

ISSN 2181-5887



O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА

№ 1, 2023

O'zbekiston terapevtlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация терапевтов Узбекистана

ISSN 2181–5887

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

2023. № 1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.Л. Аляви, академик АН РУз,
д.м.н., профессор
Зам. глав. редактора А.Х. Абдуллаев, д.м.н.
Зам. глав. редактора М.М. Каримов, д.м.н., профессор
М.Ю. Алиахунова, д.м.н., профессор
Б.А. Аляви, д.м.н., профессор
А.Г. Гадоев, д.м.н., профессор
Б.Т. Даминов, д.м.н., профессор
У.К. Каюмов, д.м.н., профессор
М.Ш. Каримов, д.м.н., профессор
У.К. Камилова, д.м.н., профессор
Р.Д. Курбанов, академик АН РУз,
д.м.н., профессор
И.Р. Мавлянов, д.м.н., профессор
Д.А. Рахимова, д.м.н.
Г.А. Садыкова, д.м.н., профессор
А.М. Убайдуллаев, академик АН РУз,
д.м.н., профессор
Ф.И. Хамробаева, д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Арипов Б.С., к.м.н. (Ташкент)
Арутюнов Г.П. чл.-корр. РАН, д.м.н.,
профессор (Москва)
Ахмедов Х.С., д.м.н., профессор (Ташкент)
Бабаев К.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Губергриц Н.Б., д.м.н., профессор (Донецк)
Джумагулова А.С., д.м.н., профессор (Бишкек)
Закирходжаев Ш.Я., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зияев Ю.Н., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зуфаров М.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Искандарова С.Д. (Ташкент)
Ливерко И.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Мамасолиев Н.С., д.м.н., профессор (Андижан)
Мирахмедова Х.Т., д.м.н. (Ташкент)
Набиева Д.А., д.м.н. (Ташкент)
Рустамова М.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Собирова Г.Н., д.м.н. (Ташкент)
Собиров М.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Ташкенбаева Э.Н., д.м.н., профессор
(Самарканд)
Тулабаева Г.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Фозилов А.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хамраев А.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хужамбердиев М.А., д.м.н., профессор (Андижан)
Шек А.Б., д.м.н., профессор (Ташкент)
Шодикулова Г.З., д.м.н., профессор
(Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0572 от 28.12.2010 г.

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
00084, Узбекистан, Ташкент, ул. Осиё 4. Научно-организационный отдел.
Тел.: (998–71) 234–30–77. Факс: (998–71) 235–30–63
E-mail: tervestuz@mail.ru
Сайт: terapevt.uz

Подписано в печать 08.05.2023. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 31,5. Тираж 120. Заказ № 338.

КАРДИОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ <i>Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Узоков Ж.К., Курмаева Д.Н., Пулатов Н.Н.</i>	7
PSIXO-EMOTSIONAL HOLAT BILAN BOG'LIQ BO'LGAN YURAK ISHEMIK KASALLIGINI BEQARORLASHTIRISHDA ISHTIROK ETUVCHI YALLIG'LANISH SITOKINLARINING MOLEKULAR-GENETIK MARKERLARINING O'RNI <i>Nasirova Z.A.</i>	12
ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Атаходжаева Г.А., Арипова Д.Ш., Турсунбаев А.К.</i>	17
ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРАЛАРНИНГ ТЕМПЕРАМЕНТ ВА ШАХС ХАРАКТЕРОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ <i>Мавлянов И.Р., Мавлянов С.И., Мавлянов З.И., Усмоналиева Н.Ш.</i>	22
ОСОБЕННОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ DES СТЕНТОВ <i>Усмонов Д.А., Мухитдинова О.Ю., Юлдашева Ю.Х., Валиев А.А.</i>	33
СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ЭРТА БОСҚИЧЛАРИДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМ <i>Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О., Қодирова Ш.А., Ходжанова Ш.И., Жуманазаров С.Б., Надирова Ю.И.</i>	36
РОЛЬ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ И ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВотоКА ПРИ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ <i>Зуфаров М.М., Анваров Ж.О., Махкамов Н.К., Им. В.М.</i>	41
ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ COVID-19 <i>Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Нурутдинов Н.А., Утемурадов Б.Б., Алиева М.Н.</i>	48

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

МИКРОФЛОРА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ <i>Аляви А.Л., Рахимова Д.А.</i>	54
РЕСПИРАТОРНЫЙ СТАТУС И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КОМОРБИДНОМ СОСТОЯНИИ <i>Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Махкамova О.А.</i>	57

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

YOG'LI GEPATOL BILAN KASALLANGAN HARBIY XIZMATCHILARDA FARMOKOLOGIK VA PARHEZ BILAN DAVOLASHNI BIRGA QO'LLASH <i>Karimov M.M., Ulmasova Sh.R., Sobirova G.N., Zufarov P.S.</i>	62
--	----

К ВОПРОСУ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ <i>Хамрабаева Ф.И.</i>	66
ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ <i>Усмонов Д.А., Мухитдинова О.Ю., Юлдашева Ю.Х., Абдуразакова З.К.</i>	71
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОРБИТОЛА И НАТРИЯ ЛАКТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ <i>Хамрабаева Ф.И.</i>	75
HELICOBASTER PYLORI НИНГ МЕЪДА КАСАЛЛИКЛАРИДА ПАТОГЕНЛИГИНИ ЎРГАНИШ <i>Исмаилова Ж.А., Юсупбеков А.А.</i>	79
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАКСИМИНА И НИФУРАТЕЛА В СОСТАВЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ <i>Хамрабаева Ф.И.</i>	85
РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ	
KORONAVIRUS INFeksiyasidan Keyingi Bemorlarda son suyagi boshchasi AVASKULAR NEKROZINING DASTLABKI BOSQICHINING KLINIK-RADIOLOGIK VA MAGNIT-REZONANS XUSUSIYATLARI <i>Aliaxonova M.Y., Ikromov J.R.</i>	90
КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОМБИНАЦИИ ЭЗОМЕПРАЗОЛА И ЦИНКА <i>Саидов Ш.Б., Хамрабаева Ф.И.</i>	95
КОМОРБИД БЕМОРЛАРДА OSTEOPARTITNING KLINIK KECISHINING XUSUSIYATLARI <i>Aliaxonova M.Yu., Xushvaktova G.</i>	99
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА – ЭТОДИН SR ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ <i>МАТЧАНОВ С.Х., АБДУРАЗЗАКОВА Д.С.</i>	105
REVMATOID ARTRIT VA AUTOIMMUN TIROIDITLI BEMORLARDA KALSIY-FOSFOR ALMASHUVI VA DENSITOMETRIK TEKSHIRISH NATIJALARI <i>Aliaxonova M.Yu., Isamitdinova N.Sh.</i>	111
ИНТРАДИАЛИЗ ГИПОТОНИЯ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ <i>Даминов Б.Т., Ортиқбоев Ж.О., Ортиқбоева Ш.О.</i>	116
ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕМОРЛАРДА ПАТОЛОГИК ВА ФУНКЦИОНАЛ БУЗИЛИШЛАР РИВОЖЛАНИШ ХАВФЛАРИ <i>Мирзеева Б.М.</i>	121
ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК <i>Игамбердиева Р.Ш., Абдуллаев Ш.С.</i>	127
СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМ <i>Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О., Умарова З.Ф., Максудова М.Х., Сайдалиев Р.С., Мирзеева Г.П., Рахматов А.М.</i>	133
ДАСТУР ГЕМОДИАЛИЗ БЎЙИЧА ГИПОТЕНЗИВ ЭПИЗОДЛАРНИ ТАШХИСЛАШ, ОЛДИНИ ОЛИШ ВА ТАРТИБГА СОЛИШНИНГ ЯНГИ УСУЛЛАРИ <i>Даминов Б.Т., Ортиқбоев Ж.О.</i>	140

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

COVID-19DAN KEYIN RIVOJLANGAN SON SUYAGI BOSHCHASI OSTEONEKROZINING ERTA BOSQICHLARINI DAVOLASHDA JISMONIY REABILITATSIYANING XUSUSIYATLARI <i>Usmanxodjayeva A.A., Adilov Sh.K., Bazarova S.A., Isomiddinov Z.J.</i>	145
ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) <i>Акилов Х.А., Фозилов А.В., Иноятов Х.П., Абдурахманов О.М.</i>	148
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ЛИЦ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ <i>Расулова З.Д., Шайхова У.Р., Умарова У.М.</i>	156
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Алиахунова М.Ю.</i>	165
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА <i>Адамбаев З.И., Нуржонов А.Б., Ярашев Р.С.</i>	172

РАЗНОЕ

СИСТЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ <i>Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Узоков Ж.К., Муминов Ш.К., Исхаков Ш.А.</i>	176
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 <i>Собирова Г.Н., Манзитова В.Ф., Охунова М.Т., Мнажов К.К.</i>	183
КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АКРОМЕГАЛИИ <i>Холова Д.Ш., Сафарова Ш.М., Иссаева С.С., Мирсаидова У.А.</i>	186
ЎРТА ВА КЕКСА ЁШДАГИ АЁЛЛАРНИНГ САЛОМАТЛИК ҲОЛАТИ ВА ҲАРАКАТ ФАОЛЛИК ДАРАЖАСИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ <i>Ахмедова Д.М., Усманходжаева А.А., Бийкузиева А.А.</i>	193
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАПРАВЛЕННОЙ КОНТАКТНОЙ ДИАТЕРМИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА СПОРТСМЕНОВ-ДЗЮДОИСТОВ <i>Бийкузиева А.А., Ахмедова Д.Ш., Шарипов У.А.</i>	197
COVID-19 ДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ, РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМИ ВА ДАВОЛАШ ТАМОЙИЛЛАРИ <i>Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А.</i>	200
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ Pro12Ala ГЕНА PPARG2 И T-786C ГЕНА ENOS3 ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА <i>Жаббаров О.О., Аляви А.Л., Кенжаев М.Л., Турсунова Л.Д.</i>	205

ОБЗОРЫ

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ <i>Тошев Б.Б., Аляви А.Л.</i>	210
КОРОНАВИРУС АССОЦИИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР <i>Сабиров М.А., Ташпулатова М.Х., Мунавваров Б.А., Ахмадалиева Д.Т., Шадиева С.Ў.</i>	215
БУЙРАК ВА ЮРАК АТМОСФЕРА НИШОНИ ОСТИДА <i>Гадаев А.Г., Исломов И.И.</i>	220

СВЯЗЬ РАЗВИТИЯ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО СОСТОЯНИЯ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Насырова З.А.</i>	225
АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ <i>Абдуллаев А.Х., Орзиев Д.З., Раимкулова Д.Ф.</i>	231
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ <i>Шарапов О.Н., Абдуллаев Ш.С.</i>	238
ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ, ТАРҚАЛГАНЛИГИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР <i>Пайзиев Д.Д., Аляев Б.А.</i>	244
ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ПАТОГЕНЕЗИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ЎРНИ <i>Закирова Г.А., Камилова У.К.</i>	248

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

АЛЯВИ Б.А., АБДУЛЛАЕВ А.Х., ЗУФАРОВ М.М., БАБАДЖАНОВ С.А., УЗОКОВ Ж.К.,
КУРМАЕВА Д.Н., ПУЛАТОВ Н.Н.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»;*

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
хирургии им. академика В. Вахидова»;*

Центр передовых технологий;

Ташкентский медицинский педиатрический институт, г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

GENLAR POLIMORFIZMIGA KO'RA, YURAK ISHEMIK KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ANTIAGREGANT TERAPIYA SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Alyavi B.A., Abdullayev A.X., Zufarov M.M., Babadjanov S.A., Uzoqov J.K., Kurmaeva D.N., Pulatov N.N.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, akademik V. Vohidov nomidagi «Respublika ixtisoslashtirilgan xirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM; Ilg'or texnologiyalar markazi; Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, Toshkent, O'zbekiston

Maqolada CYP2C19 va 9p21 genlarning polimorfizmi, miokard hayotiyeligini hisobga olgan holda, toj arteriyalarni stentlashdan so'ng, yurak ishemik kasalligi bilan og'rigan bemorlarni davolash va rehabilitatsiya qilishning kompleks yondashuvi haqida zamonaviy g'oyalar keltirilgan. Tadqiqot natijalari taqdim etilgan.

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi, toj arteriyalarni stentlash, antiagregant va lipidlarni kamaytiradigan terapiya, miokard hayotiyeligini, antiagregantlarga resistentlik, rehabilitatsiya.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF ANTI-AGGREGATE THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY STENTING, ACCORDING TO GENE POLYMORPHISM

Aliavi B.A., Abdullaev A.H., Zufarov M.M., Babadzhanov S.A., Uzokov G.K., Kurmayeva D.N., Pulatov N.N.

GA «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation»; Republican specialized scientific and practical medical center for surgery named after academician V.Vakhidov; Center for Advanced Technologies; Center for Advanced Technologies; Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

The article presents modern ideas about an integrated approach to the treatment and rehabilitation of patients with coronary heart disease after coronary artery stenting, taking into account the polymorphism of the CYP2C19 and 9p21 genes, myocardial viability. The results of our own research are presented.

Keywords: ischemic heart disease, coronary artery stenting, anti-aggregate and lipid-lowering therapy, myocardial viability, resistance to anti-aggregate agents, rehabilitation.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Узоков Ж.К., Курмаева Д.Н., Пулатов Н.Н.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»; ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В. Вахидова»; Центр передовых технологий; Ташкентский медицинский педиатрический институт, г. Ташкент, Узбекистан

В статье даны современные представления о комплексном подходе к лечению и реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий с учетом полиморфизма генов CYP2C19 и 9p21, жизнеспособности миокарда. Представлены результаты собственных исследований.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование коронарных артерий, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия, жизнеспособность миокарда, резистентность к антиагрегантам, реабилитация.

Введение. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) получили широкое распространение в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Однако рестенозирование коронарных артерий оставалось главным ограничением эффективности этого метода и встречалось до 57% случаев через полгода после успешной ЧКВ. После внедрения стентов с лекарственным покрытием, значительно снизилась частота рестенозов стентов. Однако на фоне применения стентов с антипролиферативным покрытием возросло число ранних тромбозов, а также стали регистрироваться поздние и очень поздние тромбозы стентов, зачастую носящие фатальный характер. Травма эндотелия при постановке стента приводит к активации и агрегации тромбоцитов. Рестенозно-тромботические процессы, наблюдаемые после стентирования, являются одной из основных причин смерти больных и требуют нового подхода к лечению данной категории больных в современной медицине. Поэтому пациенты после имплантации стентов с лекарственным покрытием нуждаются в адекватном подборе антиагрегантной терапии. Двойная антиагрегантная терапия, включающая аспирин и клопидогрел, является стандартным подходом к лечению и уменьшает число ишемических событий у пациентов, перенёвших ЧКВ со стентированием коронарных артерий (СКА). В настоящее время наибольшая роль в развитии резистентности к антиагрегантным препаратам отводится генетическим факторам. Несмотря на улучшение диагностики и лечения пациентов с ИБС, до сих пор нет однозначных ответов на вопросы о сроках восстановления жизнеспособного миокарда после различных методов реваскуляризации. Необходимо использование данных дооперационной оценки функционального состояния миокарда, с целью прогнозирования исходов реваскуляризации и выбора тактики лечения пациентов с ИБС. Показано, что эффективность лечения была выше у пациентов, которым определяли функциональное состояние и жизнеспособность миокарда и подбирали наиболее оптимальный способ реваскуляризации.

Целью данной работы явилась оценка эффективности антиагрегантной терапии у пациентов ИБС после стентирования коронарных артерий на основе анализа клинико-лабораторных показателей и данных генетического анализа.

Материал и методы исследования. Наблюдали 55 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения (СС) II–IV функциональных классов

(ФК). Средний возраст – $57,3 \pm 6,4$ г. Консервативное лечение включало двойную антиагрегантную терапию (ДАТТ) (ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), 75–100 мг/сут и клопидогрел, 75 мг/сут), бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и статины (аторвастатин (20–40) мг/сут или розувастатин (10–20 мг/сут). Изучали показатели электро- и эхокардиографии (ЭКГ и ЭХОКГ) с оценкой параметров левого желудочка (ЛЖ), липидный спектр: холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ХСЛПНП и ХСЛПВП), агрегацию тромбоцитов (АЛАТ-2 БИОЛА, Россия), коагулограмму, методом полимеразно-цепной реакции изучали полиморфизм генов CYP2C19 и 9p21; оценивали жизнеспособность миокарда (стресс-ЭХОКГ), мультислайсная компьютерная томография (МСКТ). По показаниям проводили плановую коронароангиографию (КАГ) с последующей имплантацией DES-стентов. Реваскуляризация миокарда проводилась при поражении ствола КА $>50\%$, двух и трехсосудистом поражении со стенозами $>50\%$ и сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), большой площади преобладающей ишемии миокарда при нагрузочном стресс-тестировании ($> 10\%$ площади ЛЖ) или значимом фракционном резерве коронарного кровотока (ФРК) ФРК, либо при стенозе $>50\%$ в единственной сохранной КА (при наличии задокументированной ишемии миокарда; или ФРК $<0,80$, МРК $<0,89$; или стенозе $>90\%$). Проводили кардиореабилитацию по индивидуально подобранному программ и соответствующим питанием. Оценивали эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у больных после СКА и выявляли категории больных, чувствительных и резистентных к клопидогрелу;

Результаты и обсуждение. Агрегацию тромбоцитов определяли перед СКА, затем пациентам давали нагрузочную дозу 600 мг клопидогрела, а через 24 ч оценивали повторную агрегацию тромбоцитов. 84% были чувствительны к антитромбоцитарной терапии клопидогрелом (1-я группа; ингибирование агрегации тромбоцитов $>10\%$) и 16% были резистентны к лечению клопидогрелом (2-я группа; ингибирование агрегации тромбоцитов $<10\%$). До СКА у больных с СС IV ФК выявлены более высокие значения агрегации тромбоцитов, указывающие на повышенный риск тромботических осложнений. Исходно были снижены параметры глобальной и регионарной систолической функции левого желудочка.

На фоне антиагрегантной терапии клопидогрелом 5 мкмоль/л АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов снизилась с $42,18 \pm 12,57\%$ до $35,75 \pm 11,15\%$ ($p=0,0001$). Начальная 5 мкмоль/л АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов составила $43,12 \pm 12,49\%$ в группе 1 (чувствительных к клопидогрелу) и $43,12 \pm 12,49\%$ в группе 2 (резистентных к клопидогрелу) ($P=0,6$). После 600 мг нагрузочной дозы клопидогрела 5 мкмоль/л АДФ агрегация тромбоцитов снизилась до $21,54 \pm 10,85\%$ в группе 1 и до $38,25 \pm 11,68\%$ в группе 2 ($P=0,0001$).

В группе больных, чувствительных к клопидогрелу, было больше больных II и III ФК со СС, а в группе больных, резистентных к клопидогрелу, было больше больных стабильной стенокардией с выраженной клинической симптоматикой.

Анализ параметров центральной гемодинамики, конечно-систолического и диастолического объема левого желудочка, массы ткани миокарда левого желудочка выявил их достоверно более высокие показатели у больных 2-й группы (резистентных к клопидогрелу), чем таковые у пациентов 1-й группы (чувствительных к клопидогрелу), фракция выброса левого желудочка по Тейхольцу (%) и отношение Е/А оказались значительно меньше ($P<0,05$). Хотя конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка имели тенденцию к увеличению у пациентов 2-й группы, между группами не было статистически значимой разницы ($P>0,05$).

По показателям коагуляционного гемостаза установлено, что частично активированное тромбопластиновое время у больных 2-й группы имело тенденцию к снижению по сравнению с таковым в 1-й группы, а содержание фибриногена – к повышению ($P<0,05$). Достоверной разницы между другими показателями коагуляционного гемостаза не было ($P>0,05$). Кроме того, при анализе липидных показателей было установлено, что содержание ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ у пациентов 2-й группы было выше, чем у пациентов 1-й группы ($P<0,05$). Хотя между другими параметрами липидов наблюдались небольшие различия, между группами не наблюдалось существенной разницы ($P>0,05$).

При изучении полиморфизмов гена CYP2C19, контролирующих метаболизм клопидогрела, у больных узбекских популяции ИБС после СКА, выявлено, что одно-нуклеотидный аллель дикого типа CYP2C19*1 – 48%, неактивный CYP2C19*2 (rs4244285/-681G>A) – 21%, CYP2C19*3 (rs1057910/-636G>A) – 11%, CYP2C19*17 (rs12248560/-806 C>T) – 20%. При анализе изменений АДФ-индуцированного ингибирования агрегации тромбоцитов и полиморфизма генов, контролирующих метаболизм клопидогрела, выявлено, что ИТА было значительно ниже по сравнению со средним исходным уровнем у пациентов несущих аллель CYP2C19*1 дикого типа ($P<0,0001$).

Анализ между группами с использованием метода ANOVA, показал, что ИТА было значительно ниже у пациентов с одно-нуклеотидными аллелями CYP2C19*2 и CYP2C19*3, чем у дикого типа и значительно выше у пациентов с одно-нуклеотидными аллелями CYP2C19*17 по сравнению с CYP2C19*1 ($P<0,0001$).

При анализе комбинации парных нуклеотидных аллелей, ингибирование агрегации тромбоцитов ТИА (%) было снижено аналогично как у одно-нуклеотидных у пациентов несущих аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (*1*2/*1*3/*2*2/*2*3). А у носителей аллели CYP2C19*17 (*1*17/*17*17) ТИА было значительно выше, чем у носителей дикого типа. При анализе взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и липидными показателями крови установлено, что у пациентов несущих однонуклеотидные аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 оказалось более высокое содержание общего ОХС и ХСЛПНП ($P<0,05$). Существенной связи между генетическим полиморфизмом и другими параметрами липидов не наблюдалось.

Наиболее частым вариантом полиморфизма является однонуклеотидная замена, также встречаются вставки и делеции, мобильные элементы, tandemные повторы фрагментов ДНК. Аллельные варианты генетических полиморфизмов связаны с различной интенсивностью транскрипции генов и экспрессии белков. Их связь с поражением сердечно-сосудистой системы определяется продукцией белков-участников патофизиологических механизмов ССЗ. К таким механизмам можно отнести активацию ренин-ангиотензиналь-достероновой системы (РААС), снижение продукции оксида азота (NO), запуск процессов хронического воспаления и окислительного стресса. Связь данных патофизиологических механизмов как с ССЗ, так и с факторами риска изучена в литературе достаточно обширно. Генетические особенности приводят к риску развития ИБС и через активацию белков, участвующих в определенных патофизиологических механизмах. Доказано, что носители TT и CT генотипов полиморфизма с.521C>T гена AGT и Ins>Del гена ACE склонны к артериальной гипертензии через повышение уровня АПФ и активацию РААС. У носителей TT и GT генотипов полиморфизма с.894G>T гена NOS3 к АГ может приводить эндотелиальная дисфункция, вызванная снижением продукции NO. Связь генотипов TT и CT полиморфизма –1562C>T гена MMP9 можно объяснить активацией хронического воспаления и повышением артериальной жесткости. Обладатели DD-генотипа полиморфизма Ins>Del гена ACE имеют предрасположенность к ИБС и ишемического инсульта, что объясняется повышением уровня окисленных ЛПНП. Нарушение липидного обмена с повышением уровней ТГ, ЛПНП и снижением липопротеидов высокой плотности в сочетании со снижением продукции NO может являться патофизиологическим механизмом раз-

вития ИБС у носителей ТТ и GT генотипов полиморфизма с.894G>Т гена *NOS3*. Носительство А-аллеля полиморфизма -238G>А гена *TNF* за счет комбинации нарушений липидного обмена со снижением продукции NO и активацией хронического воспаления может быть связано с повышением риска ИБС и инсульта. ТТ генотип полиморфизма -1562C>Т гена *MMP-9* приводит к ИБС не только через активацию хронического воспаления, но в том числе повышает риск ИМ и инсульта через деградацию внеклеточного матрикса, приводя к разрыву атеросклеротической бляшки. С-аллель полиморфизма с.214T>C гена *CYBA* может приводить к риску ИБС за счет повышения продукции АФК и развития окислительного стресса.

С учетом того, что современные подходы к терапии ИБС преследуют две основные цели: устранение симптомов и предотвращение сердечно-сосудистых событий. В связи с этим требуется назначение нескольких лекарственных препаратов на длительный срок. Это, в свою очередь, требует постоянного контроля безопасности и эффективности терапии. В большинстве случаев фармакокинетические взаимодействия отмечаются на уровне изофермента цитохрома P450 или транспортных систем (Р-гликопротеин, транспортеры органических анионов и др.) по механизмам их ингибирования и реже индукции. Сейчас становится ясно, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума. Генетические особенности пациентов, связанные с изменениями фармакологического ответа, определяются при помощи фармакогенетического тестирования, которое является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины и наиболее перспективным для клинической практики [2]. В клинической практике фармакогенетическое тестирование широко применяется для повышения эффективности и безопасности терапии варфарином (ген *CYP2C9*), статинами (ген *SLCO1B1*), липофильными бета-блокаторами (ген *CYP2D6*). Известно, что 50% нежелательных побочных реакций, связанных с приемом статинов, широко применяемых в лечении ИБС препаратов, обусловлены нежелательным межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450.

Изучение межлекарственных взаимодействий со статинами, а также изучение полиморфизмов 894G>Т гена *eNOS* и 1675 G>А гена *AGTR2* у пациентов с ИБС является перспективным для получения данных о генетических предикторах заболеваний сосудов сердца и особенностях фармакотерапии.

Развитие резистентности к антиагрегантной терапии клопидогрелом или, наоборот, риск развития кровотечения у определенной части больных ИБС после СКА, тесно связано с активностью генов, контролирующих метаболизм клопидогре-

ла в системе цитохромов, что в свою очередь следует учитывать при выборе антиагрегантных средств. Одной из задач лечения ИБС является улучшение систолической функции левого желудочка, которая может быть нарушена вследствие многих причин, в том числе и в результате хронической гипоперфузии миокарда при наличии значимого сужения венечных артерий. Асинергичные участки миокарда – это не всегда необратимые повреждения. В таких случаях особый интерес представляет определение зон миокарда с нарушенной сократимостью, в которых возможно улучшение функции после восстановления кровоснабжения – реваскуляризации путем шунтирования или СКА. Сегментарная сократимость левого желудочка максимально улучшалась через 6 мес после стентирования. При проведении повторных ЭхоКГ-исследований восстановление или улучшение сократимости было отмечено для большинства сегментов левого желудочка через 3 мес 46,9% сегментов с исходными нарушениями сократимости, для 59,3% сегментов – через 6 мес ($P<0,05$ при сравнении с данными через 3 мес) после реваскуляризации. Процесс восстановления сократимости завершался к шестому месяцу после реваскуляризации и практически не изменялся через год. Улучшение сократимости через 6 мес после реваскуляризации выявлено в 63% сегментов с исходными нарушениями сократимости с кровоснабжением из бассейна левой венечной артерии и 42,8% сегментов с кровоснабжением из правой венечной артерии ($P<0,05$). При этом среди пациентов с исходной ФВ 40% у всех отмечался ее прирост на 5% и более, Индекс сократимости снизился. Также отмечали повышение толерантности к физической нагрузке (ТФК) по данным велоэргометрии (ВЭМ). Если до стентирования средняя ТФН составила (72 ± 35) Вт, а время педалирования – (411 ± 230) с по результатам ВЭМ, проведенной у 12 пациентов, то через 6 мес эти показатели увеличились соответственно до (115 ± 27) и (549 ± 200) с ($P<0,05$). У больных, занимавшихся ЛФК со второй степенью двигательной нагрузки, увеличились двигательные возможности, уменьшилась одышка с 3 до 2 баллов, нормализовались частота дыхания и сердечных сокращений при увеличении пороговой нагрузки до 100 Вт и положительной динамики дыхательных проб. У больных, получавших ЛФК с третьей степенью нагрузки, наблюдали увеличение пороговой нагрузки до 150 Вт.

Заключение. У больных узбекской популяции с ИБС после СКА с нефункционирующими генами *CYP2C19*2* (rs4244285/-681G>A) и *CYP2C19*3* (rs1057910/-636G>A) имеется прямая связь с высоким риском развития тромбоза и высокими показателями агрегации тромбоцитов. Эффективность антиагрегантного действия клопидогрела в основном определяется полиморфизмом гена *CYP2C19*. Обладатели нефункционирующего гена

(CYP2C19*2,*3) устойчивы к антиагрегантному действию клопидогрела, а обладатели гена (CYP2C19*17) имеют повышенный риск развития кровотечений при применении клопидогрела.

При выявлении генотипа CYP2C19*17 рекомендуется переход на альтернативный препарат с учетом быстрого метаболизма клопидогрела и риска развития кровотечений.

Предварительное изучение жизнеспособности миокарда и адекватный выбор метода реваскуляризации, соблюдение необходимых рекомендаций по применению антиагрегантов и гиполипидемических препаратов при ИБС после СКА значительно улучшают состояние больных, благоприятно влияют на течение заболевания и предупреждают развитие различных грозных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абугов С.А., Жбанов И.В., Марданян Г.В., Пурецкий М.В., Поляков Р.С., Саакян Ю.М., Пиркова А.А., Вартанян Э.Л., Крайников Д.А. Результаты чрескожных коронарных вмешательств и коронарного шунтирования у пациентов с многососудистым поражением с вовлечением ствола левой коронарной артерии // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. 2020, Т. 13. №6. С. 474–480.
2. Аргунова Ю.А., Шалева В.А., Федорова Н.В., Барбараш О.Л. Подготовка пациента к коронарному шунтированию. Роль эффективной медикаментозной терапии // Кардиология и сердечнососудистая хирургия. 2021. Т. 14. №3. С. 139–145.
3. Акопян А.А., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Есакова А.П., Орлова Я.А. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский журнал гериатрической медицины. 2020, №4. С. 333–338.
4. Арутюнян Л.В., Дробот Н.В., Пироженов А.А., Калтыкова В.В. Особенности полиморфизма генов у коморбидных больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. №2(4). С. 60–64.
5. Бузиашвили Ю.И., Кокшенёва И.В., Асымбекова Э.У. Структурно-функциональная характеристика миокарда по данным тканевого доплеровского исследования у больных с ишемической митральной регургитацией: фокус на жизнеспособность миокарда. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2019. №20(11–12). С. 996–1009.
6. Данилушкин Ю.В., Басинкевич А.Б., Шамрина Н.С., Бубнов Д.С., Сильвестрова Г.А., Агеев Ф.Т., Матчин Ю.Г. Дистанционный телемониторинг после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Терапевтический архив. 2022. №94(9). С. 1062–1066.
7. Козловская И.Л., Лопухова В.В., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Новые европейские рекомендации по миокардиальной реваскуляризации: позиции ЧКВ при стабильной ИБС // Доктор. Ру. 2019. №2 (157). С. 6–11.
8. Коноплева Ю.Ю., Петрова Е.Б., Шахов Е.Б. Определение жизнеспособности миокарда методом магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием (клиническое наблюдение). Радиология – практика. 2020, №(5). С. 54–59.
9. Кузнецов И.В. Оценка жизнеспособности миокарда после реваскуляризации у больных с ишемической болезнью сердца // Научный журнал «ScienceRise» 2015. №2/4(7). С.34–39.
10. Наркевич И.А., Немытых О.Д., Ковалева К.А. и др. Оценка качества жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. Фармация и фармакология. 2020, №8(6). С. 465–475.
11. Огир Т. В., Смуглов Е.П. Выбор метода реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением на основе данных доказательной медицины (обзор литературы). Лечащий врач 2019. №3. С. 76–79.
12. Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Долгих В.А., Малышев И.Ю., Барбараш О.Л. Полиморфизм генов IL18RAP и IL18R1 ассоциирован с рисками развития инфаркта миокарда у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. Трансляционная медицина. 2018;5(4). С. 12–22.
13. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечнососудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022. №27(7). С. 515.
14. Ринчинова Т.С., Серебрякова О.В., Фёдорова А.П. Ассоциация полиморфизма генов липидного обмена с риском развития ишемической болезни сердца. Забайкальский медицинский вестник. 2021. №4. С. 167–176.

PSIXO-EMOTSIONAL HOLAT BILAN BOG'LIQ BO'LGAN YURAK ISHEMIK KASALLIGINI BEQARORLASHTIRISHDA ISHTIROK ETUVCHI YALLIG'LANISH SITOKINLARINING MOLEKULAR-GENETIK MARKERLARINING O'RNI

NASIROVA Z.A.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

XULOSA

PSIXO-EMOTSIONAL HOLAT BILAN BOG'LIQ BO'LGAN YURAK ISHEMIK KASALLIGINI BEQARORLASHTIRISHDA ISHTIROK ETUVCHI YALLIG'LANISH SITOKINLARINING MOLEKULAR – GENETIK MARKERLARINING O'RNI

Nasirova Z.A.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Turli etnik guruhlariga va depressiyaning turli patogeneziga asoslangan ko'plab tadqiqotlarda, depressiya rivojlanishi bilan G-308A polimorfizmining TNF- α genida (rs1800629) va IL-1 β ning 511 C/T (rs16944) pozitsiyasida polimorfizmining assotsiatsiyasiga oid qarama-qarshi ma'lumotlar olindi.

Tadqiqot maqsadi: nostabil stenokardiyaga chalingan, psixoemotsional buzilishlari bor bemorlar orasida IL-1 β C/T (rs16944) pozitsiyasida va TNF- α genining 308 G/A (rs1800629) pozitsiyasidagi yallig'lanish sitokinlari polimorfizmlarining genotiplari va allellarining taqsimlanish chastotasi xususiyatlarini o'rganish.

Tadqiqotning materiallari va usullari: shu maqsadda biz NS bilan og'rgan, klinik ko'rinishlarsiz 198 nafar bemor va 80 nafar sog'lom o'zbek etnik guruhiga tegishli donorlarda C/T lokusli 511 IL-1 β geni va 308 G/A pozitsiyasida TNF- α geni allellarining uchrash chastotasini o'rgandik.

Tadqiqot natijalari: yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda IL-1 β genining T 511 alleli sog'lom odamlarga qaraganda 26,1% ko'proq uchraydi. C alleli, T allelidan farqli o'laroq, nazorat guruhida 26,1% ko'proq uchraydi. TNF- α G-308A rs1800629 genining allel chastotalarini NS bilan og'rgan bemorlarda va sog'lom odamlarda taqsimlashda chastota asosiy ekanligi aniqlandi. NS bilan og'rgan bemorlarda, nazorat guruhiga nisbatan, IL-1 β gen polimorfizmining –511 T/C pozitsiyasida gomozigot C/C varianti 31,4% kamroq ($\chi^2=21,29$; $p<0,001$), va aksincha T/T ning gomozigotli varianti 20,9% va C/T geterozigotali varianti 10,5% ko'proq ($\chi^2=10,87$; $p<0,001$) bo'lgan.

Xulosa: shunday qilib, C/T va T/T genotipli IL-1 β geni (T511C) rs16944 bemorlar psixoemotsional buzilishlarga, sitokin muvozanatining buzilishiga va aterosklerotik o'zgarishlarga moyilligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: nostabil stenokardiya, yallig'lanish sitokinlari, tashvish, depressiya, gen polimorfizmi.

Dolzarbligi. 2000-yilda birinchi marta depressiya bilan og'rgan bemorlarda darajaning oshishi qayd etilgan. Uning depressiya patogenezini yoki rivojlanishidagi biologik roli hali aniqlanmagan bo'lsa-da, o'sib borayotgan klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, qonda TNF- α darajasi depressiya belgilarining rivojlanishi bilan bog'liq [1, 5, 8]. Bundan tashqari, antidepressantlar bilan davolashdan keyin qondagi TNF- α darajasi normal holatga qaytgan. Yallig'lanish sitokinlarining genetik variantlari gen transkripsiyasini o'zgartirishi mumkin va bundan kelib chiqqan holda, shu sitokinlarning oqsil ekspressiyasini va biologik ta'sirini ham o'zgartiradi. TNF- α genetik variantlariga kelsak, G-308A yagona nukleotid polimorfizmi yovvoyi turdagi allelga nisbatan TNF- α ishlab chiqarishning ko'payishi bilan bog'liq [3, 4, 7]. Turli etnik guruhlariga va depressiyaning turli patogeneziga asoslangan ko'plab tadqiqotlarda TNF- α genidagi (rs1800629) G-308A polimorfizmining depressiya rivojlanishi bilan bog'liqligi haqida qarama-qarshi ma'lumotlar olingan. Ba'zi tadqiqotlar TNF- α G-308A A alleli depressiya bilan bog'liqligini ko'rsatgan paytda, boshqa tadqiqot shuni ko'rsatdiki, A-tashuvchilarning chastotasi depressiyaga uchragan bemorlarda

sog'lom odamlarga qaraganda pastroq bo'lgan [2, 8, 10]. Bundan tashqari, IL-1 b keng ko'lamli xatti-harakatlarda ishtirok etgan. Dastlabki tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bu sitokin o'ziga xos xulq-atvor kompleksida, kasallik xulq-atvorida, uyqu buzilishida, tashvish va ijtimoiy o'zaro ta'sirlarning kamayishi bilan tavsiflanadigan holatlarda ishtirok etadi [11, 14, 17]. Bundan tashqari, birlashtiruvchi dalillar kasallik holati va stress holati o'rtasidagi ko'plab neyrobiologik parallelliklarni ko'rsatadi, ularning ikkalasi ham ko'pincha kasallikka o'xshash fenotiplar bilan tavsiflanadi, IL-1 β signalizatsiyasi bilan izohlanishi mumkin [12, 15, 20]. Bundan tashqari, birlashtiruvchi dalillar kasallik holati va stress holati o'rtasidagi ko'plab neyrobiologik parallelliklarni ko'rsatadi, ularning ikkalasi ham ko'pincha kasallikka o'xshash fenotiplar bilan tavsiflanadi va IL-1 β signallari bilan izohlanishi mumkin [12, 15, 20]. IL-1 β stress ta'siridan keyin butun miya bo'ylab ko'tarilishi va gipotalamus-gipofiz-adrenal o'qning stress bilan bog'liq tartibga soluvchi javoblarida muhim rol o'ynashi haqida dalillar mavjud [17, 18].

Shu munosabat bilan biz o'z oldimizga 511 C/T (rs16944) pozitsiyasidagi IL-1 β yallig'lanish sitogenlari

va TNF- α geni 308 G/A (rs1800629) holatidagi polimorfizmlarining allellari va genotiplari tarqalish chastotasining xususiyatlarini, psixoemotsional buzilishlari bo'lgan nostabil stenokardiya bilan og'rikan bemorlarda o'rganishni maqsad qildik.

Tadqiqotning materiallari va usullari: shu maqsadda biz NS bilan og'rikan, klinik ko'rinishlarsiz 198 nafar bemor va 80 nafar sog'lom o'zbek etnik guruhiga tegishli donorlarda C/T lokusli 511 IL-1 β geni va 308 G/A pozitsiyasida TNF- α geni allellarining uchrash chastotasini o'rgandik.

Molekulyar genetik tadqiqotlar O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti bazasida o'tkazildi. Laboratoriya mudiri, tibbiyot fanlari doktori, prof. Kamolov Z.S.

Genomik DNKni chiqarish va TNF- α va IL-1 β genlarining polimorfik varianti uchun genotiplash. Qon namunalarini yig'ish yurak ishemik kasalliklari bo'lgan bir guruh bemorlarda o'tkazildi. Bemorlarni tanlash klinikada qo'yilgan tashxis va probandning yozma roziligi asosida amalga oshirildi. 1 ml miqdoridagi venoz qon 0,5 ml natriy sitrat eritmasida to'plangan va -20°C da saqlangan. DNKni chiqarish standart usul-nukleosorbsiyaga muvofiq amalga oshirildi (Boometal, 1999). Bu usul kuchli xaotropik agent, guanidinat (GuSCN) dan hujayra lizisini va keyinchalik silika sorbentida (shisha toshchalar) DNKning sorbsiyasini qo'llashga asoslangan. Sorbentni yuvgandan so'ng

uning ustida toza nuklein kislota qoladi, uni distillangan suv bilan osongina tozalash mumkin.

Tadqiqot natijalari: Yurak ishemik kasalligi bilan og'rikan bemorlarda IL-1 β genining T 511 alleli sog'lom odamlarga qaraganda 26,1% ko'proq uchraydi. C alleli, T allelidan farqli o'laroq, nazorat guruhida 26,1% ko'proq uchraydi. TNF- α G-308A rs1800629 genining allel chastotalarini NS bilan og'rikan bemorlarda va sog'lom odamlarda taqsimlashda, asosiyning chastotasi, ya'ni NS bilan og'rikan bemorlarda dominant allel G 44,9% ni tashkil etdi, nazorat guruhida 67,5%, kichik (retsessiv) allel A paydo bo'lish chastotasi mos ravishda asosiy guruhda 55,1% va nazorat guruhida 32,5% ni tashkil etdi.

TNF- α G-308A rs1800629 genining turli genotiplarining paydo bo'lish chastotasini o'rganishda nazorat guruhida gomozigotali G/G genotipi 27,7% ko'proq tarqalganligi aniqlandi, gomozigotli A/A genotipi NS bilan og'rikan bemorlarda 17,3% ga ko'proq aniqlanadi. Asosiy guruh orasida TNF- α G-308A rs1800629 genining geterozigota varianti 35,4% hollarda aniqlandi (1-jadval).

NS bilan og'rikan bemorlarda, nazorat guruhiga nisbatan, IL-1 β gen polimorfizmining – 511 T/C pozitsiyasida gomozigot C/C varianti 31,4% kamroq ($\chi^2=21,29$; $p<0,001$), va aksincha T/T ning gomozigotli varianti 20,9% va C/T geterozigotali varianti 10,5% ko'proq ($\chi^2=10,87$; $p<0,001$) bo'lgan (1-jadval).

1-jadval

Yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda va sog'lom odamlarda TNF- α genining G-308A (rs1800629) va genining 511 C/T (rs16944) polimorfik lokusining tarqalishi

Genotip	Chastota (%)		χ^2	P	OR	Pastgi chegara 95% CI	Yuqori chegara 95% CI
	NS (n=198) c	Nazorat (n=80)					
C/C	34,8	66,2	21,29	<0,001	0,985	0,845	1,029
C/T	29,3	18,8	3,27	0,071	1,127	0,915	1,284
T/T	35,9	15	10,87	<0,001	2,184	1,472	2,810
G-308A (rs1800629) geni TNF-α							
G/G	27,3	55,0	18,21	0,017	0,845	0,741	1,052
G/A	35,4	25,0	17,14	0,715	1,122	0,989	1,239
A/A	37,3	20,0	24,91	0,491	0,772	0,621	0,875

O'rganilayotgan IL-1 β T/C 511 (rs16944) genining polimorfizmini tahlil qilish tashvish-depressiv sindromi bo'lgan bemorlar qabul qilingan psixo-emotsional buzilishning mavjudligiga qarab sog'lom odamlarda va NS bemorlarida o'tkazildi, ular HADS-A/D shkalasi yordamida aniqlandi. IL-1 β genining (T511C) C va T allellarining chastota taqsimotini o'rganish shuni ko'rsatdiki, yurak ishemik kasalligi bilan og'rikan bemorlar guruhida psixo-emotsional kasalliklar bilan og'rikan va og'rimagan, amalda sog'lom odamlar guruhida C va T IL-1 β genining allellari (T511C) turli chastotalarda paydo bo'lgan. NS va psixo-emotsional buzilishlar bilan og'rikan bemorlarda va sog'lom odamlarda SNP IL-1 β (T511C) ni tashish ham har xil bo'lib chiqdi. Bemorlar orasida kichik allel T 81,3% chastota bilan, asosiy allel C esa 18,7% chastota

bilan ustunlik qildi, bu nazorat guruhiga qaraganda 4 baravar kam ($\chi^2=18,55$; $p<0,001$).

TNF- α G-308A rs1800629 geni – gomozigotli va geterozigotali allellarning psixo-emotsional tashuvchisi bo'lgan NS bemorlarida nazorat guruhining sezilarli darajada yuqori ko'rsatkichlari borligi aniqlandi. Tashvish shkalasi bo'yicha o'rtacha qiymatlarni taqsimlashda 1-jadvalda shuni ko'rish mumkinki gomozigotli A/A varianti bo'lgan bemorlar va TNF- α G-308A rs1800629 genining geterozigot G/A varianti yuqori darajadagi tashvish va depressiyaga ega edi, bu psixo-emotsional buzilishlarning kichik allel A bilan aloqasini ko'rsatadi.

Gomozigotli va geterozigotali allellarning NS va psixo-emotsional buzilishlar tashuvchisi bo'lgan bemorlarning guruhlarida interleykin-1 genining

qiymatlari nazorat guruhiga qaraganda ancha yuqori ekanligi aniqlandi. Shunday qilib, psixo-emotsional buzilishlar bilan og'rikan NS bemorlarida, T/T allelining gomozigot variantini olib yurgan holda, psixoemotsional buzilishlarning eng yuqori ko'rsatkichlari aniqlandi, bu HADS-D shkalasi bo'yicha o'rtacha $13,28 \pm 1,66$ ballni tashkil etdi; HADS-A $13,31 \pm 1,7$ ball. Spilberger-Xanin shkalasi bo'yicha SNP IL-1 β geni (T511C) T/T allelining gomozigotli varianti bo'lgan bemorlarni so'roq qilishda o'rtacha ball CT-54,7 $\pm$ 5,1, LT-53,4 $\pm$ 5,2 bo'lgan. Ayzenk shkalasi natijalari shuni ko'rsatdiki, homozigot T/T genotipining tashuvchilari 17,5% rigidlikka ega, bu ko'rsatkich geterozigotli C/T genotipining tashuvchilari orasida 8,2% ni tashkil etgan bo'lsa, gomozigotali C/C tashuvchilar orasida rigidlik umuman topilmadi.

Tadqiqot davomida biz qondagi siydik kislotasi darajasi va koronar arteriya shikastlanishi o'rtasidagi sezilarli bog'liqlik bilan qiziqdik, shu munosabat bilan NS va psixo-emotsional buzilishlar bilan og'rikan bemorlarda giperurikemiyaning 511 C/T (rs16944) IL-1 β va G-308A (rs1800629) TNF- α genlarining polimorfizmi bilan bog'liqligi tahlil qilindi.

IL-1 β genining 511 T/C (rs16944) allellari va siydik kislotasi darajasi o'rtasidagi munosabatni o'rganish uchun bemorlar 2 guruhga bo'lingi: 1-guruh ($n=50$) siydik kislotasi darajasi yuqori ($\geq 360,0$ mkmol/l) bo'lgan bemorlar; 2-guruh ($n=47$) siydik kislotasi me'yorida ($\leq 360,0$ mkmol/l) bo'lgan bemorlar.

Siydik kislotasi darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda IL-1 β genining T alleli (T511C) rs16944 siydik kislotasining normal va yuqori darajalari bilan deyarli bir xil chastotada sodir bo'ldi, ya'ni, mos ravishda 50,0% va 51,4%.

Molekulyar genetik tadqiqot natijalari o'zbek etnik guruhiga tegishli bemorlarda TNF- α genining G-308A rs1800629 polimorf joylashuvining asimptomatik giperurikemiya bilan bog'liq bo'lgan yurak ishemik kasalligiga genetik moyillikni shakllantirishdagi ahamiyatini ko'rsatdi. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, TNF- α genotipi (A308A) o'zbek millatiga mansub odamlarda asimptomatik giperurikemiya bilan yurak ishemik kasalliklarining destabilizatsiyasi xavfining ortishi belgisidir, TNF- α (G308G) va allel -308G esa past xavf genotipining markerlaridir.

TNF- α G-308A rs1800629 genining polimorfizmi va XS ZPLP konsentratsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik darajasini o'rganish, qon zardobidagi siydik kislotasi va yurak ishemik kasalliklari bilan og'rikan bemorlarda psixo-emotsional buzilishlarning mavjudligini o'rganish, yurak ishemik kasalligi va aterosklerotik jarayonning rivojlanishida alohida qiziqish uyg'otadi.

Qondagi siydik kislotasi konsentratsiyasiga qarab NS bemorlarining guruhlarini shakllantirishda biz uning darajasining TNF- α G-308A rs1800629 gen polimorfizmi bilan bog'liqligini qayd etdik, ya'ni siydik kislotasi darajasi yuqori bo'lgan yurak ishemik kasalligi bilan og'rikan bemorlarda allel A nazorat guruhiga qaraganda 27,6% ko'proq uchraydi, siydik kislotasi normal darajada bo'lgan bemorlarda esa bu farq

7,5% ni tashkil etdi. Gomozigotli A/A genotipi bo'lgan bemorlarda asimptomatik giperurikemiya ehtimoli ko'proq edi va qondagi siydik kislotasining o'rtacha qiymati $542,7 \pm 17,0$ mkmol/l, G/G genotipli bemorlarda esa $387,2 \pm 8,4$ mkmol/l bo'lgan.

Keyinchalik, qondagi ZPLP XS darajasiga qarab NS bilan og'rikan bemorlarda IL-1 β geni (T511C) rs16944 va TNF- α genining (G308A) C va T allellarining paydo bo'lish chastotasi o'rganildi. Qondagi XS ZPLP darajasiga qarab, bemorlar 2-guruhga bo'lingi: 1-guruh bemorlarida XS ZPLP yuqori darajada edi ($\geq 4,1$ mmol/l) va 2-guruh bemorlarida esa XS ZPLP normal darajada edi ($\leq 4,1$ mmol/l). XS ZPLP darajasi yuqori bo'lgan va normal darajada bo'lgan bemorlarda allel A sezilarli darajada yuqori bo'lganligi ma'lum bo'ldi, mos ravishda 56,5% va 51,6% ($\chi^2=17,35$; $P=0,953$; $OR=1,296$ va $\chi^2=19,01$; $P=0,219$; $OR=1,085$), nazorat guruhidan farqli o'laroq, ya'ni XS ZPLP darajasining oshishi va bu genning polimorfizmi bilan bog'liqlik aniqlanmadi.

Yuqorida sanab o'tilgan barcha diagnostika usullariga qo'shimcha ravishda, ba'zi sitokinlar IL-1 β genining -511S>T (rs16944) polimorf lokusi va TNF- α G-308A rs1800629 geni bilan bog'liqligi aniqlandi.

IL-1 β (T511C) rs16944 geni gomozigot T/T genotipiga ega bo'lgan bemorlarda TNF- α sitokinining nisbatan yuqori konsentratsiyasi mavjud edi, ya'ni $70,5 \pm 6,1$ pg/ml, shuningdek, yuqori darajadagi interleykin IL-1b, mos ravishda $107,8 \pm 8,4$ pg/ml. Yallig'lanish sitokirlardan farqli o'laroq, IL-1 β (T511C) rs16944 genining C/T va T/T genotiplari bo'lgan bemorlarda yallig'lanishga qarshi IL-4 va IL-10 sitokirlari darajasi kamaygan edi, bu IL-1 β genining T allelini tashuvchilarda sezilarli sitokin nomutanosibligini ko'rsatadi.

TNF- α genining G-308A lokusi (rs1800629) T allelini tashuvchilarda yallig'lanish jarayonining rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlash uchun biz ba'zi yallig'lanish sitokirlari va yallig'lanishga qarshi sitokirlarning o'rtacha qiymatini o'rgandik. 2-jadvaldan ko'rinib turibdiki, yallig'lanish sitokirlari TNF- α va IL-1 β darajasi gomozigot A/A genotipi bo'lgan bemorlarda statistik jihatdan yuqori bo'lgan, TNF- α genining G-308A (rs1800629) polimorf lokusining gomozigot G/G va geterozigot G/A genotipi bo'lgan bemorlarga qaraganda.

IL-1 β genining 511C>T (rs16944) lokusining polimorfizmiga qarab, NS bilan og'rikan 55 nafar bemorda koronar angiografiya natijalarini sharhlashda, gomozigot T/T va geterozigotali C/T genotipining tashuvchilari koronar arteriyaning sezilarli darajada zararlanishi aniqlandi, IL-1 β nafar genining lokus-511C>T (rs16944) gomozigot C/C genotipini tashuvchilardan farqli o'laroq, va shunday qilib gomozigot T/T genotipining 25 ta tashuvchisida va IL-1 β genining 511C>T (rs16944) ning geterozigotli C/T genotipining 22 ta tashuvchisida koronar arteriyaning 3 yoki undan ortiq 3 ta shikastlanishi bor edi, gomozigot C/C genotipiga ega bo'lgan jami 16 nafar bemorda 3 ta koronar arteriya shikastlanishi mavjud bo'lgan paytda.