

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**АЛИЕВА РАЪНО БУРХАНОВНА**

**ЮРАКНИНГ ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА  
ОИЛАВИЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯНИНГ КЛИНИК-  
БИОКИМЁВИЙ ВА СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

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

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

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

**Алиева Раъно Бурхановна**

Юракнинг ишемик касаллиги бўлган беморларда оилавий гиперхолестеринемиянинг клиник-биокимёвий ва структур-функционал хусусиятлари ..... 3

**Алиева Раъно Бурхановна**

Клинико-биохимические и структурно-функциональные особенности семейной гиперхолестеринемии у больных ишемической болезнью сердца ..... 21

**Aliyeva Ra'no Burhanovna**

Clinical, biochemical and structural-functional features of familial hypercholesterolemia in patients with coronary disease hearts ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 42

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-  
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**АЛИЕВА РАЪНО БУРХАНОВНА**

**ЮРАКНИНГ ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА  
ОИЛАВИЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯНИНГ КЛИНИК-  
БИОКИМЁВИЙ ВА СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ ХУСУСИЯТЛАРИ**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 2019.3PhD/Tib720 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасининг [www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Шек Александр Борисович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Абдуллаев Акбар Хотамович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети Олий таълимнинг федерал давлат автоном таълим муассасаси (Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018. Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./факс: (99871) 234-16-67; e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Осиё кўчаси 4-уй. Тел./факс: (99871) 234-16-67).

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2019 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Д.Курбанов**

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

**Г.У.Муллабаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**Т.А.Абдуллаев**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия (ГеОГ) – қуйи зичликка эга липопротеинлар холстеринининг кўтарилган даражаси (ХС ЛПҚЗ), атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) эрта ривожланишининг аҳамиятли юқори хавфи ҳамда 50% ирсий давом этиш эҳтимоли билан характерланувчи генетикага боғлиқ касаллик ҳисобланади. Яқинда амалга оширилган эпидемиологик ва генетик тадқиқотлар касалликнинг умумий популяцияда 200 нафар аҳолига ГеОГ≈1 тарқалганлигини кўрсатди ва ушбу ҳолат «АҚШ аҳолиси учун 300 миллион аҳолининг камида 1,5 миллионида ГеОГ бўлиши мумкин»<sup>1</sup> лигидан далолат беради. Ушбу энг кенг тарқалган ирсий касалликнинг клиник аҳамияти шундаки, «юракнинг ишемик касаллиги (ЮИК) эрта ёшда – эркакларда 30 ёш ҳамда аёлларда 40 ёшдан кейин ривожланади»<sup>2</sup>, ҳар йили миокард инфарктдан азият чекувчи барча касалларнинг 20% гачасини ўз вақтида ташхисланмаган ГеОГ бўлган беморлар ташкил этади.

Жаҳонда юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) юқори хавфи бўлган беморларни эрта ташхислаш, уларда юрак ишемик касаллиги ва бош миёда қон айланиши бузилишининг олдини олиш чора-тадбирлари самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ГеОГ, жумладан, ОГХСни генетик верификация ёрдамида эрта аниқлаш усулларини оптималлаштириш, касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади. Бунда ОГХСли беморларда қондаги PCSK9 даражаси ва PCSK9 гени E670G полиморфизмининг баҳолашга асосланиб ЮҚТК асоратлари ривожланишининг башоратлаш, қўлланиладиган патогенетик даволашни индивидуаллаштириш ва оптималлаштириш ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига ихтисослаштирилган сифатли кардиологик тиббий ёрдам кўрсатиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини амалиётга жорий этиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасининг ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасининг янги босқичга кўтаришда «тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш сифатининг яхшилаш, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишининг ва умр узайишининг таъминлаш»<sup>3</sup> бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда юрак-қон томир касалликларида ўлим ҳолати ҳамда ногиронликнинг олдини олиш бўйича чора-

<sup>1</sup>Nordestgaard B.G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, 2013.

<sup>2</sup>Guella I. et al. Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population, 2010.

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасининг ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

тадбирларни ишлаб чиқиш ва уларни соғлиқни сақлашнинг бошқа бўғинларига татбиқ этиш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш органлари фаолиятиниянада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ–4063-сон «2019-2022 йилларда юкумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, аҳолининг соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва жисмоний фаоллиги даражасини ошириш» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Турли мамлакатларда амалга оширилган кўп сонли тадқиқотлар ва адабиётлар маълумотларидан маълумки, гепатоцитлар юзасида ЛПҚЗ рецепторларини деградациялашни кучайтириш йўли билан липопротеидларнинг қуйи зичлиги клиренс холестеринини шикастловчи протеинни циркуляцияловчи пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9 типидagi (PCSK9) резистент дислипидемия, жумладан, ГеОГ пайдо бўлишига таъсир кўрсатувчи марказий механизмлардан бири бўлиб ҳисобланади (Seidah N.G et al., 2014). Шунинг учун PCSK9 га бугунги кунда фарматерапия учун муҳим объект ҳамда юрак-қон томир касалликлари клиник кечиши хавфи ва башоратининг янги маркери сифатида қаралади.

PCSK9ни ингибирловчи моноклонал антитана (МКА) юқори хавф гуруҳидаги беморларда ЛПҚЗ (ЛПҚЗ–ХС) холестерини даражасини 55–72% пасайтиради ва ХС ЛПҚЗни ҳам, PCSK9ни ҳам бир хилда самарали камайтирувчи асосий восита бўлиб ҳисобланади (Annemans L et al., 2018; Rosenson RS et al., 2018). Бироқ МКАнинг жуда қимматлиги сабабли кўплаб мамлакатларда ундан фойдаланиш чегараланган.

Республикада атероген гиперхолестеринемияли, шунингдек, ГеОГ бўлган беморлар қонидаги PCSK9 даражаси ҳанузгача тадқиқ этилмаган, шу билан бирга PCSK9 нинг ирсий гиперхолестеринемияни чақирувчи генетик полиморфизмлари ҳам ўрганилмаган. Бироқ тадқиқотларда генлар полиморфизми билан липидтранспорт тизими, ангиотензин-бартараф этувчи фермент гени I/D полиморфизми билан юракнинг ишемик касаллиги оилавий анамнези (Бекметова Ф.М. ва ҳаммуалл., 2013; Курбанов Р.Д. ва ҳаммуалл., 2013) ўртасидаги боғлиқлик, шунингдек, липид алмашинувини тартибга солувчи турли генлар полиморфизмига боғлиқ ҳолда ЮИК бўлган беморларни даволаш ва реабилитациясида статинларни қўллаш (Абдуллаев А.Х. ва

ҳаммуалл., 2016; Абдуллаев А.Х. ва ҳаммуалл., 2017) имкониятларини баҳолаш ўрганилган. Бу борада мамлакатимизда ОГХСнинг тарқалиши, у билан боғлиқ бўлган юрак ишемик касаллиги кечилишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш, генетик полиморфизмларга асосланиб эрта ташхислаш ва даволашнинг оптимал усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган Кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ПЗ–20170912103 «ЮИК бўлган беморларда фармакогенетик усуллар ҳамда маҳаллий гиполипидемик воситаларни қўллаш орқали атероген резистент дислипидемияни даволаш ва хавф-стратификация, эрта ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш» (2011–2016) амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда проконвертин субтилизин-кексин конвертаза 9 типи ва магистрал артериялардаги структур-функционал ўзгаришлар билан боғлиқликни ҳисобга олган ҳолда гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда юракнинг сурункали ишемик касаллиги клиник кечиш хусусиятини баҳолаш;

гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия ва оилавий бўлмаган гиперхолестеринемия бўлган беморларда субтилизин-кексин конвертазали 9 типи даражасига боғлиқ ҳолда яллиғланиш маркерлари, қоннинг липид спектри ўзгаришларини баҳолаш;

гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия ва оилавий бўлмаган гиперхолестеринемия бўлган беморларда E670G (rs505151) гени полиморфизми тақсимланиши, унинг касалликнинг клиник кечиши билан боғлиқлиги, липидлар даражаси, яллиғланиш маркерлари ва қонда проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типини аниқлаш;

гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия ва оилавий бўлмаган гиперхолестеринемия бўлган беморлар қонида проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типи даражаси ва E670G (rs505151) гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда магистрал томирлар структур-функционал ўзгаришларини асослаш;

оптимал гиполипидемик терапия схемасини ишлаб чиқиш учун розувастин ва уни фенофибрат билан комбинациялаб қўллаш монотерапиясининг қонда липидлар даражаси, яллиғланиш маркерлари ҳамда проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типига таъсирини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида юракнинг барқарор сурункали ишемик касаллиги билан кузатувда бўлган 201 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** бўлиб беморларнинг вена қони ва зардоби ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник, лаборатор-биокимёвий, молекуляр-генетик, инструментал, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясида юракнинг сурункали ишемик касаллиги ва гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда қондаги проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типи (PCSK9) даражаси баҳоланган;

илк бор ўзбек популяциясида оилавий бўлмаган гиперхолестеринемияли беморлар ва соғлом шахслар билан таққосланганда қондаги проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типи (PCSK9) даражаси аҳамиятли ошиши исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда PCSK9 E670G гени полиморфизми G аллеляси тарқалганлиги баҳоланган, унинг қонда PCSK9 даражаси ошиши, қандли диабетнинг юқори частотаси ва юрак-қон томир асоратлари (миокард инфаркти, инсульт) ҳамда брахиоцефал артериялар эгилувчанлик-эластиклик хусусияти билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор клиник тадқиқот натижалари розувастин ва фенофибратнинг комбинацияланган терапиясида PCSK9нинг циркуляцияловчи даражаси даволашдан 3 ой ўтгандан кейин розувастин билан монотерапия қабул қилган беморлар гуруҳи билан таққосланганда ишончли кўтарилмаганлиги кўрсатилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўзбек популяциясида гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияни кеч ташхислаш ЮИК ва унинг асоратлари – инфаркт, инсульт, тери орқали коронар аралашувларнинг эрта ривожланишига олиб келишини назарга олган ҳолда биринчи навбатда анамнезида ирсий ЮИК бўлган ёшларда Голланд диагностик мезонларидан фойдаланган ҳолда амбулатор бўғимда липид текширувлар такомиллаштирилган;

қонда PCSK9 даражаси, PCSK9 гени E670G полиморфизмини баҳолаш ташхисни тасдиқлаш ва даволаш тактикасини танлаш имконини беради, бироқ бунинг ҳамини ҳам иложи бўлмаслигини эътиборга олган ҳолда мураккаб вазиятларда интиммедиа қалинлиги (1,1 мм дан кўпроқ) ҳамда эгилувчанлик-эластиклик хусусияти (Петерсоннинг >460 кра дан юқори эластиклик модули) ёшга нисбатан (<50 ёш) ташхиснинг тасдиқланишида муҳим аҳамият касб этиши асосланган;

қонда PCSK9 даражаси ошган ГеОГли беморлар статинлар қабул қилиш фонида розувастин ва фенофибратнинг комбинацияланган терапияси учун кўрсаткичларни аниқлаш мақсадида липидолог консултациясини олишлари зарурлиги исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, маълумотларга

статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончилигини таъминлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, олиб борилган иммунофермент текширувлар ва ўзбек популяциясида ГеОГ бўлган беморларни генотиплаштириш асосида уларнинг қонда PCSK9 даражасининг ошиши ҳамда G аллеля ташувчилар билан боғлиқлиги аниқланди, бу миокард инфаркти ва инсульт хавфининг ошиши, томирларнинг эгилувчанлик-эластиклик хусусияти камайиши сабабли уларнинг барвақт қаришига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ГеОГ ташхисини верификациялаш учун Голланд мезонлари асосида белгиланган ўзбек популяциясида PCSK9 гени E670G полиморфизмидан фойдаланиш таклиф этилди. Мураккаб вазиятларда ёшга нисбатан (<50 ёш) эгилувчанлик-эластиклик хусусиятини (Петерсоннинг эластиклик модули >460 кра дан юқори) баҳолаш ҳам ташхисни тасдиқлашга ёрдам беради. PCSK9 даражаси юқори бўлган ГеОГли беморлар ҳамда розувастин билан монотерапияда ХС ЛПҚЗ ва ТГнинг кўзда тутилган даражасига етиш имкони бўлмаганда розувастин ва фенофибратнинг комбинацияланган терапиясига кўрсатма берилган, тадқиқот давомида унинг қонда PCSK9 концентрациясига барқарорлаштирувчи таъсир кўрсатиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбек популяциясида ГеОГнинг генетик ва клиник-биокимёвий хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Уйқу артерияларининг эгилувчанлик-эластиклик хусусиятларини баҳолашдан фойдаланиб оилавий гетерозиготали гиперхолестеринемияни эрта ташхислашнинг ультратовушли усуллари» методик тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 сентябрдаги 8 н-д/151-сон маълумотномаси). Мазкур методик тавсиялар қиматбаҳо генетик усуллар бўлмаганда томирларнинг эгилувчанлик-эластиклик хусусиятларини баҳолаш асосида ГеОГни эрта аниқлаш усуллари яхшилаш имконини берган;

гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемияни эрта ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича ишлаб чиқилган услубларнинг илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қарши филиали ва Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 сентябрдаги 8 н-д/151-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ГеОГнинг эрта ташхисотини яхшилаш ва инфаркт, инсульт каби юрак-қон томир касалликлари асоратларининг олдини олиш учун беморларда ўз вақтида липид бузилишларни коррекциялашни амалга ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 1 та республика анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, жумладан, 7 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, улардан 1 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Оилавий гиперхолестеринемияни ташхислаш ва даволашда молекуляр-генетик усулларнинг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича амалга оширилган халқаро илмий-тадқиқотларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Ушбу боб тўртта кичик боблардан иборат бўлиб, бунда ГеОГнинг тарқалганлиги, унинг юрак-қон томир касалликлари эрта ривожланишига таъсири ҳамда унинг асоратлари – ўткир миокард инфаркти, инсульт, кутилмаганда рўй берувчи ўлим ҳолатлари бўйича маълумотлар баён этилган. ГеОГни ташхислашнинг замонавий усуллари ва ташхиснинг генетик верификацияси санаб ўтилган, гиперхолестеринемия ривожланишида проконвертин субтилизин-кексин конвертазининг 9 типи (PCSK9) патогенетик роли, текширишлар асосида унинг магистрал (брахиоцефал) артерияларда атеросклероз ривожланишига таъсири кўрсатилган. Гиполипидемик терапия, жумладан, статинлар ва липид спектрга комбинацияланган терапия, PCSK9 концентрацияси ва юрак-қон томир асоратлари ривожланишига таъсири бўйича тадқиқот маълумотлари тавсифланган.

Диссертациянинг «**Гиперхолестеринемияси бўлган беморларнинг клиник-биокимёвий тавсифномаси ва қўлланилган усуллар методологияси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тавсифланган, тадқиқотга жалб этилган ГеОГли ва кучланишнинг барқарор стенокардияси бўлган беморлар характеристикаси, фойдаланилган усуллар, шунингдек, олинган натижаларни баҳолашга ёрдам берувчи статистик усуллар

келтирилган. Тадқиқотга юракнинг сурункали ишемик касаллиги (ЮСИК) ва оилавий гетерозиготали гиперхолестеринемия (ГеОГ, I гуруҳ) бўлган, тадқиқот бошлангунга қадар статинлар қабул қилмаган 57 нафар беморлар жалб этилган. Таққослаш гуруҳини ГеОГсиз ЮСИК бўлган 144 нафар бемор ташкил этди ва улар А (n=63) – статинлар қабул қилмаган ҳамда В (n=81) – амбулатор босқичда амбулатор амалиётда рутинли ёзиб берилувчи қуйидаги дозаларда статинларни қабул қилган беморлар гуруҳларига ажратилди: симвастатин – 20 мг/сут, аторвастатин – 10–20 мг/сут, розувастатин – 10 мг/сут. ХС ЛПҚЗнинг <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) ёки бошланғич ҳолатдан 50%га пасайиши мақсадга мувофиқ даража ҳисобланади. Назорат гуруҳига беморлар гуруҳи билан таққослана оладиган, юракнинг ишемик касаллиги клиник ва инструментал-диагностик белгилари бўлмаган (жисмоний юклама билан тест натижалари бўйича) 17 нафар этник ўзбеклар киритилди.

ГеОГни ташхислаш учун Европа Атеросклероз жамияти томонидан тавсия этилган ташхислашнинг Голланд диагностик мезонлари (DLCN)дан фойдаланилди. Текшириш баённомасига мувофиқ кўриқдан ўтказишнинг қуйидаги босқичлари ажратилди: дастлабки давр ва 3 ой даволаш (1-жадвал).

#### 1-жадвал

##### Барқарор стенокардияли беморларни текшириш баённомаси

Текшириш усуллари	Дастлабки давр	3 ой
Клиник кўрик (САБ, ДАБ ва бошқ.)	+	+
ГеОГни Голланд диагностик мезонлари асосида баҳолаш	+	–
12 та тармоқ асосида ЭКГ	+	+
Жисмоний зўриқиш толерантлигини баҳолаш, холтер бўйича суткалик ЭКГ мониторинглаш (ташхисни верификациялаш учун)	+	–
Биокимёвий: АЛТ, АСТ, билирубин, КФК	+	+
Брахиоцефал артерияларнинг ЭхоКС, УТТси	+	+

Олдинги икки ой давомида юрак ритмининг ҳаётга хавф солувчи бузилишлари, II ва ундан юқори функционал синф (ФС) (NYHA) сурункали юрак етишмовчилиги, сурункали буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлган, ўткир миокард инфарктни бошдан кечирган беморлар тадқиқотга киритилмади. Базисли дори-дармонли терапия қуйидагиларни ўз ичига олди: антиромбоцитар (100%), бета-блокаторлар (бисопролол, 60%), зарурат бўлганда ангиотензин-ферментни бартараф этувчи (70%) ингибиторлар ва нитратлар (30%).

Қонда липидларни аниқлаш – умумий холестерин (ХС), ХС юқори зичликка эга липопротеидлар (ЮЗЭЛП), триглицеридлар (ТГ) – ферментатив усулда «Daytona» (RANDOX, Буюк Британия) биокимёвий анализаторида бажарилди. ХС ЛПҚЗ концентрацияси Фридвальднинг қуйидаги формуласи бўйича аниқланди:  $ХС\ ЛПҚЗ = ХС - ХС\ ЮЗЭЛП - ТГ / 5$  (мг/дл); атерогенлик

коэффициенти (AK)  $AK = (XC - XC_{ЮЗЭЛП}) / XC_{ЮЗЭЛП}$  (нисбий бирлик) формуласи бўйича аниқланди.

**Пропротейнли конвертаза субтилизин-кексинли 9 типи (PCSK9)** стандартлаштирилган усулга мувофиқ «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China) иммунофермент таҳлил усулидан фойдаланиб амалга оширилди.

**Генетик тадқиқот усуллари** Республика ихтисослаштирилган Кардиология Маркази молекуляр генетика ва Артериал Гипертензия лабораторияси ҳамда Илғор технологиялар марказида ўтказилди. 218 та яхлит қон зардобиди ПЦР ПДРФ усули ёрдамида PCSK9 гени E670G (rs505151) полиморфизмига генотиплаштириш бажарилди.

Олинган натижаларга «Statistica 10.0» дастуридан фойдаланиб статистик ишлов берилди. Маълумотларнинг меъерий тақсимланиш қонунига мувофиқлиги баҳоланди. Оралатиб танланган ўртача арифметик  $\bar{X}$ ; оралатиб танланган ўртача квадрат (стандарт) оғиш – SD аниқланди. Натижалар  $\bar{X} \pm SD$  кўринишида тақдим этилди. Сифат кўрсаткичлари ўртасидаги фарқни топиш учун  $\chi^2$  усули, шунингдек, унча катта бўлмаган танланмалар учун Фишернинг аниқ мезонидан фойдаланилди.

Агар ўрганилаётган ўзгарувчан тақсимланиш меъёрдагилардан фарқ қилса таҳлилнинг нопараметрик мезонлари қўлланилди: жуфт ўлчамлар иккита танланмасидаги фарқларни текшириш учун Вилькоксон мезони; иккита танланма учун Манн–Уитнинг Т мезони; бир нечта гуруҳлар ўртасидаги фарқни аниқлаш учун – кўплаб рангли таққосланмалар усули, Крускал–Уоллис мезони.

Назарий кутилаётган Харди–Вайнберг тенг тақсимланиш генотиплари частотасининг эмпирик тақсимланишга мувофиқлиги  $\chi^2$  мезони бўйича баҳоланди. Фарқларнинг статистик ишончлилиги учун  $p < 0,05$  қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Хусусий текшириш натижалари**» деб номланган учинчи боби тўртта кичик боблардан иборат. Ушбу бобнинг «**Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия ва оилавий бўлмаган дислипидемия бўлган беморларда юракнинг сурункали ишемик касаллиги кечишини қиёсий баҳолаш**» деб номланган биринчи кичик бобида тадқиқотга жалб этилган беморлар ГеОГ билан ЮСИК бўлишига қарамасдан таққослаш гуруҳига нисбатан ўртача 12 ёшга ёшроқ бўлишгани (2-жадвал), уларнинг анамнезида миокард инфаркти 1,8 марта (52,6% қарши 29,2% га,  $p < 0,05$ ), инсульт 3 марта (10,5% қарши 2,8% га,  $p < 0,05$ ) ҳамда стентлаш билан тери орқали коронар аралашувлар 2 марта (31,6% қарши 16,7% га,  $p < 0,05$ ) кўпроқ кузатилиши аниқланган.

2-жадвал

**I ва II беморларида бошланғич клиник-гемодинамик кўрсаткичларнинг қиёсий характеристикаси ( $M \pm SD$ , n (%))**

Параметрлар	I гуруҳ, ГеОГ бўлган (n=57)	II гуруҳ, ГеОГ бўлмаган (n=144)
Ўртача ёш, йил	49,3±9,9***	61,4±9,7

Жинс (эркак/аёл)	24/33 (42%/58%)	70/74 (48,6%/51,4%)
АГ, n (%)	52 (91,2%)	126 (87,5%)
Анамнезида МИ, n (%)	30 (52,6%)*	42 (29,2%)
Диабет	18 (31,6%)	48 (33,3%)
Анамнезида инсулт, n (%)	6 (10,5%)*	4 (2,8%)
Аорто-коронар шунтлаштириш	5 (8,8%)	10 (6,9%)
Тери орқали коронар аралашув	18 (31,6%)*	24 (16,7%)

Эслатма: \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги.

Бунда ГеОГ бўлган беморлар гуруҳида PCSK9нинг ўртача аҳамияти – 766,3 нг/мл (медиана 661 нг/мл) (3-жадвал) ҳамда ГеОГ бўлмаган беморлар гуруҳида – 657,8 нг/мл (медиана 594 нг/мл), аҳамиятлиси, соғлом шахсларда 2 ( $p < 0,001$ ) ва 1,8 ( $p < 0,001$ ) марта унинг аҳамиятли ошди ҳамда 387,7 нг/мл (376 нг/мл)ни ташкил этди. ГеОГ бўлмаган беморлар гуруҳи алоҳида таҳлил қилинганда аниқландики, кўриққа қадар статинлар қабул қилмаган А кичик гуруҳидаги беморларда PCSK9 нинг ўртача аҳамияти 594,4 нг/мл (медиана 566,0 нг/мл) бўлиб, В кичик гуруҳидаги беморларга нисбатан 19% камроқ, статинлар қабул қилиб даволанган беморларда 704,9 нг/мл (медиана 642,0 нг/мл). Шу билан бирга тадқиқотга жалб этилган ГеОГ бўлган ҳамда статинлар қабул қилмаган беморларда PCSK9 даражаси ГеОГ бўлмаган А кичик гуруҳидаги беморларга нисбатан 29% юқори бўлди ( $p < 0,05$ ).

### 3-жадвал

#### I ва II гуруҳи беморлари қонида липидларнинг дастлабки даражаси, юсСРО ва PCSK9 нинг қиёсий характеристикаси, $M \pm SD$ , n (%)

Параметрлар	I гуруҳ, ГеОГ бўлган (n=57)	II гуруҳ, ГеОГ бўлмаган (n=144)		
		Умумий	А, статинларсиз (n=63)	В, статинлар билан (n=81)
Умумий ХС, мг/дл	354,8±80,2***	178,6±42,	206,3±36,3^^	154,0±29,7
ТГ, мг/дл	225,6±122,7	192,2±119,4	225,0±148,9	174,0±111,3
ХС ЛПЮЗЭ, мг/дл	48,1±12,3	41,6±9,8	41,6±10,8	41,4±9,3

ХС ЛПЖҚЗ, мг/дл	45,6±24,5	38,3±24,0	45,9±29,6	34,3±22,3
ХС ЛПҚЗ, мг/дл	232,5±78,3***	98,4±37,1	124,8±32,4^^	78,1±27,0
Атерогенлик индекси (АИ), нисбий бирлик	6,9±5,6***	3,5±1,2	4,1±1,1^^	3,0±0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,8±3,4	5,7±2,6	5,6±1,9	5,8±2,7
юсСРО, мг/л	6,25±3,7	5,8±4,8	7.2±5.8^	5,0±3,7
РССК9, нг/мл	766,3±497,6	657,8±283,0	594.4±240.0*	704,9±311,8

Эслатма: \*, \*\*, \*\*\* –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончлилиги; ^, ^^ –  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  – A ва B кичик гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончлилиги.

Ушбу бобнинг «Гетерозиготали оилавий ва оилавий бўлмаган гиперхолестеринемияли беморларда E670G гени полиморфизмининг тақсимланиши, унинг касалликнинг клиник кечиши, қонда липидлар даражаси, яллиғланиш маркерлари ва проконвертин субтилизин-гексин конвертаза 9 типи билан боғлиқлиги» деб номланган иккинчи кичик бобда ГеОГ бўлган ва ГеОГ бўлмаган ҳамда соғлом шахсларда PCSK9 гени E670G (rs505151) полиморфизми аллелеялари ва генотиплари частотаси таққосланган. Унга кўра G аллелеялар миқдори I гуруҳда ( $n=13; 11,4\%$ ) II гуруҳ ( $n=17; 6,0\%$ )га нисбатан 2 марта ҳамда соғлом шахслар (назорат гуруҳи)га нисбатан 3 марта ( $n=7,5; 3,0\%$ ) юқори, бироқ фарқлар ишончсиз характер касб этишди. Ўрганилаётган генотиплар частотаси Харди–Вайнбергнинг тенг тақсимланишига мос келди ( $P > 0,05$ ).

Олинган натижалар таҳлили шундан далолат берадики, ГеОГ бўлган беморлар (I гуруҳ)да G-ташувчанлик миокард инфаркти ( $p < 0,05$ ), инсульт ( $P < 0,05$ ) ва анамнезида аорта-коронар шунтлаштиришнинг ( $p < 0,001$ ) жуда юқори частотаси билан бирга кечди, бу мультифокал атеросклероздан дарак беради. ГеОГ билан ЮСИК бўлган беморларнинг 18 нафари (31,6%)да қандли диабет қайд этилди (I гуруҳ), II гуруҳда уларнинг миқдори юқорироқ бўлди – 48 нафар (33,3%). Бироқ I гуруҳдагиларнинг кўпчилиги G аллеля ташувчилар бўлиб чиқди (82,0% қарши 19,6% га,  $P < 0,001$ ), гарчи II гуруҳда (56,0% қарши 30,5% га) бу фарқлар ишончсиз бўлган бўлса ҳам.

4-жадвал

**PCSK9 гени E670G (rs505151) полиморфизмининг G аллеляларни ташувчиларга боғлиқ ҳолда ГеОГ бўлган ва ГеОГ бўлмаган беморларда дастлабки клиник-гемодинамик кўрсаткичларни таққослаш ( $M \pm SD$ ,  $n$  (%))**

Параметрлар	I гуруҳ, ГеОГ (n=57)		II гуруҳ, ГеОГ бўлмаган (n=144)	
	AA (n=46)	AG + GG (n=11)	AA (n=128)	AG + GG (n=16)
Ўртача ёш, йиллар	48,7±10,1	51,8±9,0	61,6±9,8	59,4±9,0
Жинс (эркак/аёл)	17/29 (37%/63%)	7/4 (64%/36%)	59/69 (46%/54%)	11/5 (69%/31%)
АГ, n (%)	41 (89%)	11 (100%)	111 (87%)	15 (94%)
Анамнезда миокард инфаркти, n (%)	21 (45,6%)	9 (82,0%)*	37 (29,0%)	5 (31,0%)
Диабет	9 (19,6%)	9 (82,0%)*	39 (30,5%)	9 (56,0%)
Анамнезда инсульт, n (%)	3 (6,5%)	3 (27,3%)*	3 (2,3%)	1 (6,2%)
Аорто-коронар шунтлаштириш	1 (2,2%)	4 (36,4%)*	8 (6,25%)	2 (12,5%)
Тери орқали коронар аралашув	13 (28,0%)	5 (45,5%)	21 (16,4%)	3 (19,0%)

Эслатма: \*, \*\*, \*\*\* – p<0,05, p<0,01, p<0,001 AA ва G ташувчилар ўртасидаги фарқлар ишончилиги.

ГеОГ бўлган (n=57) ва ГеОГ бўлмаган (n=144) гуруҳлар беморлари ичида AA ва G ташувчилар ўртасида липид параметрлар, юсСРО, PCSK9 даражаларида ишончли фарқлар бўлмади. Бироқ I гуруҳдаги G ташувчилар ўртасида қонда глюкоза даражаси бирмунча юқори бўлди (6,8±4,6 қарши 4,9±2,2 га, p<0,05), PCSK9 нинг ўртача даражаси эса AA генотиби ташувчиларига нисбатан ишончсиз юқори бўлди (972,3 қарши 718,7 га). Бу ва, шунингдек, PCSK9 даражаси ошишининг бошқа эҳтимолий эффектлари билан ҳам G аллеля ташувчилари ўртасида анамнездаги юрак-қон томир асоратларининг бирмунча юқори частотасини тушунтириш мумкин.

**Бобнинг «Юракнинг ишемик касаллиги билан ГеОГ бўлган ва ГеОГ бўлмаган беморларда PCSK9 даражаси ва PCSK9 генининг E670G генетик полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда брахиоцефал артерияларнинг структур-функционал ўзгаришларини ўрганиш» деб номланган учинчи кичик бобида ГеОГ бўлган беморларнинг уйқу артерияси дуплекс сканирлаш натижалари таққосланганда чап (1,14±0,18, p<0,01 ва ўнг (1,15±0,16, p<0,01) уйқу артерияларининг интим-медиа комплекси қалинлиги таққослаш гуруҳидагиларга нисбатан мос ҳолда 1,05±0,17 ва 1,04±0,18 га баландлиги кўрсатилган. Шунингдек, уларда чап (66,7% қарши 50,0%, p<0,05) ва ўнг (68,4% қарши 43,0%, p<0,01) умумий ҳамда ички уйқу артерияларида атеросклеротик тошмалар миқдори ҳам кўп бўлди. Бунда стенознинг ўртача чап (43,4%) ва ўнг (42,3%) %и таққослаш гуруҳига нисбатан юқори бўлди (мос ҳолда 28,3% ва 27,2%, p<0,05).**

PCSK9 гени E670G полиморф вариантларининг тақсимланиш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда умумий ва ички артериялардаги структур ўзгаришлар текширилганда аниқландики, G-аллеля ташувчи ГеОГ бўлган беморларнинг уйқу артерияларида атеросклеротик тошмалар ишончли кўп кузатилди (11 нафар (100%,  $p < 0,05$ ) карши 28 нафар (61%)га), бу, шунингдек, мультифокал атеросклерознинг ўта яққоллигидан далолат беради.

ГеОГ бўлган беморларда уйқу артерияларининг структур-функционал ҳолатини баҳолашнинг муҳимлиги корреляцион таҳлил натижалари билан ҳам тасдиқланади. 5-жадвалдан кўриш мумкинки, ГеОГ бўлган беморлар анамнезида уйқу артериялари интим-медиа комплекси қалинлиги (ИМКҚ) катталиги ва миокард инфаркти (МИ) ривожланиш частотаси ўртасида ижобий корреляцион алоқа мавжуд ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), бу ИМКҚдан атеросклероз зўрайишининг муҳим прогностик маркери сифатида фойдаланиш имконини беради. Шунингдек, қонда PCSK9 нинг юқори концентрацияси PCSK9 гени E670G полиморфизми G аллеля ташувчанлик ИМКҚ уйқу артериялари шикастланиши ва, бинобарин, ЮҚТА ривожланиши хавфининг муҳим прогностик маркери ҳисобланади (5-жадвал).

5-жадвал

**ГеОГ бўлган беморларда бошланғич клиник параметрлар ва интим-медиа комплекси қалинлиги ўртасидаги корреляцион алоқани баҳолаш**

Т/р	Параметрлар	r Спирмен	P
1	Ёш	– 0,09	НД
2	Эркак жинси	0,28	НД
3	Қандли диабет	0,25	НД
4	Миокард инфаркти	0,38	<0,05
5	Умумий холестерин	0,07	НД
6	ХС ЛПҚЗ	0,15	НД
7	ТГ	0,02	НД
8	ХС ЛПЮЗЭ	–0,07	НД
9	АИ	0,21	НД
10	Қондаги глюкоза	0,29	<0,05
11	юсСРО	0,05	НД
12	PCSK9	0,31	<0,05
13	G аллеля ташувчанлик	0,39	<0,05

Томир шикастланишларининг эрта маркерларини аниқлаш учун тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ГеОГ (LDLR, PCSK9 генлари полиморфизми) генетик верификацияланиши бўлган 57 нафар кўрикдан ўтказилган беморларда уйқу артерияларининг қаттиқлиги ва чўзилувчанлиги ўрганилди (6-жадвал).

**ОГХС бўлган ва ОГХС бўлмаган беморлар гуруҳида уйқу артерияларини  
дуплекс сканирлаш параметрларининг бошланғич кўрсаткичларини  
қиёсий баҳолаш (M±SD)**

<b>Кўрсаткичлар</b>	<b>I гуруҳ – ОГХС бўлган, n=57</b>	<b>II гуруҳ – ОГХС бўлмаган, n=144</b>
ИМКҚ чап томондан, мм	1,14±0,18**	1,05±0,16
d чап томондан, мм	6,98±0,93	6,47±0,87
s/d чап томондан	2,60±0,46	2,55±0,35
КИМ ўнг томондан, мм	1,15±0,16*	1,04±0,18
d ўнг томондан, мм	6,74±0,54	6,35±0,83
S/D ўнг томондан	2,57±0,53	2,36±0,42
DC – чўзилувчанлик	12,7±2,7*	11,4±2,3
Қаттиқлик индекси, β	4,3±0,8*	4,0±0,6
Ер (Петерсон модули)	470,8±99,6**	424,7±84,8
Юнга модули	1598,2±394,4	1621,5±542,1
Чап томонда тошма, беморлар миқдори	38 (66,7%)*	72 (50,0%)
Чап томондан стеноз %	43,4±16,5***	28,3±14,1
Ўнг томонда тошма, беморлар миқдори	39 (68,4%)**	62 (43,0%)
Ўнг томондан стеноз %	42,3±17,0***	27,2±14,3

**Эслатма:** \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – ОГХС билан беморлар гуруҳида нисбий фарқлар ишончилиги; систола (Vs) ва диастола (Vd)га қон оқими тезлиги, систолага қон оқиши тезлигининг диастолага қон оқиши тезлигига нисбати (s/d) аниқланди. Ҳар иккала УУАнинг эластиклиги ва қаттиқлиги параметрларини аниқлаш қуйидаги формулалар бўйича амалга оширилди: «кўндаланг» чўзилувчанлик коэффициенти/Distensibility Coefficient/DC=(2x ΔD/ Ddx ΔP) (кПа); қаттиқлик индекси β/Stiffness index  $\beta = \ln(Ps/Pd) / \{(Ds-Dd)/Dd\}$ ; Петерсоннинг эластиклик модули/Petersons elastic modulus/ Ер=ΔPxDd/ΔD (кПа).

Бунда, шунингдек, ўнг ва чап томон ИМКҚ катталиклари аҳамияти, λ Колмогоров–Смирнов мезонларидан фойдаланиш билан бир қаторда Голланд мезонларидан фойдаланиб скрининг усулида аниқланувчи оилавий ГеОГ таъхисини тасдиқлаш имконини берувчи томирлар эрта шикастланишининг диагностика мезонлари ҳам белгиланди:

1. Ёш < 50 ёш;

2. Бунда ИМКҚнинг ҳар икки томондан катталашиши 1,12 мм дан кўпроқ ҳамда чўзилувчанлик индекси – Петерсон эластиклик модули >460 кра.

Ушбу бобнинг «ГеОГ бўлган ва ГеОГ бўлмаган беморларда монотерапия ва комбинацияланган даволашдан кейин 3 ой ўтгач, юсСРО ва циркуляцияловчи PCSK9, қондаги липидлар даражаси динамикасини таққослаш» деб номланган тўртинчи кичик бобида ЮИК билан ГеОГ бўлган

беморларда розувастин (20 мг/сут) билан монотерапия ва розувастин (20 мг/сут) ҳамда фенофибрат (145–240 мг) билан комбинацияланган терапия натижалари ўрганилган (3 ой). I гуруҳ (монотерапия) ГеОГ бўлган 21 нафар бемордан иборат бўлди. Беморларнинг II гуруҳида розувастин (20 мг/сут) билан даволашга 145 мг/сут дозада фенофибрат қўшилди. Улардан 5 нафар (23,8%)ида комбинацияланган терапия тайинланганидан кейин мушаклардаги заифлик ва оғриқ каби ножўя таъсирлар кузатилди ва улар тадқиқотдан четлатилди.

Шу билан бирга ГеОГли беморларнинг кичик гуруҳларида розувастин билан монотерапия (А, n=21) ва розувастин ҳамда фенофибрат билан комбинацияланган терапияда (В, n=16) жинс-ёш ва клиник кўрсаткичлар бошланғич натижалар бўйича фарқ қилмади (7-жадвал).

#### 7-жадвал

### Розувастатин (А) ҳамда комбинацияланган терапия (В) қабул қилган ЮИК билан ГеОГ бўлган беморларда жинс-ёш ҳамда клиник кўрсаткичларнинг қиёсий характеристикаси (M±SD, n (%))

Параметрлар	А, ГеСГ (n=21)	В, ГеСГ (n=16)
Ўртача ёш, йил	50,6±8,9	50,5±7,7
Жинс (эркак / аёл)	9/12 (42,9%/57,1%)	8/8 (50,0%/50,0%)
АГ, n (%)	20 (95,2%)	14 (87,5%)
Анамнезда МИ, n (%)	10 (47,6%)	9 (56,3%)
Диабет	9 (42,9%)	8 (50,0%/50,0%)
Анамнезда инсульт, n (%)	2 (9,5%)	2 (12,5%)
Аорто-коронаре шунтлаш	2 (9,5%)	2 (12,5%)
Тери орқали коронар аралашув	6 (28,6%)	3 (18,8%)

Даволашдан кейин 3 ой ўтгач, ҳар иккала кичик гуруҳларда ҳам умумий ХС ва ХС ЛПҚЗ даражаси ишончли пасайди (8-жадвал). В кичик гуруҳида ТГ ва ХС ЛПЖҚЗ даражаси ҳам ишончли камайди, бу пайтда А кичик гуруҳида фақатгина уларнинг камайишга томон тенденцияси кузатилди холос.

#### 8-жадвал

### ЮИК билан ГеОГ бўлган беморларда розувастатин (А кичик гуруҳ) ҳамда комбинацияланган терапия (В кичик гуруҳ) билан даволангандан кейин 3 ўтганда юсСРО ва циркуляцияловчи PCSK9, қонда липидлар динамикаси даражаси (M±SD, n (%))

Параметрлар	А гуруҳ, ГеОГ бўлган (n=21)		В гуруҳ, ГеОГ бўлмаган (n=16)	
	Дастлабки ҳолат	3 ой	Дастлабки ҳолат	3 ой
Умумий ХС, мг/дл	333,5±74,5	233,0±61,5**	350,4±132,5	220,0±41,8**

ТГ, мг/дл	260,3±135,4	186,5±93,4	270,8±136,1	152,1±33,5*
ХС ЛПНЗ, мг/дл	46,8±10,5	46,9±10,4	46,0±12,6	47,3±9,6
ХС ЛПЖҚЗ, мг/дл	52,9±27,0	37,6±18,9	53,9±27,3	30,9±6,8*
ХС ЛПҚЗ, мг/дл	216,6±21,3	146,5±58,0**	217,5±72,8	118,9±27,0***
АИ, нисбий бирлик	6,4±3,4	4,2±1,5**	7,4±3,6	4,1±0,8**
юсСРО, мг/л	6,6±3,1	5,7±3,8	8,9±6,3	6,5±4,4
РССК9, нг/мл	730,8±441,4	925,2±364,9**	769,2±285,0	754,3±247,0

Эслатма: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – бошланғич даражага нисбатан фарқлар ишончилиги (ТГ, ХС ЛПЖҚЗ, юсСРО, РССК9 нопараметрик тақсимланиши бўлган ҳолатда – Вилькоксон ва Манн–Уитни мезони); ^ –  $P < 0,05$  – кичик гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги.

Шу билан бирга ўрганилган кичик гуруҳларда РССК9 даражаси турли йўналишли характерга эга бўлди: даволашгача ва даволанишдан 3 ой ўтганда мос ҳолда А кичик гуруҳида унинг концентрацияси бошланғич даражага нисбатан  $730,8 \pm 441,4$  дан  $925,2 \pm 364,9$  нг/мл гача ўсиб борди ( $P < 0,01$ ), бу пайтда В кичик гуруҳида бошланғич даражалар билан таққосланганда деярли ўзгаришлар бўлмади ( $769,2 \pm 285,0$  ва  $754,3 \pm 247,0$  нг/мл).

## ХУЛОСА

1. Тадқиқотга жалб этилган сурункали юрак ишемик касаллиги ва гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия (ГеОГ) бўлган беморларда жуда ёш бўлишларига қарамадан, анамнезда миокард инфаркти 1,8 марта ( $p < 0,05$ ), инсульт – 3 марта ( $p < 0,05$ ), тери орқали коронар аралашувлар – 2 марта ( $p < 0,05$ ) кўпроқ кузатилди.

2. Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда қондаги проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типи (РССК9) даражаси статинлар қабул қилмаган оилавий бўлмаган гиперхолестеринемияли беморларга нисбатан аҳамиятли юқори бўлди ва соғлом шахслар билан таққосланганда ушбу кўрсаткичнинг 2 баравар юқори даражаси кузатилди.

3. Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда – РССК9 концентрациясининг глюкоза ва юсСРО даражаси билан, ГеСГсиз ЮСИК бўлган беморлар гуруҳида эса статинлар қабул қилиш билан ишончли ижобий корреляцион алоқа қайд этилди.

4. Сурункали ЮИК ва гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда, гарчи ташувчилар ишончсиз характер касб этса-да, РССК9 гени Е670G полиморфизми G аллели ГеОг бўлмаганлар (17 нафарда, 6,0%)га нисбатан 2 марта (13 нафарда, 11,4%) ҳамда соғлом шахсларга нисбатан 3 марта (1 нафарда, 3,0%) кўпроқ кузатилди. Бунда G-ташувчанлик миокард инфаркти ( $p < 0,05$ ) ва инсульт ( $p < 0,05$ ), анамнезда аорта-коронар

шунтлаштириш ( $p < 0,001$ )нинг жуда юқори частотаси билан бирга кечди, шунингдек, AA генотип билан таққосланганда қандли диабетнинг жуда юқори частотаси билан асоциирланди (82,0% қарши 19,6% га, ( $p < 0,001$ )).

5. Сурункали ЮИК ва гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда уйқу артерияларининг ИМКҚ қалинлиги анамнезда нафақат миокард инфарктининг жуда юқори частотаси билан ( $p < 0,05$ ), балки шу билан бирга PCSK9 концентрацияси ва PCSK9 гени E670G полиморфизми G аллели ташувчанлигининг ошиши билан ҳам асоциирланди, бу уларга юрак-қон томир асоратлари хавфининг муҳим маркерлари сифатида қараш имконини ҳам беради.

6. Гетерозиготали оилавий гиперхолестеринемия бўлган беморларда розувастин ва фенофибрат билан комбинацияланган терапияни қўллаш розувастин билан монотерапиядан фарқли ўлароқ, липид спектрга жуда яққол таъсир кўрсатди (триглицеридларнинг камайиши) ва проконвертин субтилизин-кексин конвертазали 9 типли даражасининг бошланғич даражага нисбатан ошишига олиб келмади. Атероген дислипидемия бўлган беморларда комбинацияланган даволашни танлашда тахминан 25% фоиз кўрикдан ўтказилган беморларда кузатилган гиполипидемик терапия билан асоциирланган мушак симптомларининг пайдо бўлишини назорат қилиш зарур.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

**АЛИЕВА РАЪНО БУРХАНОВНА**

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНОЙ  
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**14.00.06 – Кардиология**

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

## ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (PhD) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан №В2019.3.PhD/Tib720

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** **Шек Александр Борисович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Нуриллаева Наргиза Мухтархановна**  
доктор медицинских наук

**Абдуллаев Акбар Хатамович**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** **Федеральное Государственное Автономное  
Образовательное Учреждение Высшего Образования  
Первый Московский Государственный Медицинский  
Университет им. И.М. Сеченова МЗ России  
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2018. Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru))

С диссертацией можно ознакомиться в информационном отделе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 100052, г.Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 234-16-67).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года)

**Р.Д. Курбанов**  
председатель научного совета по  
присуждению ученых степеней, доктор  
медицинских наук, профессор, академик

**Г.У. Муллабаева**  
ученый секретарь научного совета по  
присуждению ученых степеней, доктор  
медицинских наук

**Т.А. Абдуллаев**  
заместитель председателя научного  
семинара при Научном совете по

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)**

**Актуальность и значимость темы диссертации.** Гетерозиготная гиперхолестеринемия (ГеСГ) – генетически обусловленное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), значительно повышенным риском раннего развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и 50% вероятностью наследования среди потомства. Недавние эпидемиологические и генетические исследования поддерживают распространенность ГеСГ  $\approx 1$  на 200 населения в общей популяции; так, «для населения США, на 300 миллионов населения не менее 1,5 миллиона американцев могут иметь ГеСГ»<sup>1</sup>. Клиническое значение этого самого широко распространённого наследственного заболевания в том, что «ИБС развивается в раннем возрасте, после 30 лет у мужчин и после 40 лет у женщин»<sup>2</sup>, ежегодно до 20% всех больных, страдающих инфарктом миокарда составляют пациенты, с недиагностированной вовремя ГеСГ.

В мире проводится ряд научно-исследовательских работ по раннему выявлению больных с высоким риском ССЗ, оптимизации профилактики и лечения ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения. Большую актуальность приобретает оптимизация методов ранней диагностики ГеСГ при помощи ее генетической верификации, что будет в конечном итоге способствовать снижению заболеваемости, инвалидности и показателей смертности. В связи с этим, важной проблемой, стоящей перед специалистами этой области является индивидуализация и оптимизация патогенетического лечения ССЗ, основанного на оценке полиморфизма E670G гена PCSK9, а также уровня PCSK9.

В нашей стране реализуются широкомасштабные меры по оказанию качественной специализированной кардиологической помощи населению и внедрению высокотехнологичных методов лечения в практическое здравоохранение. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы поставлены следующие задачи: «улучшение оказания качества медицинской и социально – медицинских услуг, обеспечения снижения заболеваемости населения и увеличения продолжительности жизни»<sup>3</sup>. В этой связи, задача по разработке мер профилактики сердечно–сосудистой инвалидизации и смертности и их

---

<sup>1</sup> Nordestgaard B.G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society, 2013.

<sup>2</sup> Guella I. et al. Effects of PCSK9 genetic variants on plasma LDL cholesterol levels and risk of premature myocardial infarction in the Italian population, 2010.

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Харакатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

внедрение в условиях первичного звена здравоохранения и других звеньях представляется весьма актуальной.

Данная диссертационная работа в определенной степени соответствует задачам, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» в 2017-2021 годах, Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 12 июня 2017 года № ПП-3052 «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения», от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», от 18 декабря 2018 года № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни повышению уровня физической активности населения» а также в других нормативно – правовых документах, принятых в сфере здравоохранения.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI «Медицина и фармакология».

#### **Степень изученности проблемы.**

Как известно из многочисленных исследований, проведенных в различных странах и литературных данных, одним из центральных механизмов способствующих возникновению резистентной дислипидемии, в том числе ГеСГ, является Пропротейн конвертаза субтилизин кексина типа 9 (PCSK9) – циркулирующий протеин, который повреждает клиренс холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) путём усиления деградации рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов (Seidah N.G et al, 2014). Поэтому PCSK9 в настоящее время рассматривается как важная мишень для фармакотерапии и новый маркер риска и прогноза клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Моноклональные антитела (МАВ), которые ингибируют PCSK9, снижают уровни холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) на 55-72% в группах пациентов высокого риска и являются основным средством, которое одинаково эффективно снижает как ХС ЛПНП, так и PCSK9 [Annemans L. et al, 2018; Rosenson RS et al, 2018]. К сожалению, использование МАВ в большинстве стран, ограничено в связи с их высокой стоимостью.

В нашей стране до настоящего времени не проводились исследования уровня PCSK9 в крови у больных гиперхолестеринемией, в том числе с ГеСГ, а также не изучались генетические полиморфизмы PCSK9, вызывающие наследственную гиперхолестеринемию. Однако, в ряде исследований была изучена связь полиморфизма генов липидтранспортной системы, I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с семейным анамнезом ишемической болезни сердца (Бекметова Ф.М. и соавт., 2013; Курбанов Р.Д. и соавт., 2013), особенности липидного спектра и коронарного

атеросклероза (Хошимов Ш.У. и соавт., 2009; Эшпулатов А.С. и соавт., 2016), а также возможности применения статинов в лечении и реабилитации больных ИБС (Абдуллаев А.Х. и соавт. 2016; Абдуллаев А.Х. и соавт. 2017), в зависимости от полиморфизмов различных генов, регулирующих липидный обмен. В этой связи представляет большую актуальность оценка распространенности ГеСГ, и течения ИБС у данной категории больных, оптимизация ранней диагностики на основании определения генетического полиморфизма, а также разработка оптимальных методов лечения.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими работами Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Кардиологии в рамках прикладного гранта ПЗ-20170912103 «Разработка способов ранней диагностики, риск-стратификации и лечения атерогенной резистентной дислипидемии у больных ИБС с применением фармакогенетических методов и отечественных гиполипидемических средств»

**Целью исследования** явилось оптимизировать методы ранней диагностики и лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии у больных ишемической болезнью сердца с учетом уровня проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа, её генетического полиморфизма E670G и структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий.

**Задачи исследования:**

оценить особенности клинического течения хронической ишемической болезни сердца у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией;

оценить изменения липидного спектра крови, маркеров воспаления, в зависимости от уровня проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа, у больных гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией;

определить распределение полиморфизма E670G (rs505151) гена проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа у больных гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией, его связь с клиническим течением заболевания, уровнем липидов, маркеров воспаления и концентрацией данного фермента в крови;

исследовать структурно-функциональные изменения брахиоцефальных артерий у больных гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией в зависимости от полиморфизма гена E670G (rs505151) и уровня проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа в крови;

оценить влияние монотерапии розувастатином и его комбинированного применения с фенофибратом на уровень липидов, маркеров воспаления и пропротеин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа в крови для разработки схем оптимальной гиполипидемической терапии.

**Объектом исследования** явились 201 пациент со стабильной хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), обратившихся за

консультацией в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

**Предметом исследования** были венозная кровь и сыворотка для определения основных биохимических и иммуно-генетических исследований.

**Методы исследования** были использованы: клинические, инструментальные, лабораторно-биохимические, молекулярно-генетические и статистический анализ.

**Научная новизна** работы заключается в следующем:

впервые оценен уровень пропротеин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа (PCSK-9) в крови у больных хронической ИБС и Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции;

впервые доказано значительное повышение уровня пропротеин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа (PCSK-9) у больных с ГеСГ в сравнении с больными несемейной гиперхолестеринемией и здоровыми лицами в узбекской популяции;

впервые изучена распространённость аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK9 у Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции, установлена его связь с повышением уровня PCSK-9 в крови, высокой частотой сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) и влиянием на упруго-эластические свойства брахиоцефальных артерий;

впервые в клиническом исследовании показано, что при комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом, уровень циркулирующего PCSK9 после 3 месяцев лечения достоверно не увеличился по сравнению с группой больных, получавших монотерапию розувастатином.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

с учетом того, что поздняя диагностика Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции приводит к раннему развитию ИБС и её осложнений - инфаркта, инсульта, чрескожных коронарных вмешательств, оптимизирована тактика ее диагностики с рекомендацией расширения проведения липидных исследований в амбулаторном звене, в первую очередь у молодых лиц с наследственным анамнезом ИБС, с использованием Голландских диагностических критериев;

учитывая, что не всегда возможна оценка уровня PCSK-9 в крови, E670G полиморфизма гена PCSK9, определение толщины комплекса интимы-медиа (более 1,1 мм) и упруго-эластических свойств (эластический модуль Петерсона свыше  $> 460$  кра) в соотношении с возрастом ( $< 50$  лет) способствует подтверждению диагноза.

разработаны показания для комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом больным ГеСГ с повышением уровня PCSK-9 в крови на фоне приёма статинов

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода и методов, достаточностью количества больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными исследованиями, обоснованностью полученных результатов и сделанных

выводов с принципами доказательной медицины, а также их утвержденностью со стороны легитимных органов, обработкой цифровых данных с использованием современных статистических методов.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что на основании собственных результатов – иммуноферментного исследования и генотипирования больных ГеСГ узбекской популяции установлена её связь с повышением уровня PCSK9 в крови и носительством аллеля G, что приводит к повышению риска инфаркта миокарда и инсульта, преждевременному старению сосудов, вследствие снижения их упруго-эластических свойств.

Практическая значимость исследования заключается в том, что для верификации диагноза ГеСГ, установленного на основании Голландских критериев в узбекской популяции предложено использовать E670G полиморфизм гена PCSK9. В сложных случаях оценка упруго-эластических свойств (эластический модуль Петерсона свыше  $> 460$  кра) в соотношении с возрастом ( $< 50$  лет) также способствует подтверждению диагноза. Больным ГеСГ с повышением уровня PCSK-9 в крови и невозможностью достичь целевого уровня ХС ЛПНП и ТГ при монотерапии розувастатином, показана комбинированная терапия розувастатином и фенофибратом, так как в исследовании установлено её стабилизирующее действие на концентрацию PCSK-9 в крови.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по оценке клинико-биохимических и генетических особенностей ГеСГ в узбекской популяции:

Утверждена и внедрена методическая рекомендация на тему «Ультразвуковые методы ранней диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии с использованием оценки упруго-эластических свойств сонных артерий» (Заключение Минздрава РУз от 20.09.2019 года, №8 Н-д/151). Внедрение данных, разработанных в методических рекомендациях позволило улучшить раннюю диагностику ГеСГ на основании оценки упруго-эластических свойств сосудов в отсутствие дорогостоящих генетических методов.

Результаты исследования по оптимизации методы ранней диагностики и лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией внедрены в клиническую практику, в частности, в практику РСНПМЦ Терапии и МР МЗ РУз и Каршинского филиала РСНПМЦ Кардиологии (Заключение Минздрава РУз от 20.09.2019 года, №8 Н-д/151). Результаты внедрения позволили улучшить раннюю диагностику ГеСГ и своевременно проводить у больных коррекцию липидных нарушений для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в частности, 5 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 14 научных работ, в том числе 7 статей в журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD), из них 1 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 основных глав и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 стр.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современные аспекты молекулярно-генетических способов диагностики и лечения семейной гиперхолестеринемии»** проведен подробный анализ международных научных исследований, посвященных диссертации. Глава состоит из 4 подглав, где приведены данные по распространенности ГеСГ, ее влиянию на раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений – острого инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти. Приведены современные методы диагностики ГеСГ и генетической верификации диагноза, показана патогенетическая роль проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа (PCSK9) в развитии гиперхолестеринемии, её влияние на развитие атеросклероза на основании исследования магистральных (брахиоцефальных) артерий. Описаны данные исследований по влиянию гиполипидемической терапии, в частности статинов и комбинированной терапии на липидный спектр, концентрацию PCSK9 и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Во второй главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика больных с гиперхолестеринемией и методология использованных способов»** описаны материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование больных с ГеСГ и стабильной стенокардией напряжения, использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов. В исследование были включены 57 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеСГ, I группа), не принимавшие статины до начала исследования. Группу сравнения составили 144 пациента с ХИБС без ГеСГ, разделённые на подгруппу А (n=63) – пациенты не принимавшие статины и В – принимавшие их на амбулаторном этапе (n=81) в дозах, рутинно прописываемых в амбулаторной практике: симвастатин – 20 мг/сут, аторвастатин 10-20 мг/сут, розувастатин - 10 мг/сут. Целевым уровнем ХС ЛПНП считали его снижение < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) или на 50% от исходного. В контрольную группу включили 17 здоровых этнических узбеков без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными по полу.

Для диагностики ГеСГ были использованы Голландские диагностические критерии диагностики (DLCN) которые рекомендуются Европейским обществом Атеросклероза. Согласно протоколу исследования были выделены следующие этапы обследования: исходный период и 3 месяца лечения.

**Табл. 1**

**Протокол исследований больных стабильной стенокардией**

Методы исследований	Исход	3 мес.
Клинический осмотр (ЧПС, КТН, САД, ДАД и др.)	+	+
Оценка по Голландским диагностическим критериям ГеСГ	+	-
ЭКГ в 12 отведениях	+	+
Оценка толерантности ФН, суточное мониторирование ЭКГ по холтеру (для верификации диагноза)	+	-
Биохимические: АЛТ, АСТ, билирубин, КФК	+	+
ЭхоКС, УЗИ брахиоцефальных артерий	+	+
Липиды (Общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, КА)	+	+
вчС-реактивный белок	+	+
PCSK9	+	+
Оценка генетического полиморфизма E670G PCSK9	+	-

Пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в предшествующие 2 месяца, с жизненно-угрожающими нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью II и выше ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью не включались в исследование. Базисная медикаментозная терапия включала: антитромбоцитарные (100%), бета-блокаторы (бисопролол, 60%), при необходимости ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (70%) и нитраты (30%).

Определение липидов крови – общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) - выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда:  $ХС\ ЛПНП = ХС - ХС\ ЛПВП - ТГ/5$  (мг/дл); Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:  $КА = (ХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$  (от.ед).

**Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)** определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China), согласно стандартизованной методике.

**Методы генетического исследования.** Проводились в Центре передовых технологий и в лаборатории Артериальной Гипертензии и молекулярной генетики РСНПМЦК. Произведено генотипирование 218 образцов цельной крови, на полиморфизм E670G (rs505151) гена PCSK9 с помощью метода ПЦР ПДРФ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica 10.0». Оценивалось соответствие данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее

арифметическое  $\bar{X}$ ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD. Результаты представлены в виде  $\bar{X} \pm SD$ . Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$ , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Вилькоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений; критерий Т Манна-Уитни для двух выборок, для оценки различий нескольких групп – методы множественных ранговых сравнений, критерий Крускала-Уоллиса.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию  $\chi^2$ . За статистическую достоверность различий принимали  $p < 0,05$ .

Третья глава «Результаты собственных исследований», состоит из 4 подглав. В первой подглаве «Сравнительная оценка клинического течения хронической ишемической болезни сердца у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и несемейной гиперхолестеринемией» было выявлено, что несмотря на то, что больные ХИБС с ГеСГ, включённые в исследование были в среднем на 12 лет моложе, чем в группе сравнения (табл. 2), у них в 1,8 раза чаще встречался инфаркт миокарда в анамнезе (52,6% против 29,2%,  $P < 0,05$ ), в 3 раза чаще инсульт (10,5% против 2,8%,  $P < 0,05$ ) и в 2 раза – чрескожные коронарные вмешательства со стентированием (31,6% против 16,7%,  $P < 0,05$ ).

**Табл. 2**

**Сравнительная характеристика исходных клинико-гемодинамических показателей у больных I и II группы ( $M \pm SD$ , n (%))**

Параметры	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)
Средний возраст, лет	49.3±9.9***	61.4±9.7
Пол (муж / жен)	24/33 (42%/58%)	70/74 (48.6%/51.4%)
АГ, n (%)	52 (91.2%)	126 (87.5%)
ИМ в анамнезе, n (%)	30 (52.6%)*	42 (29.2%)
Диабет	18 (31.6%)	48 (33.3%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	6 (10.5%)*	4 (2.8%)
Аорто-коронарное шунтирование	5 (8.8%)	10 (6.9%)
Чрескожное коронарное вмешательство	18 (31.6%)*	24 (16.7%)

Прим.: \*, \*\*, \*\*\* -  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$  достоверность различий между I и II группами

При этом среднее значение уровня PCSK9 (табл. 3) в группе больных ГеСГ – 766.3 нг/мл (медиана 661 нг/мл) и в группе больных неГеСГ – 657.8 нг/мл (медиана 594 нг/мл), значительно, в 2 ( $P < 0,001$ ) и 1,8 раз ( $P < 0,001$ ), превышало его значение у здоровых лиц 387,7 нг/мл (376 нг/мл). При раздельном анализе

группы больных неГеСГ оказалось, что в подгруппе А больных, до обследования не принимавших статины, среднее значение PCSK9 594,4 нг/мл (медиана 566,0 нг/мл), на 19% ниже, чем в подгруппе В, у больных принимавших лечение 704,9 нг/мл (медиана 642,0 нг/мл). При этом средний уровень PCSK9 у больных ГеСГ, включённых в исследование, которые также не принимали статины, был на 29% выше, чем в подгруппе А больных с неГеСГ ( $P<0,05$ ).

**Табл. 3**

**Сравнительная характеристика исходного уровня липидов, вчСРБ и PCSK9 в крови у пациентов I и II группы ( $M\pm SD$ , n (%))**

Параметры	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)		
		В целом	А, без статинов (n=63)	В, со статинами (n=81)
Общий ХС, мг/дл	354.8±80.2***	178.6±42.9	206.3±36.3^^	154.0±29.7
ТГ, мг/дл	225.6±122.7	192.2±119.4	225.0±148.9	174.0±111.3
ХС ЛПВП, мг/дл	48.1±12.3	41.6±9.8	41.6±10.8	41.4±9.3
ХС ЛПОНП, мг/дл	45.6±24.5	38.3±24.0	45.9±29.6	34.3±22.3
ХС ЛПНП, мг/дл	232.5±78.3***	98.4±37.1	124.8±32.4^^	78.1±27.0
Индекс атерогенности (АИ), отн.ед.	6.9±5.6***	3.5±1.2	4.1±1.1^^	3.0±0.9
Глюкоза, ммоль/л	5.8±3.4	5.7±2.6	5.6±1.9	5.8±2.7
вчСРБ, мг/л	6.25±3.7	5.8±4.8	7.2±5.8^	5.0±3.7
PCSK9, нг/мл	766.3±497.6	657.8±283.0	594.4±240.0*	704.9±311.8

Прим.: \*, \*\*, \*\*\* -  $P<0,05$ ,  $P<0,01$ ,  $P<0,001$  достоверность различий между I и II группами; ^, ^^ -  $P<0,05$ ,  $P<0,01$ - достоверность различий между подгруппами А и В

Во второй подглаве «Распределение полиморфизма гена E670G у больных гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией, его связь с клиническим течением заболевания, уровнем липидов, маркеров воспаления и проконвертин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа в крови» при сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфизма E670G (rs505151) гена PCSK9 у пациентов с ГеСГ, не ГеСГ и здоровых лиц,

количество аллелей G было в 2 раза выше в I группе (13,11.4%), чем во II (17,6.0%) и в 3 раза (1, 3.0%), чем у здоровых (контрольная группа), однако различия носили недостоверный характер. Частота изучаемых генотипов соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга ( $P > .05$ ).

Анализ полученных результатов свидетельствует, что у больных ГеСГ (I группа) G-носительство сопровождалось более высокой частотой инфаркта миокарда ( $P < 0.05$ ) и инсульта ( $P < 0.05$ ), аорто-коронарного шунтирования в анамнезе ( $P < 0.001$ ), что свидетельствует о мультифокальном атеросклерозе. Сахарный диабет имелся у 18 (31.6%) пациентов ХИБС с ГеСГ (I группа), что не превышало их количество во II - 48 (33.3%). Однако, в I группе большинство их оказались носителями аллеля G (82.0% против 19,6%,  $P < 0.001$ ), хотя во II (56.0% против 30.5%) это различие оказалось недостоверным.

**Табл. 4**

**Сравнение исходных клинико-гемодинамических показателей у пациентов с ГеСГ и не ГеСГ в зависимости от носительства аллеля G E670G (rs505151) полиморфизма гена PCSK9 (M ± SD, n (%))**

Параметры	I, ГеСГ (n=57)		II, не ГеСГ (n=144)	
	AA (n=46)	AG + GG (n=11)	AA (n=128)	AG + GG (n=16)
Средний возраст, годы	48.7±10,1	51.8±9,0	61.6±9.8	59.4±9.0
Пол (муж/жен)	17/29 (37%/63%)	7/4 (64%/36%)	59/69 (46%/54%)	11/5 (69%/31%)
АГ, n (%)	41 (89%)	11 (100%)	111 (87%)	15 (94%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (45.6%)	9 (82.0%)*	37 (29.0%)	5 (31.0%)
Диабет	9 (19.6%)	9 (82.0%)***	39 (30.5%)	9 (56.0%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (6.5%)	3 (27.3%)*	3 (2.3%)	1 (6.2%)
Аорто-коронарное шунтирование	1 (2.2%)	4 (36.4%)***	8 (6.25%)	2 (12.5%)
Чрескожные коронарные вмешательства	13 (28.0%)	5 (45.5%)	21 (16.4%)	3 (19.0%)

Прим.: \*,\*\*,\*\*\* -  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$  достоверность различий между AA- и G-носителями

Между AA- и G-носителями внутри групп пациентов с ГеСГ (n=57) и не ГеСГ (n=144) не было достоверных различий в уровне липидных параметров, вчСРБ, PCSK-9. Однако, в I группе среди G-носителей уровень глюкозы в крови был несколько выше (6.8±4.6 против 4.9±2.2,  $P < 0,05$ ), а средний уровень PCSK9 – (972.3 против 718.7) был недостоверно выше, чем среди носителей AA-генотипа. Этим, а также возможными другими эффектами повышения

уровня PCSK-9 может объясняться несколько более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе среди носителей аллеля G.

В третьей подглаве «Изучение структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий у больных ИБС с ГеСГ и не ГеСГ, с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9» при сравнении результатов дуплексного сканирования сонных артерий у больных ГеСГ, было показано, что толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий слева ( $1.14 \pm 0.18$ ,  $P < 0,01$ ) и справа ( $1.15 \pm 0.16$ ,  $P < 0,01$ ) была выше чем в группе сравнения,  $1.05 \pm 0.17$  и  $1.04 \pm 0.18$ , соответственно. Также, у них было больше количество атеросклеротических бляшек в левой (66.7% против 50,0%,  $P < 0,05$ ) и правой (68.4% против 43,0%,  $P < 0,01$ ) общей и внутренней сонной артериях. При этом средний % стеноза слева (43.4%) и справа (42.3%) был выше, чем в группе сравнения (28.3% и 27.2%, соответственно,  $P < 0,05$ ).

При исследовании структурных изменений общей и внутренней сонных артерий с учётом особенностей распределения полиморфных вариантов E670G гена PCSK-9 было обнаружено, что у больных ГеСГ, носителей G-аллеля, достоверно чаще встречались атеросклеротические бляшки в сонных артериях, у 11 (100%,  $P < 0,05$ ), против 28 (61%), что также свидетельствует о большей выраженности мультифокального атеросклероза.

Важность оценки структурно-функционального состояния сонных артерий у больных ГеСГ подтверждается результатами корреляционного анализа. Как видно из табл 5, между величиной ТКИМ сонных артерий и частотой развития ИМ в анамнезе у больных ГеСГ имеется положительная корреляционная связь ( $r = 0,38$ ,  $P < 0,05$ ), что позволяет использовать ТКИМ в качестве важного прогностического маркера прогрессирования атеросклероза. Также, повышение концентрации PCSK-9 в крови и носительство аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9 являются важными прогностическими маркерами поражения ТКИМ сонных артерий и, следовательно, риска развития ССО (табл. 3.14).

**Табл. 5**

**Оценка корреляционной связи между исходными клиническими параметрами и толщиной комплекса интима-медиа у больных ГеСГ**

№	Параметры	r Спирмена	P
1	Возраст	-0,09	НД
2	Мужской пол	0,28	НД
3	Сахарный диабет	0,25	НД
4	Инфаркт миокарда	0,38	<0,05
5	Общий холестерин	0,07	НД
6	ХС ЛПНП	0,15	НД

7	ТГ	0,02	НД
8	ХС ЛПВП	-0,07	НД
9	КА	0,21	НД
10	Глюкоза в крови	0,29	<0,05
11	вчСРБ	0,05	НД
12	РССК-9	0,31	<0,05
13	Носительство G-аллеля	0,39	<0,05

Для выявления ранних маркеров сосудистых поражений, мы изучили показатели жёсткости и растяжимости сонных артерий у обследованных 57 больных с генетически верифицированной ГеСГ (полиморфизм генов LDLR, PCSK9) (табл. 6).

**Табл. 6**

**Сравнительная оценка исходных показателей параметров дуплексного сканирования сонных артерий в группе больных с СГХС и неСГХС (M±SD)**

Показатели	I группа СГХС n=57	II группа, неСГХС n=144
ТКИМ слева, мм	1,14±0,18**	1,05±0,17
слева d, мм	6,98±0,93	6,47±0,87
S/D слева	2,60±0,46	2,55±0,35
ТКИМ справа, мм	1,15±0,16*	1,04±0,18
справа d, мм	6,74±0,54	6,35±0,83
S/D справа	2,57±0,53	2,36±0,42
ДС – растяжимость	12,7±2,7*	11,4±2,3
Индекс жёсткости, β	4,3±0,8*	4,0±0,6
Ер (модуль Петерсона)	470,8±99,6**	424,7±84,8
Модуль Юнга	1598,2±394,4	1621,5±542,1
Слева бляшка, кол-во больных	38 (66,7%)*	72 (50,0%)
Стеноз слева %	43,4±16,5***	28,3±14,1
Справа бляшка, кол-во больных	39 (68,4%)**	62 (43,0%)
Стеноз справа %	42,3±17,0***	27,2±14,3

**Примечание:** \* - P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001 - достоверность различия относительно группы больных с СГХС; Определялась скорость кровотока в систолу (Vs) и диастолу (Vd), отношение скорости кровотока в систолу к скорости кровотока в диастолу (s/d). Определение параметров эластичности и жесткости обеих ОСА проводили по следующим формулам: коэффициент

«поперечной» растяжимости /Distensibility Coefficient/  $DC=(2x \Delta D/ Ddx \Delta P)$  (кПа); индекс жесткости  $\beta$ /Stiffness index  $\beta=\ln(Ps/Pd)/\{(Ds-Dd)/Dd\}$ ; Эластический модуль Петерсона /Petersons elastic modulus/  $E_p=\Delta P \times Dd/\Delta D$ .(кПА).

При этом, наряду со значением величины ТКИМ слева и справа, с использованием критерия  $\lambda$  Колмогорова-Смирнова были установлены диагностические критерии раннего поражения сосудов, позволяющие подтвердить диагноз семейной ГеСГ, выявленный скринирующим методом с использованием Голландских критериев.

1. Возраст < 50 лет;
2. При этом увеличение ТКИМ с обеих сторон более 1,12 мм и индекса растяжимости - Эластический модуль Петерсона свыше > 460 кра.

В четвертой подглаве «Сравнение динамики уровня липидов крови, вчСРБ и циркулирующего PCSK9 у пациентов с ГеСГ и без ГеСГ после 3 месяцев монотерапии и комбинированного лечения» изучены результаты монотерапии розувастатином (20 мг/сут) и комбинированной терапии розувастатином (20 мг/сут) и фенофибратом (145 мг) у больных ИБС с ГеСГ (3 мес). В I группу (монотерапии) включили 21 пациента с ГеСГ. Во 2 группе больных, к лечению розувастатином (20 мг/сут) добавляли фенофибрат в дозе 145 мг/сут. Так как у 5 из них (23.8%) отмечались побочные эффекты – боль и слабость в мышцах при назначении комбинированной терапии, они были исключены из исследования.

При этом больные ГеСГ в подгруппах монотерапии розувастатином (А, n=21) и комбинированной терапии розувастатином и фенофибратом (В, n=16) не отличались по исходным поло-возрастным и клиническим показателям (табл.7).

**Табл. 7**

**Сравнительная характеристика исходных половозрастных и клинических показателей у больных ИБС с ГеСГ, получавших моно- (А) и комбинированную (В) терапию (M±SD, n (%))**

Параметры	А, ГеСГ (n=21)	В, ГеСГ (n=16)
Средний возраст, лет	50.6±8.9	50.5±7.7
Пол (муж / жен)	9/12 (42.9%/57.1%)	8/8 (50.0%/50.0%)
АГ, n (%)	20 (95.2%)	14 (87.5%)
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (47.6%)	9 (56.3%)
Диабет	9 (42.9%)	8 (50.0%/50.0%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (9.5%)	2 (12.5%)
Аорто-коронарное шунтирование	2 (9.5%)	2 (12.5%)
Чрескожное коронарное вмешательство	6 (28.6%)	3 (18.8%)

После 3 месяцев лечения в обеих подгруппах достоверно снизился уровень общего ХС и ХС ЛПНП (табл. 8). В подгруппе В также достоверно снизился

уровень ТГ и ХС ЛПОНП, тогда как в подгруппе А наблюдалась лишь тенденция к их снижению.

**Табл. 8**

**Динамика уровня липидов крови, вчСРБ и циркулирующего PCSK9 у пациентов ИБС с ГеСГ после 3 месяцев лечения розувастатином (подгруппа А) и комбинированной (В) терапии (M±SD, n (%))**

Параметры	А, ГеСГ (n=21)		В, ГеСГ (n=16)	
	Исход	3 месяца	Исход	3 месяца
Общий ХС, мг/дл	333.5±74.5	233.0±61.5**	350.4±132.5	220.0±41.8**
ТГ, мг/дл	260.3±135.4	186.5±103.4	270.8±86.1	152.1±33.5**
ХС ЛПВП, мг/дл	46.8±10.5	46.9±10.4	46.0±12.6	47.3±9.6
ХС ЛПОНП, мг/дл	52.9±27.0	37.6±18.9	53.9±27.3	30.9±6.8*
ХС ЛПНП, мг/дл	216.6±21.3	146.5±58.0***	217.5±22.8	118.9±27.0***
КА, отн.ед.	6.4±3.4	4.2±1.5**	7.4±3.6	4.1±0.8**
вчСРБ, мг/л	6.6±3.1	5.7±3.8	8.9±6.3	6.5±4.4
PCSK9, нг/мл	730.8±441.4	925.2±364.9**	769.2±285.0	754.3±247.0

Прим.: \* P<0,05, \*\* P<0,01, \*\*\* P<0,001 – достоверность различий относительно исходного уровня (в случае непараметрического распределения ТГ, ХС ЛПОНП, вчСРБ, PCSK9 – критерий Вилькоксона и Манна-Уитни );

^ - P<0,05, достоверность различий между подгруппами

При этом динамика уровня PCSK9 в изучаемых подгруппах носила разнонаправленный характер: в подгруппе А его концентрация возросла с 730.8±441.4 до 925.2±364.9 нг/мл относительно исходного уровня (P<0.01), тогда как в подгруппе В не изменилась по сравнению с исходным уровнем (769.2±285.0 и 754.3±247.0 нг/мл), соответственно до и после после 3 месяцев лечения.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. У больных с хронической ИБС и Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ), включённых в исследование, несмотря на более молодой возраст, инфаркт миокарда в анамнезе встречался в 1,8 раза чаще (P<0.05), инсульт - в 3 раза (P<0.05) и в 2 раза чаще – чрескожные коронарные вмешательства со стентированием (P<0.05).
2. Уровень пропротеин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа (PCSK-9) в крови у больных Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией значительно выше (P<0,05), чем у больных с несемейной гиперхолестеринемией, не принимающих статины, и в 2 раза (P<0,05) превышал уровень у здоровых лиц.
3. У больных Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией отмечалась положительная достоверная корреляционная связь концентрации PCSK9 с уровнем глюкозы и вчСРБ, а в группе больных ХИБС без ГеСГ с приёмом статинов.

4. У больных с хронической ИБС и Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией аллель G полиморфизма E670G гена PCSK9 встречался в 2 раза чаще (у 13, 11.4%), чем без GeCG (у 17, 6.0%) и в 3 раза (у 1, 3.0%), чем у здоровых лиц, хотя различия носили недостоверный характер. При этом G-носительство сопровождалось более высокой частотой инфаркта миокарда ( $P < 0.05$ ) и инсульта ( $P < 0.05$ ), аорто-коронарного шунтирования в анамнезе ( $P < 0.001$ ), а также ассоциировалось с более высокой частотой сахарного диабета по сравнению с AA-генотипом (82.0% против 19,6%,  $P < 0.001$ ).

5. ТКИМ сонных артерий у больных с хронической ИБС и Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией ассоциировалась не только с более высокой частотой инфаркта миокарда в анамнезе ( $P < 0.05$ ), но и с повышением концентрации PCSK-9 и носительством аллеля G E670G полиморфизма гена PCSK-9, что позволяет рассматривать их в качестве важных прогностических маркеров риска ССО.

6. Комбинированное применение розувастатина и фенофибрата у больных Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в отличие от монотерапии розувастатином, оказывало более выраженное влияние на липидный спектр (снижение триглицеридов) и не приводило к повышению уровня пропротеин субтилизин-кексиновой конвертазы 9 типа относительно исходного уровня. При выборе комбинированного лечения у больных с атерогенной дислипидемией необходимо контролировать возникновение ассоциированных с гиполипидемической терапией мышечных симптомов, которые наблюдались примерно у 25% обследованных

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ON AWARD  
OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**  

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF CARDIOLOGY**

**ALIEVA RANO BURKHANOVNA**

**CLINICO-BIOCHEMICAL AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL FEATURES  
OF FAMILY HYPERCHOLESTEREMIA IN PATIENTS WITH ISCHEMIC  
HEART DISEASE**

**14.00.06 – Cardiology**

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

**TASHKENT – 2019**

**The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2019.3.PhD/Tib720**

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council at [www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz) and “ZiyoNet” Information and Educational Portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific supervisor:**

**Shek Aleksandr Borisovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Official opponents:**

**Nurillaeva Nargiza Mukhtarkhanovna**  
Doctor of Medical Science, professor

**Abdullaev Khodzhiakbar Khatamovich**  
Doctor of Medical Science

**Leading organization:**

**Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education**

**I.M. Sechenov First Moscow State Medical University MH of Russia (Sechenov University)**

The defense of the dissertation will be held on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Address: Osiyo str. 4, 100052 Tashkent city. Tel./Fax: (+99871) 234-16-67, e-mail: [info@cardiocenter.uz](mailto:info@cardiocenter.uz)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (registered under No.\_\_\_\_\_) Address: Osiyo str. 4, Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent city. Tel./Fax: (+99871) 234-16-67.

The abstract of the dissertation was distributed on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019)

**R.D. Kurbanov**  
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Academician

**G.U. Mullabaeva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

**T.A. Abdullaev**  
Vice-chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation)

**The aim of the study** was to optimize the methods of early diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease, taking into account the level of proconvertin of convertase subtilisin-kexin type 9, genetic polymorphism E670G and structural and functional changes in the brachiocephalic arteries.

**The object of the study** was 201 patients with stable coronary artery disease (SCAD), of which 57 had heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), the comparison group consisted of 144 CCHD patients without HeFH.

### **Scientific novelty of the research**

Level of proprotein subtilisin-kexin convertase type 9 (PCSK-9) in the blood of patients with SCAD and heterozygous familial hypercholesterolemia in the Uzbek population was studied for the first time, and its significant increase in comparison with patients with non-familial hypercholesterolemia and healthy individuals was established.

Prevalence of allele G of polymorphism E670G of gene PCSK9 in the heterozygous familial hypercholesterolemia in the Uzbek population was studied for the first time, its relationship with an increase in the level of PCSK-9 in the blood, a high frequency of diabetes mellitus and cardiovascular complications (myocardial infarction, stroke) and the effect on elastic properties of brachiocephalic arteries was established.

For the first time, clinical study shows that at combination therapy with rosuvastatin and fenofibrate, the level of circulating PCSK9 after 3 months of treatment did not significantly increase compared to the group of patients receiving rosuvastatin monotherapy.

### **Implementation of research results.**

Based on the obtained results on study of the clinical, biochemical and genetic characteristics of HeFH in the Uzbek population:

Guideline on the topic “Ultrasound methods for early diagnosis of familial heterozygous hypercholesterolemia using the assessment of elastic properties of the carotid arteries” was approved and implemented (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8 H-Д/151 of 20.09.2019). Implementation of the data developed in the guidelines made it possible to improve the early diagnosis of HeFH based on the assessment of the elastic properties of blood vessels in the absence of expensive genetic methods.

The results of the study were introduced into the practice of the RSSPMC of Therapy and Medical rehabilitation MH RUz and the Karshi branch of the RSSPMC of Cardiology (Conclusion of the Ministry of Health RUz №8 H-Д/151 of 20.09.2019). Their use made it possible to improve the early diagnosis of HeFH and timely conduct correction of lipid disorders in patients to prevent cardiovascular complications.

**The structure and scope of the thesis.** The thesis consists of an introduction, 4 main chapters and references. Scope of thesis is 117 pp.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Shek A, Alieva R, Kurbanov R, Hoshimov S, Nizamov U, Abdullaeva G, Nagay A. Burden of familial heterozygous hypercholesterolemia in Uzbekistan: Time is muscle. *Atherosclerosis*. 2018 Oct; 277:524-529. (14.00.00 (23) Scientific journal *IF-4,255*)

2. Алиева Р.Б., Курбанов Р.Д., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Зияева А.В., Ходиметова Ш.А. Проблема семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии в Узбекистане: текущие задачи и решения. *Кардиология Узбекистана* 2018. №1. – С. 7–13 (*14.00.00. №10*).

3. Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Алиева Р.Б., Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Особенности гипополипидемического и плейотропного действия статинов у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология Узбекистана*, 2018. №1. – С. 63–68 (*14.00.00. №10*).

4. Алиева Р.Б., Бекметова Ф.М., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Ультразвуковая сосудистая механика для оценки артериальной жесткости. *Кардиология Узбекистана*, 2018. №1. – С. 120–129 (*14.00.00. №10*).

5. Алиева Р.Б., Курбанов Р.Д., Шек А.Б., Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.М., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Ахмедова Ш.С. Особенности распределения полиморфизма гена E670G у больных гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией. *Кардиология Узбекистана*, 2018. №3. – С. 10–15 (*14.00.00. №10*).

6. Алиева Р.Б. Оценка структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий у больных хронической Ишемической болезнью сердца и Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9. *Кардиология Узбекистана* 2018. №3. – С. 69–74 (*14.00.00. №10*).

7. Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Шек А.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С. Распределение 2043 C/A полиморфизма гена рецептора липопротеидов низкой плотности у больных семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. *Кардиология Узбекистана*, 2019. №1. – С. 69–74. (*14.00.00. №10*).

## **И бўлим (II часть; II part)**

1. Alieva R.B., Bekmetova F.M., Kurbanov R.D., Khashimov Sh.U., Shek A.B.. Indicator of artery hardness in patients with unstable coronary heart disease. EuroEcho Imaging 6-9 december 2017. Lissabon. Portugal. p-1547.
2. Алиева Р.Б. Структурно-функциональные особенности сердца и сосудов у больных ИБС с резистентной дислипидемией.// Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов 18-19 апреля 2018. Москва.-с.84
3. Алиева Р.Б., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Курбанов Р.Д. Показатели жесткости артерий у больных с резистентной дислипидемией// II Международный конгресс по эхокардиографии «ЭХО БЕЛЫХ НОЧЕЙ-2018» 4-6 октября 2018. Санкт-Петербург. Россия-С.73.
4. Alieva R.B., Shek A.B., Kurbanov R.D., Khashimov Sh.U. STRUCTURAL CHANGES BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN PATIENTS WITH CHD AND HFH TAKING INTO ACCOUNT THE LEVEL OF PCSK9 AND GENETIC POLYMORPHISM E670G OF THE PCSK9 GENE. 87 EAS Congress. The Netherlands. Maastricht.- 2019.-Abstracts\Atherosclerosis 287 (2019) e123-299. EAS19-0 086
5. Алиева Р.Б. «Структурно-функциональные особенности экстракраниальных артерий у пациентов с дислипидемиями»// VII Евразийского конгресса кардиологов.17-18 мая 2019.Ташкент. Узбекистан. Программа конгресса. С. 25
6. Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Шек А.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С. Генетические особенности структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий у больных Гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией// Тезисы VII Евразийского конгресса кардиологов Ташкент 2019.- С-152
7. Алиева Р.Б., Шек А.Б., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С. Оценка влияния 2043 С/А полиморфизма гена рецептора липопротеидов низкой плотности на показатели липидного обмена у больных семейной гиперхолестеринемией// Тезисы VII Евразийского конгресса кардиологов. Ташкент 2019. - С.152-153
8. Ультразвуковые методы ранней диагностики семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии с использованием оценки упруго-эластических свойств сонных артерий. Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Низамов У.И., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.Ташкент, Методические рекомендации. 2019 г. 24 стр.

Автореферат «Ўзбекистон кардиологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (.....2019 йил).

Босишга рухсат этилди: .2019 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 3,75. Адади: 100. Буюртма: .

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.

