статистически достоверных ассоциаций с заболеванием. У больных мужского пола частота Т-аллеля гена URAT1 (rs3825016) составила 58.2%, по сравнению с ИБС у женщин и достоверно превышала значений мужчин в контрольной группе (25%) ($\chi^2=4,86$, $P=0,027$). Следовательно, определенные аллели гена URAT1 (rs3825016) имеют половые различия и их неблагоприятные сочетания зависят от пола индивидуума.

Таким образом, результаты молекулярно-генетического исследования показали важность полиморфного варианта гена URAT1 (rs3825016) в формировании генетической предрасположенности к ИБС ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции. Маркерами повышенного риска развития ИБС с бессимптомной гиперурикемией у лиц узбекской этнической принадлежности являются генотип URAT1 (rs3825016)-Т/Т и аллель URAT1 (rs3825016)-Т, маркерами низкого риска – URAT1 (rs3825016)-С/С и аллель URAT1 (rs3825016)-С.

Анализ связи С/Т полиморфизма гена URAT1 (rs3825016) с уровнем мочевой кислоты при ИБС показал преобладание пациентов с содержанием данной кислоты в сыворотке крови более 350 ммоль/л в группе с Т/Т, с умеренно высоким уровнем – при наличии гомозиготного С/С и гетерозиготного С/Т генотипа. Содержание ОХС в сыворотке крови более 6,2 ммоль/л сравнительно больше выявлено в группе с наличием С/С, среднее (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) - в группе с С/Т и низкое (менее 5,0 ммоль/л) больше прослеживалось при Т/Т варианте гена URAT1 (rs3825016). У пациентов ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, при носительстве гомозиготного варианта С/С аллеля определялось более высокое содержание TNF- α и IL-6 в сыворотке крови, в отличие от пациентов с носительством гомозиготного Т/Т и гетерозиготного С/Т генотипа URAT1 (rs3825016).

Ген SLC2A9 обеспечивает синтез белка, ответственного за транспорт глюкозы (9 GLUT9 (rs52448471)), встречается в основном в проксимальных канальцах почек и помогает транспортировать мочевую кислоту, поддерживая их нормальный уровень в сыворотке крови. При проведении генетических сопоставлений аллелей и генотипов гена GLUT9 (rs52448471) групп пациентов ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов было отмечено, что аллель Т в группе больных встречался достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (83,1% по сравнению с 50%, соответственно, $\chi^2=15,32$; $P=0,0001$) (табл. 3). Частота гомозиготного Т/Т варианта существенно превышала показатели контрольной группы здоровых лиц (67,8% против 35,2%, соответственно, $\chi^2=5,77$; $P=0,01$; OR=10,3), гомозиготного G/G варианта была заметно ниже (1,8% по сравнению с 35,2%). Проведенный анализ особенностей распределения частот аллелей и генотипов

полиморфизма T/G гена GLUT9 (rs52448471), показал наличие статистически достоверных различий аллеля T и генотипа T/T в группе больных ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией.

Таблица 3

Распределение частот генотипов T/G полиморфизма гена GLUT9 (rs52448471) у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией здоровых индивидов

Полиморфизм	Группы	n	Генотипы			χ^2	P _{Value}	OR
			T/G	G/G	T/T			
T/GGLUT9 (rs52448471)	Контроль	17	5-29,6%	6-35,2%	6-35,2%	5,77	0,01	10,3
	Больные	56	17-30,4%	1-1,8%	38-67,8%			

Аллель T в группе больных ИБС НС с бессимптомной гиперурикемией встречается достоверно чаще, чем в группе практически здоровых лиц (94,7% по сравнению с 41,2%, соответственно, $\chi^2 = 39,5$; $p=0,0001$). В ходе исследования полиморфизма гена GLUT9 (rs52448471) при НС выявлено, что при данном клиническом варианте заболевания происходит достоверное накопление неблагоприятного генотипа T/T (92,1%) по сравнению с аналогичным генотипом в контроле (24,5%) ($\chi^2=21,9$, $P=0,0001$; $OR=21,8$). Следовательно, установлена специфика полиморфизма T/G гена GLUT9 (rs52448471), проявляющаяся ассоциацией T/T комбинации генотипа с нестабильной формой заболевания в узбекской популяции.

Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена GLUT9 (rs52448471) с концентрацией мочевой кислоты, ОХС и цитокинов в сыворотке крови пациентов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, показало доминирование T/T варианта гена при концентрации мочевой кислоты более 350ммоль/л, при умеренно высоком уровне – некоторое преобладание гомозиготного G/G и гетерозиготного G/T генотипов. У пациентов с содержанием ОХС крови более 6,2 ммоль/л сравнительно больше встречались T/T варианты, наибольшее количество пациентов со средним (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) зарегистрировано в группе с G/T и низким (менее 5,0 ммоль/л) уровнем - при G/G варианте гена GLUT9 (rs52448471). Наиболее высокое содержание TNF- α и IL-6 в сыворотке крови выявлялось у пациентов с носительством гомозиготного варианта T/T аллеля, значения TNF- α (rs1799724) в данной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов, имеющих генотип G/G и T/G $P<0,01$, $p<0,01$ соответственно.

Важную роль в патофизиологии ИБС играют процессы воспаления и иммунного ответа. Несмотря на достаточную изученность взаимосвязи между полиморфизмом генов, вовлеченных в каскад реакций воспаления и иммунного ответа, они неоднозначны. С этих позиций, в диссертационном исследовании мы решили проанализировать распределение частот аллелей и генотипов гена TNF- α (rs1799724) при ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией. При исследовании распределения частот аллелей G и A гена TNF α было зарегистрировано, что доминантным явился A аллель гена TNF α (64% против 46%, соответственно, $\chi^2=8,8$; P=0,002) (табл. 4). Выявлено увеличение частоты встречаемости гомозиготного варианта A/A аллели гена TNF α у пациентов по сравнению с контролем (53% против 36%, соответственно, $\chi^2=9,1$; P=0,002; OR=1,41).

Таблица 4

Распределение частот генотипов G/A полиморфизма гена TNF α у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией и здоровых индивидов

Полимор-Физм	Группы	n	Генотипы			χ^2	P _{Value}	OR
			G/A	G/G	A/A			
G/ATNF α	Контроль	50	5-10%	27-54%	18-36%	9,1	0,002	1,41
	Больные	100	22-22%	25-25%	53-53%			

У мужчин частота встречаемости гетерозиготного варианта G/A была статистически значимо выше (26,7% против 7,2%, соответственно, $\chi^2=4,55$; P=0,03; OR=0,10). У пациентов с НС зарегистрирована высокая частота встречаемости A/A варианта гена TNF α и тенденция снижения его G/G варианта, по сравнению с контролем (60,6% против 36%, соответственно, $\chi^2=10,3$; P=0,001; OR=1,76). Изучение степени взаимосвязи полиморфизма гена TNF α с концентрацией мочевой кислоты, ОХС и цитокинов в сыворотке крови показало несущественное доминирование пациентов с содержанием мочевой кислоты более 350ммоль/л при носительстве G/A варианта, с умеренно высоким уровнем данного соединения – в группе с гомозиготным G/G и гетерозиготным G/A генотипом гена TNF α . A/A вариант гена TNF α чаще выявлялся у пациентов с содержанием ОХС крови более 6,2 ммоль/л, наибольшее количество пациентов со средним уровнем (от 5,1 до 6,1 ммоль/л) зарегистрировано в группе лиц с G/A вариантом, а больные с низким (менее 5,0 ммоль/л) - при G/G варианте гена TNF α . Наиболее высокое содержание TNF- α (rs1799724) и IL-6 в сыворотке крови выявлялось у пациентов с носительством гомозиготного варианта A/A аллеля.

Таким образом, анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать следующие выводы: у здоровых доноров и пациентов с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, в генах URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) и TNF α (rs1799724) доминантными аллелями являются Т, Т и А соответственно, отмечается увеличение частоты встречаемости гомозиготной Т-аллели гена URAT1 (rs3825016), гомозиготной Т-аллели гена GLUT9 (rs52448471), гомозиготной А-аллели гена TNF α (rs1799724). Носительство гомозиготного А варианта гена TNF α (rs1799724) и гомозиготной Т-аллели гена GLUT9 (rs52448471) ассоциировано с нестабильным течением ИБС.

В настоящее время наиболее перспективным для клинической практики и одним из прикладных инструментов персонализированной медицины является фармакогенетическое тестирование, которое позволяет определить эффективность и безопасность терапии. Наличие аллелей гетерозиготных вариантов С/Т гена URAT1 (rs3825016) и G/A гена TNF- α (rs1799724) у пациентов с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, при проведении фармакотерапии β -адреноблокатором небивололом (β -АБ) способствовало удлинению времени нахождения препарата в крови, что сопровождалось более выраженным фармакодинамическим эффектом. Гетерозиготное G/A носительство гена TNF- α (rs1799724) способствует некоторому снижению иммуновоспалительных цитокинов по сравнению с носительством нормального аллельного G/G варианта. Согласно полученным нами данным, эффективность фармакотерапии фиксированными дозировками β -АБ в целом, выше у больных, носителей гетерозиготного аллельного варианта С/Т гена URAT1 (rs3825016) и G/A гена TNF- α (rs1799724), чем у носителей нормальной гомозиготы С/С и G/G. Это свидетельствует о рациональной коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией, которая является одним из ранних признаков тяжелых форм сосудистой патологии. На наш взгляд, прямой эффект небиволола на сосудистый эндотелий в сочетании с кардиоселективной β -блокирующей активностью может значительно улучшать органную перфузию и снизить частоту летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Проводимая фармакотерапия больных ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, кандесартаном заметно положительно влияла на функционально-метаболические показатели сердечной ткани у носителей гетерозиготного G/A варианта гена TNF- α (rs1799724). Следует сказать, что включение кандесартана в схемы лечения больных, также имеющих С/Т гетерозиготный вариант гена URAT1 (rs3825016), оказался эффективным. У лиц с аллельными вариантами гена URAT1 (rs3825016) обнаружены значимые изменения концентрации изученных провоспалительных цитокинов при включении в фармакотерапию кандесартана. Снижение концентрации их было зарегистрировано в случаях с носительством аллельного варианта С/С, а более выраженное снижение ассоциировано в случаях с носительством аллельного варианта С/Т гена

URAT1 (rs3825016). При изучении концентрации цитокинов TNF- α и IL-6 в ходе лечения кандесартаном у пациентов в зависимости от аллельного варианта гена TNF- α (rs1799724) обнаружено достоверное снижение уровня исследуемых цитокинов у пациентов, имеющих G/A аллель, а при наличии в генотипе G/G аллельного варианта гена TNF- α (rs1799724) изменения показателей цитокинов незначимо. Следовательно, наличие аллелей C/T и G/A в генотипе пациентов ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, проявляется более выраженным фармакодинамическим эффектом кандесартана в снижении продукции провоспалительных цитокинов, определяющих развитие дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда левого желудочка.

Резюмируя результаты исследований можно сказать, что использование в диссертационной работе современной лабораторной диагностики позволило объективно подтвердить участие биохимических, иммунологических и генетических механизмов в патогенезе ИБС, что существенно будет способствовать улучшению и расширению подходов к терапии и профилактике данного патологического состояния.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Ассоциированная с бессимптомной гиперурикемией дисфункция эндотелия и пути их коррекции у больных ишемической болезнью сердца» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Установлено доминирующее патогенетическое значение провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в реализации системной воспалительной реакции при ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, указывая на регуляторную роль иммуновоспалительных механизмов в ремоделировании и артериальной стенки и кардиомиоцитов. Наиболее изменения отмечены у пациентов с нестабильной стенокардией.

2. Корреляционный анализ взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов и показателями липидного и пуринового обменов выявил наличие высокой положительной корреляции. Более выражено это проявлялось у пациентов с нестабильным течением ИБС.

3. Высокая частота встречаемости T/T варианта гена анионного транспортера мочевой кислоты URAT-1 (rs3825016), генотипов T/T гена GLUT9 (rs52448471) и A/A гена TNF- α (rs1799724) у пациентов с ИБС, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией, свидетельствует о предрасположенности к заболеванию и развития нестабильных его форм. Выявленное многообразие аллельных вариантов у больных узбекской популяции указывает на многофакторный генез данной патологии и полигенный характер предрасположенности к ее развитию.

4. Установлена сопряженность A/A вариант гена TNF- α (rs1799724), генотип T/T гена GLUT9 (rs52448471) с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов; T/T варианта гена URAT1 (rs3825016) (rs3825016) – с высоким

уровнем мочевой кислоты; А/А варианта гена TNF- α (rs1799724) и Т/Т генотипа гена GLUT9 (rs52448471) – с более выраженным повышением содержания ОХС в сыворотке крови, что характеризует предрасположенность к более выраженной дисфункции эндотелия сосудов при носительстве данных генотипов.

5. Наличие аллелей С/Т и G/A в генотипе пациентов ИБС, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией сопровождается более выраженным фармакодинамическим эффектом β -блокаторов и АРА на пуриновый обмен, синтез провоспалительных цитокинов, определяющих ремоделирование миокарда левого желудочка.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREE
DOCTOR OF Sciences 27.06.2017.Tib.30.03
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

TOGAEV DILSHOD KHIDIRNAZAROVICH

**ASSOCIATED ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA DYSFUNCTION OF
THE ENDOTELIUM AND WAYS OF THEIR CORRECTION IN
PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

14.00.05 – Internal diseases

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

Tashkent - 2019

This dissertation of PhD has been registered with the number B2017.2.PhD /Tib163 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Samarkand state medical institute

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Tashkenbaeva Eleonora Negmatovna
Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Khamraev Abror Asrorovich
Doctor of Medical Sciences

Aliakhunova Mavluda Yusupovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization

Tashkent Pediatric Medical Institut

The defence of the dissertation will take place on «____» _____ 2019 year ____ at the meeting of the scientific council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 on award of scientific degrees at the Medical academy of Tashkent. Address: 100109, Tashkent city, Olmazor distric, Farobi street, 2. Phone: (99871) 246-68-96, e-mail: tma2005@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Information- Resource Centre of Medical academy of Tashkent (registration number №____). (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor distric, Farobi street, 2. Phone: (99871) 246-68-96, e-mail: tma2005@mail.ru).

Abstract of dissertation is distributed on «____» _____ 2019 year.
(Protocol at the register _____ on «____» _____ 2019 year).

Gadaev A.G.

Chairman of the scientific degrees awarding scientific council, Doctor of Medical Sciences, professor

Nabieva D.A.

Scientific secretary of the scientific degrees awarding scientific council, Doctor of Medical Sciences

Alyavi A.L.

Chairman of the seminar of scientific degrees awarding scientific council Doctor of Medical Sciences, academician

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of research work is the study the features of metabolic, genetic, inflammatory links of IHD pathogenesis associated with asymptomatic hyperuricemia, and substantiation of the concept of personalization β -AB and ARA for heightening the effectiveness and safety of treatment.

The object of the research are 441 patients with coronary heart disease who were hospitalized in Samarkand branch of the Republican scientific center of emergency medical care, and 30 healthy individuals.

Scientific novelty of the research consists of the following:

significance of increasing level of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6, as well as the development of endothelial dysfunction of coronary artery on the background of asymptomatic hyperuricemia, which depended of the disease is proved, correlations are established;

the relationship between gene polymorphism and the risk of coronary heart disease against asymptomatic hyperuricemia, as well as the peculiarities of the pathology is proved;

for the first time a high frequency of homozygous variants of T/T, T/T and A/A genes URAT1 (rs3825016), GLUT9 (rs52448471) and TNF- α (rs1799724) in patients with asymptomatic hyperuricemia and CHD was established, which allows us to consider these genotypes as additional markers of increased risk of the disease;

for the first time the unstable course of IHD in patients with asymptomatic hyperuricemia in the presence of homozygous T/T and A/A variants of GLUT9 (rs52448471) and TNF- α (rs1799724), stable course of the disease in the T/T variant of THE URAT1 (rs3825016) gene (rs3825016) is proved;

for the first time the relationship between polymorphism of the studied genes and biochemical parameters of patients with CHD on the background of asymptomatic hyperuricemia was established: increased content of proinflammatory cytokines and cholesterol is associated with the carrier of T/T variant of GLUT9 (rs52448471) and A/A variant of TNF- α (rs1799724) gene, high level of uric acid - with T / T genotype of URAT1 (rs3825016) is proved;

for the first time the influence of allelic variants of GLUT9 (rs52448471), TNF- α (rs1799724) genes on the features of IHD pharmacotherapy associated with asymptomatic hyperuricemia, RA antagonists; C/T and G/A variants of GLUT9 (rs52448471) and TNF- α (rs1799724) genes is proved in the use of β -blockers.

Implementation of the research results. On result of determination mechanism regenerations healing, toxicological characteristic is enabled:

the rationalized offer «Model of the experimental termal burn and possibility of correction derived chitosans» (№1778, Samarkand, 2012). is got on the results which have allowed to introduce in practical person optimum and light way of modeling burn is formed;

the methodical recommendations «Derived is Approved chitosans in local treatment burn» (is approved in Ministry of the public health 2012 year 12 Oktober 8№-д/263.) In total local using gel forms derived chitosan forms woundhealing, antimicrobic tape on woundof the surfaces that enabled to prevent festering

formation on wound is presented;

the methodical recommendations «Associated asymptomatic hyperuricemia dysfunction of the endothelium and ways of their correction in patients with ischemic heart disease» (is approved in Ministry of the public health 2019 year 25 October. 8№-д/170)As a result of local use the complex chitosan with furaciline, enabled quick woundhealing beside experimental animal with model of the termal trauma are given.

the results of the work on modeling of the burn and toxicological studies are introduced in central scientifically - Tashkent medical academy and Tashkent pharmaceutical institute

The structure and volume of the dissertation. The structure to the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, list of used literature. The text of the thesis consists of 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Влияние лозартана и небивалола на функцию эндотелия и уровень мочевой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.- Т.2(97), вып. 4.- С.118-122. (Полтава) (14.00.00).

2. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Влияние L-орнитин – L-аспартата на метаболические процессы у больных ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией // Вестник врача.– 2012.- №1.- С.141-145. (14.00.00; №20).

3. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Юсупов Ш.Ш., Хасанжанова Ф.О., Мухаммадиева З.У., Юсупова Ф.Ш. Коррекция эндотелиальной дисфункции и гиперурикемии у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический вестник Узбекистана.– 2012.- №4.- С. 27-32. (14.00.00; №07).

4. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Юсупов Ш.Ш., Муранов Б.А. Применение методов коррекции эндотелиальной дисфункции и пуринового обмена у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник экстренной медицины.- 2013.- №3.

5. Tashkenbaeva E.N., Togaev D.Kh., Kadirova F.SH. Influence of the correctors of the purine metabolism in patients with instable angina with asymptomatic hyperuricemia depending on the level of uric acid in the blood // British journal of science, Education and Culture.- 2014.- Vol.1 (5).- P.413-419. London. (14.00.00).

6. Togaev D.Kh Tashkenbaeva E.N., Alyavi A.L., Kadirova F.SH. Serum markers of apoptosis in adults with asymptomatic Hyperuricemia // International Journal of Bio Medicine 4(4) (Supl 1) (2014) S27-S30

7. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Аляви А.Л., Кадырова Ф.Ш. Состояние процесса апоптоза в популяции людей с бессимптомной гиперурикемией // Терапевтический вестник Узбекистана – 2015, №1, С.51-54(14.00.00; №07).

8. Togaev D.Kh., Tashkenbaeva E.N., Ziyadulayev SH.KH., Kadirova F.SH. Relation of polymorphism gene urat-1 with coronary heart disease associated asymptomatic hyperuricemia in uzbek population // American Journal of Medicine and Medical Sciences.- 2016.- Vol.7(June).- P.92-94. (14.00.00; №20).

9. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Мирзаев Р.З., Ходжиметова Г.М., Насырова З.А. Маркеры гиперурикемии как фактор риска и предикторы сердечно-сосудистых заболеваний // Проблемы биологии и медицины.- 2016.- №2(87).- С.190-193(14.00.00; №19).

10. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Зиёдуллаев Ш.Х. Генетическое тестирование при ишемической болезни сердца //Ўзбекистон Тиббиёт журнали.- 2016.- №6.- С.113-116. (14.00.00; №08).

11. Ташкенбаева Э.Н., Атаева М.С., Насырова З.А., Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х. Значение уровня мочевой кислоты в клинике и патогенезе острого коронарного синдрома // Проблемы биологии и медицины.- 2017.- №3.- С.104-106(14.00.00; №19).

12. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Зиядуллаев Ш.Х. Изучение связи полиморфизма гена GLUT9 (rs52448471) с ишемической болезнью сердца, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции // Ўзбекистон Тиббиёт журнали.- 2017.- №1.- С.35-37. (14.00.00; №08).

13. Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Абдинова Э.А. Роль регуляторных цитокинов в формировании и прогрессировании ишемической болезни сердца ассоциированной бессимптомной гиперурикемией // Journal of Biomedicine and Practice.- 2018.- №1.- P.30-35 (14.00. 00; №24).

14. Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш. Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов GLUT9 (rs52448471), URAT1 (rs3825016) с ишемической болезнью сердца в Узбекской популяции // Journal of Biomedicine and Practice.- 2019.- №1.- P.12-17. (14.00. 00; №24).

15. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш. Оценка взаимосвязи полиморфного локуса T/G гена SLC2A9 (GLUT9 (rs52448471)) с ишемической болезнью сердца, ассоциированной бессимптомной гиперурикемией // Терапевтический вестник Узбекистана.- 2019.- №2.- С.37 (14.00.00; №05).

16. Tashkenbaeva E.N., Ziyadullaev Sh.Kh., Kamalov Z.S., Togaev D.Kh. Kadirova F.Sh., Abdieva G.A.. Urate regulation gene polymorphisms are correlated with clinical forms of coronary heart disease. International Journal of Pharmaceutical Research / July – Sept 2019 /Vol 11 /Issue 3. Page 198 (14.00.00; №08)

II бўлим (II часть; Part II)

17. Ахмедов Ю.М., Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Муранов Б.А., Юсупова Ф.Ш. Состояние функции эндотелия при назначении в базовую терапию лозартана и небивалола больным с ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией // Материалы республиканской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с терапевтическими заболеваниями», Ташкент 22-23 ноября 2012г. Терапевтический вестник Узбекистана.- 2012.- №2-32.- С.94.

18. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Юсупов Ш.Ш., Мухаммадиева З.У., Хайдарова Д.Д., Кадырова Ф.Ш. Применение корректоров пуринового обмена у больных с ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией // Материалы Республиканской Научно-Практической Конференции «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы и их решения».- Ташкент, 2013.- С.94-95.

19. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Арипов С.А., Мирзаев Р.З., Ашрапов Х.А., Муранов Б.А. Применение корректоров NO у больных с ишемической болезнью сердца с гиперурикемией // Материалы республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней».- Бухоро, 2013.- С.191-192.

20. Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и процесса апоптоза у пациентов с бессимптомной гиперурикемией// Республиканская научно-практическая конференция «Метаболический синдром: проблемы и достижения».- Ташкент, 2014.- С.150-151.

21. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Абдиева Г.А., Лаханов А.О., Кадырова Ф.Ш., Юсупова С.А. Особенности липидного профиля у больных с коронарным синдромом и бессимптомной гиперурикемией // Материалы VII съезда кардиологов Республики Узбекистан.- Ташкент, 2015.- №2(36). С.78-79.

22. Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Ташкенбаева Э.Н., Ходжиметова Г.М., Абдиева Г.А., Лаханов А.О. Эффективность применения госпитальной тромболитической терапии // Материалы XIX международной научно - практической интернет-конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации».- Переяслав-Хмельницкий, 2016.- С.538-540.

23. Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Ходжиметова Г.А., Абдиева Г.А. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и уровня мочевой кислоты у больных ишемической болезнью сердца и их коррекция // Материалы XIX международной научно-практической интернет-конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации».- Переяслав-Хмельницкий, 2016.- С.535-538.

24. Ташкенбаева Э.Н., Зиёдуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х., Мухиддинов А.И., Кадырова Ф.Ш. Эффективность применения комбинированной гипотензивной терапии при артериальной гипертензии с метаболическим синдромом // Тезисы Республиканской научно-практической конференции “Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма”.- Ташкент, 2016.- С.104.

25. Тогаев Д.Х., Ташкенбаева Э.Н., Зиядуллаев Ш.Х., Кадырова Ф.Ш., Насырова З.А. Полиморфизм гена URAT-1 у больных ИБС с бессимптомной гиперурикемией //Тезисы Республиканской научно-практической конференции “Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма”.- Ташкент, 2016.- С.105.

26. Ташкенбаева Э.Н., Хасанжанова Ф.О., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Курбанов Б., Олмосова М., Мухаммадиева Н. Корректирующая терапия Аллопуринолом и L-аргинином в комплексной терапии у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения с бессимптомной гиперурикемией // Материалы XXII международной научно-практической

интернет-конференции «Тенденции и перспективы развития науки и образования в условиях глобализации».- Переяслав-Хмельницкий, 2017.- С.503-505.

27. Кадырова Ф.Ш., Насырова З.А., Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Распространенность бессимптомной гиперурикемии среди больных ишемической болезнью сердца // “Здобутки клинической и экспериментальной медицины”.- Тернополь, 2017.- №2(30).- С.53-56.

28. Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш. Распределение частот аллелей и генотипов С/Т полиморфного варианта гена URAT 1 у больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией в узбекской популяции // Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых.- Буковина, 2017.- Вып.19.- С.226.

29. Тогаев Д.Х., Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Зиядуллаев Ш.Х., Кадырова Ф.Ш., Насырова З.А., Зугуров И.Х. Молекулярно-генетические аспекты развития ИБС ассоциированная с бессимптомной гиперурикемией // VII международный форум кардиологов и терапевтов.- М., 2018.- С.291.

30. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х., Насырова З.А., Абдиева Г.А., Зугуров И.Х., Кадырова Ф.Ш. Эффективность применения урикозурических препаратов и донаторов NO при лечение больных с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с бессимптомной гиперурикемией // VII международный форум кардиологов и терапевтов.- М., 2018.- С.292.

31. Ташкенбаева Э.Н., Кадырова Ф.Ш., Тогаев Д.Х., Шарапова Ю.Ш. Фармакогенетическое тестирование фиксированными дозами суперселективного β -блокатора у больных с ИБС ассоциированной гиперурикемией // Российский национальный конгресс кардиологов. Российское кардиологическое общество.- М., 2018.- С.716.

32. Ташкенбаева Э.Н., Абдиева Г.А., Тогаев Д.Х., Кадырова Ф.Ш., Абдинова Э.А. Взаимосвязь провоспалительных цитокинов и уровня мочевой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца // IV съезд евразийской ассоциации терапевтов совместно с республиканской научно-практической конференцией терапевтов Узбекистана.- Ташкент, 2018.- С.34-35.

33. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.Н., Кадырова Ф.Ш., Арипов С.А., Тогаев Д.Х., Лаханов А.О. Влияние гиперурикемии на клиническое течение острого коронарного синдрома // “Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов в снижении предотвратимой смертности среди населения”. Материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины.- М., 2018.- С.192-193.

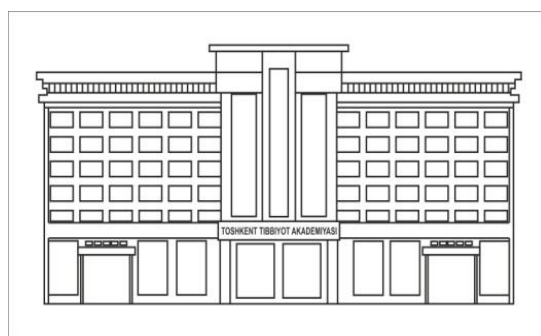
34. Ташкенбаева Э.Н., Насырова З.А., Шарапова Ю.Ш., Кадырова Ф.Ш. Тогаев Д.Х., Курбонова Ю.Ю.. Особенности нарушения функции печени у больных с нестабильной стенокардией с гиперурикемией // Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов.- Ташкент, 2019.- Кардиология Узбекистана.- 2019.- №2(52).- С.279-280.

35. Оптимизация терапии больных ишемической болезнью сердца с бессимптомной гиперурикемией. Ташкенбаева Э.Н., Тогаев Д.Х. Методические рекомендации.- Ташкент, 2012.- 28 с.

36. Бессимптомная гиперурикемия: патогенетические аспекты, клиника, прогнозирование и коррекция // Ташкенбаева Э.Н., Аляви А.Л. Тогаев Д.Х.; МЗРУз, РСНПМЦТ и МР, СамГосМИ, СамФРНЦЭМП, Монография.- Ташкент: Изд-во «Фан», 2014.- 176 с.

37. Ассоциированная с бессимптомной гиперурикемией дисфункция эндотелия и пути их коррекции у больных ишемической болезнью сердца. Ташкенбаева Э.Н., Зиёдуллаев Ш.Х., Тогаев Д.Х. Самарканд, Методические рекомендации.- 2018.-38 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: _____ 2019 года
Объем – 2,58 уч. изд. л. Тираж –1 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0СИГ-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

