

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИНОЯТОВА СИТОРА ОЙБЕКОВНА

СУРУНКАЛИ БОШ МИЯ ҚОН АЙЛАНИШИ ЕТИШМОВЧИЛИГИДА
ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13 - Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИНИНГ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктор наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Иноятова Ситора Ойбековна

Сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилигида эндотелиал
дисфункциянинг клиник-неврологик ва молекуляр-генетик

хусусиятлари 3

Иноятова Ситора Ойбековна

Клинико-неврологические и молекулярно-генетические
особенности маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии

хронической ишемии мозга 27

Inoyatova Sitora Oybekovna

Clinical-neurological and molecular-genetic features of endothelial
dysfunction markers in the development of chronic brain

ischemia..... 50

Эълон қилинган ишлар руйхати

Список опубликованных работ

List of published works 57

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИНОЯТОВА СИТОРА ОЙБЕКОВНА

СУРУНКАЛИ БОШ МИЯ ҚОН АЙЛАНИШ ЕТИШМОВЧИЛИГИДА
ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯНИНГ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ВА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

14.00.13 - Неврология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИНИНГ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.DSc/Tib1045 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashmeduni.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Маджидова Ёқутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мирджураев Элбек Миршавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Якубова Мархамат Миракрамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мамедбейли Айтен Камал кизи
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Озарбайжон Республикаси)

Етакчи ташкилот:

С.Д. Асфандияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-28), e-mail: info@tashmeduni.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ -рақами билан руйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс (+99871) 214-82-90).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Р.Ж. Матмуродов

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

Р.Б. Азизова

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

Д.К. Хайдарова

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертациясига аннотация)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра¹, бош мия қон айланишининг ўткир бузилишлари юқори ўлим кўрсаткичи ва аҳоли турмуш сифатининг пасайиши билан кечадиган глобал эпидемия сифатида муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. Инсулт дунёда ўлим сабаблари орасида иккинчи ўринда, ногиронлик сабаблари орасида эса учинчи ўринда туради. Бутун жаҳонда инсултни даволаш ва реабилитация қилиш учун жаҳон харажатлари йилига 721 миллиард АҚШ доллардан кўпини (ёки жаҳон ялпи ички маҳсулотининг 0,66%) ташкил этади. 1990 йилдан 2019 йилгача инсулт билан касалланишнинг абсолют сони 70,0%, инсултнинг тарқалиши 102,0% ва ундан ўлимлар сони 43,0% ошди, бунда инсулт глобал юқининг асосий қисми (ўлимларнинг 86,0% ва ногиронликнинг 89,0%) паст ва ўрта даромадли мамлакатларга тўғри келади.

Жаҳонда юрак-қон томир касалликлари, жумладан инсулт патогенезида эндотелиал дисфункциянинг ўрнини ўрганишга тобора катта аҳамият қаратилмоқда. Эндотелийнинг активлашиши ва функционал бузилиши атеросклероз, турли юрак-қон томир касалликлари ҳамда кардиоренал синдром ривожланишида етакчи патогенетик омиллардан бири ҳисобланади. Шу боис эндотелиал дисфункцияни акс эттирувчи юқори специфик ва сезгир биомаркерларни аниқлаш муҳим клиник аҳамиятга эга. Мазкур биомаркерлар қаторига эндотелиал адгезия молекулалари, цитокинлар, С-реактив оқсил (CRO), CD62E (E-селектин), эндотелиал микрозаррачалар, паст зичликдаги оксидланган липопротеинлар, асимметрик диметиларгинин ҳамда эндокан киради. Шунингдек, эндотелиал дисфункциянинг янги молекуляр-генетик биомаркерлари сифатида SOD2 гени Ala16Val, NOS3 гени T(786)C ва EDN1 гени Lys197Asn полиморфизмлари, шунингдек гомоцистеин даражасининг ошиши ҳақида илмий маълумотлар мавжуд.

Мамлакатимизда тиббий ёрдам тизимини такомиллаштириш, уни жаҳон стандартларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш ҳамда самарали даволашга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиқиб, сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигида клиник-неврологик ҳамда молекуляр-генетик хусусиятларини чуқур ўрганиш, ушбу ҳолатнинг эрта ташхисланиши ва самарали даволаш тактикасини такомиллаштиришга қаратилган замонавий илмий тадқиқотларни ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

¹ Feigin, V.L., et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology, 2021;20(10):795–820.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2021 йил 5 майдаги ПФ-6221-сон «Тиббиёт ходимлари потенциални ошириш учун зарурий шароитларни яратиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохатларни босқичли давом эттириш тўғрисида», 2003 йил 26 февralидаги ПФ-3214-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини келгусида ислох қилиш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 28 июлидаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасидаги ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимларини келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни келгусида ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

Ўтказилган илмий тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, сурункали бош миёда қон айланиши етишмовчилигининг патогенези, ташхислаш ва даволаш масалалари бўйича турли йўналишларда мажмуавий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Қатор хорижий муаллифлар (АҚШ, Европа Иттифоқи, Япония) фикрига кўра, эндотелиал дисфункция СБҚАЕ ривожланишида асосий патогенетик механизм ҳисобланади.

Lüscher ва ҳаммуаллифларига кўра (Circulation, 2021), эндотелий функциясининг бузилиши eNOSга боғлиқ йўл орқали азот оксиди (NO) ишлаб чиқарилишининг пасайишига олиб келиб, вазоконстрикция ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларини кучайтиради. Gorelick ва ҳаммуаллифлар (Stroke, 2020) эндотелиал фаоллашув нейрояллиғланиш жараёнларини рағбатлантириб, адгезив молекулалар (VCAM-1, ICAM-1) ҳамда яллиғланиш цитокинлари (IL-6, TNF-α) даражасининг ошиши билан намоён бўлишини таъкидлайдилар. Farkas ва Luiten (Progress in Neurobiology, 2019) эса гемостазнинг тромбоцитар бўғини фаоллашуви, хусусан P-селектин ва фон Виллебранд омилининг кўпайиши микроциркулятор бузилишларни чуқурлаштиришини кўрсатган.

Poggesi ва ҳаммуаллифлар (Neurology, 2021) эндотелин-1 ва гомоцистеин даражаларининг ошиши когнитив танқислик оғирлиги (MMSE)

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.yale.edu, www.ed.ac.uk, www.cbs.mpg.de, www.pku.edu.cn, www5.usp.br, www.mcmaster.ca, www.ub.edu, www.auckland.ac.nz, www.uct.ac.za, www.tau.ac.il, www.ntu.edu.tw, www.kcl.ac.uk, www.helsinki.fi, www.du.ac.in

билан ишончли корреляция қилишини қайд этган. Gorelick ва ҳаммуаллифлар (Lancet Neurology, 2020) фон Виллебранд омилининг юқори кўрсаткичлари мувозанат ва пиёда юриш бузилишлари билан ассоциацияланишини кўрсатган. Elkind ва ҳаммуаллифлар (JAMA Neurology, 2022) маълумотларига кўра, sICAM-1 ва sVCAM-1 комбинацияси СБҚАЕли беморларда ишемик инсульт хавфини олдиндан башорат қилиш имконини беради.

Халқаро тадқиқот натижаларига кўра олимлар эндотелиал дисфункцияни баҳолашда замонавий усуллардан фойдаланишни тавсия этадилар. Van Guilder ва ҳаммуаллифлар (Microvascular Research, 2021) эндотелиал микрозаррачалар, асимметрик диметиларгинин (ADMA) ва ангиотензин-II ни аҳамиятли маркерлар сифатида кўрсатадилар. Thijssen ва ҳаммуаллифлар (Journal of the American College of Cardiology, 2019) елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатациясини (FMD) клиник амалиётда қўллашни асослаган. Wardlaw ва ҳаммуаллифлар (Lancet Neurology, 2020) эса МРТда аниқланадиган лейкоариоз ҳамда КТ/МР-перфузия кўрсаткичларини эндотелиал дисфункция билан боғлиқ муҳим нейровизуал маркерлар сифатида таъкидлайдилар.

Шундай қилиб, ҳозирги вақтда сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилигида қўлланиладиган даволаш усуллари асосан симптоматик бўлиб, касалликнинг турли клиник шакллари учун энг самарали усуллар етарлича аниқланмаган. Эндотелиал дисфункция ва нейроваскуляр бузилишларни ҳисобга олган ҳолда диагностик ва даволаш мезонларни ишлаб чиқиш замонавий неврологиянинг долзарб вазифаси бўлиб қолмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда эндотелиал дисфункцияни ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар жадал суръатларда ривожланиб, у атеросклероз, артериал гипертензия ва ишемик инсульт ривожланишининг асосий патогенетик бўғини сифатида қаралмоқда. Хорижий адабиётларда эндотелийнинг томир тонуси, гемостаз, яллиғланиш ва ангиогенезни тартибга солувчи марказий орган сифатидаги роли атрофлича ёритилган (Lüscher T.F., Barton M., Nat. Rev. Cardiol., 2021). Бироқ, замонавий тадқиқотларда эндотелий фаоллашуви ва эндотелиал дисфункция тушунчалари ўртасида муайян терминологик ноаниқлик сақланиб қолмоқда, бу эса патофизиологик жараёнларни тўғри талқин қилишда қийинчиликлар туғдиради (Blann A.D., 2020).

Deanfield ва ҳаммуаллифлар томонидан таклиф этилган концепцияга кўра (2007), эндотелий фаоллашуви - бу қон томир деворининг шикастланишга нисбатан физиологик, вақтингина давом этувчи жавоби бўлиб, у адгезия молекулалари (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) ва яллиғланиш медиаторлари экспрессиясининг ошиши билан намоён бўлади. Эндотелиал дисфункция эса эндотелийнинг регулятор функцияларининг барқарор бузилиши билан тавсифланиб, вазодилатация, антикоагулянт ва антипролифератив хусусиятларнинг сусайиши билан кечади.

Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эндотелиал дисфункциянинг асосий молекуляр белгилари қаторига азот оксиди (NO) биокириш имкониятининг камайиши ва эндотелин-1 (ET-1) синтезининг ортиши киради, бу эса томир деворида вазоконстрикция ва яллиғланиш реакцияларининг кучайишига олиб келади (Lüscher et al., 2021). Шу нуқтаи назардан, эндотелий фаоллашуви маркерлари яллиғланишнинг ўткир фазасини акс эттирса, дисфункция маркерлари узоқ муддатли томир хавфини белгилайди. Айни пайтда, мавжуд эндотелиал биомаркерларнинг ҳеч бири якка ҳолда етарли даражада сезгир ва специфик эмаслиги қайд этилмоқда (Zhang Y. et al., 2022). Бу эса эндотелий фаоллашуви ва дисфункциясини баҳолашда патофизиологик жиҳатдан бир-бирини тўлдирувчи молекулаларни қамраб олган кўп параметрли диагностик ёндашувларни ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

Мамлакатимизда сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигининг клиник ва гемодинамик жиҳатлари бўйича қатор илмий ишлар олиб борилган бўлса-да (Рахимбаева Г.С., 2020; Хайдарова Д.К., Маджидова Ё.Н., Ходжаева Д.Т., 2015; Ходжаева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдарова Н.К., Самадов А.У., 2021, Абдурахманова К.Б., 2024, Шермухамедова Ф.К. 2025), эндотелиал дисфункцияни комплекс тарзда баҳолашга қаратилган тадқиқотлар етарли эмас.

Шу боис, СБМҚАЕда эндотелиал дисфункциянинг клиник-неврологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини аниқлаш, унинг диагностика ва прогноз аҳамиятини баҳолаш ҳамда индивидуаллаштирилган патогенетик терапия асосларини ишлаб чиқиш замонавий неврологиянинг долзарб илмий-амалий вазифаларидан бири ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011900252-сон “Неврологик касалликлари бўлган беморларни ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилиш усуллариини такомиллаштириш (2021-2024 йй.)” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигида эндотелиал дисфункциянинг биокимёвий ва молекуляр-генетик механизмларини, қон зардобиди эндотелиал дисфункция маркерлари миқдорини ҳамда SOD2, NOS3 ва EDN1 ген полиморфизмларининг клиник аҳамиятини аниқлаш ва даволаш мезонларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-неврологик ҳамда когнитив дисфункцияларнинг шаклланиш механизмларини аниқлаш;

эндотелиал дисфункциянинг ривожланишида анъанавий хавф омиллари (артериал гипертензия, қандли диабет, чекиш ва семизликнинг) клиник ва патогенетик аҳамиятини баҳолаш;

эндотелиал дисфункция ва яллиғланиш маркерларининг (гомоцистеин, С-реактив оқсил) қон зардобдаги кўрсаткичлари ва касалликнинг оғирлик даражаси билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T786C) ва EDN1 (Lys197Asn) генлари полиморфизмларининг ҳамда уларнинг ўзаро комбинацияларининг сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигининг оғир кечиши ва прогрессиясидаги ролини ўрганиш;

эндотелиал дисфункцияни миқдорий баҳолаш ва касалликнинг оғир кечиш хавфини башорат қилиш учун эндотелиал заифликнинг интеграл индекси (IEU) ҳамда салбий генотиплар кумулятив индексини (индекс К) ишлаб чиқиш;

сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигида клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик кўрсаткичларга асосланган давони оптималлаштириш ва иккиламчи профилактикага қаратилган мезон ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида турли оғирлик даражадаги бош мия қон томир касалликларидан азият чекувчи 45 ёшдан 90 ёшгача бўлган 280 нафар бемор ҳамда 20 нафар соғлом назорат гуруҳи олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида неврологик статусни комплекс баҳолаш, нейровизуализацион текширувлар ва эндотелиал дисфункция маркерлари (гомоцистеин, С-реактив оқсил) ҳамда SOD2 генидаги Ala16Val, NOS3 генидаги T(786)C ва EDN1 генидаги Lys197Asn генлар полиморфизмларининг натижалари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда ретроспектив ва проспектив таҳлил, клиник-неврологик текширувлар, шкалалар (MMSE, Ривермид, NIHSS, Бартел), сўровномалар ва инструментал текширув усулларидан фойдаланилган. Қон зардобда эндотелиал дисфункция маркерларидан гомоцистеин, С-реактив оқсил ва SOD2 генидаги Ala16Val, NOS3 генидаги T(786)C ва EDN1 генидаги Lys197Asn генлар полиморфизмлари текшируви учун олинган веноз қони ва қон зардоби ташкил этди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

анъанавий хавф омиллари (артериал гипертензия, 2-тур қандли диабет, чекиш, семизлик, атеросклероз) билан генетик мойиллик ўртасидаги патогенетик боғлиқликлар ва уларнинг биргаликда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланиши ҳамда оғир кечишини кучайтирувчи таъсири мавжуд экани исботланган;

SOD2 (Ala16Val), EDN1 (Lys197Asn) ва NOS3 (T786C) генларининг полиморфизмлари яллиғланиш маркерлари (СРБ), гипергомоцистеинемия кўрсаткичлари ва бош мия қон-томир касалликлари клиник оғирлиги билан узвий боғлиқ бўлиб, айниқса SOD2 Val/Val генотипининг касалликнинг оғир ва нохуш кечиши билан энг кучли ассоциацияси аниқланган;

SOD2, EDN1 ва NOS3 генларининг салбий генотиплари бир вақтда учраган ҳолларда полиген мойилликнинг кумулятив шаклланиши ва унинг яллиғланиш-эндотелиал бузилишларни кучайтирувчи омил сифатида намоён бўлиши СРБ ва гомоцистеин даражаларининг ошиши, NIHSS кўрсаткичининг ўсиши ҳамда беморларнинг функционал фаоллигининг пасайиши билан ишончли боғлиқлиги аниқланган;

интеграл эндотелиал заифлик индекси ошиши эндотелиал дисфункция даражасининг прогрессиясини акс эттириб, ушбу кўрсаткич бош мия қон-томир касалликларида салбий оқибатлар ривожланиш хавфини миқдорий баҳолаш ва эрта башорат қилиш имконини берувчи ишончли прогностик мезон эканлигини аниқланган;

генетик полиморфизмлар (SOD2, NOS3, EDN1) ва биокимёвий маркерлар (гомоцистеин, СРБ) ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар асосида антиоксидантлар, эндотелий-протектив препаратлар ва гипергомоцистеинемияни бартараф этувчи терапевтик воситаларни индивидуал танлашга қаратилган дифференциал даволаш мезони ишлаб чиқилган.

Тадқиқотларнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-неврологик ҳолат ва когнитив функциялар бузилишларини эрта аниқлаш мақсадида NIHSS, Ривермид, Бартел, шунингдек когнитив статусни баҳоловчи MMSE шкалалари неврологик ва когнитив дефицитнинг эрта босқичда аниқлашда ишончли скрининг воситаси сифатида амалиётга жорий этиш таклиф қилинган;

сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигининг оғир кечишини прогноз қилиш мақсадида клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик кўрсаткичлар (SOD2 Ala16Val, NOS3 T(786)C, EDN1 Lys197Asn) уйғунлигига асосланган комплекс прогностик мезон таклиф қилинган;

эндотелиал дисфункцияни миқдорий баҳолаш ва касаллик прогрессияси хавфини аниқлаш учун эндотелиал заифликнинг интеграл индекси (IEU) ҳамда салбий генотиплар кумулятив индекси (К индекси) ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, илғор молекуляр-генетик таҳлиллардан фойдаланилганлиги тасдиқланади, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шунда намоён бўладики, сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигида эндотелиал дисфункциянинг биокимёвий ва молекуляр-генетик механизмлари етакчи патогенетик омил сифатида илмий жиҳатдан асосланиб, қон зардобиде эндотелиал дисфункция ва

яллиғланиш маркерлари (гомоцистеин, С-реактив оксил) ҳамда SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T(786)C) ва EDN1 (Lys197Asn) ген полиморфизмларининг касаллик клиник кечиши ва оғирлик даражаси билан узвий боғлиқлиги касаллик прогрессиясини прогнозлаш ва дифференциал даво усулларини ишлаб чиқиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шунда намоён бўладики, сурункали бош мия қон айланиш етишмовчилигида клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик кўрсаткичларни комплекс баҳолаш орқали юқори хавф гуруҳларини шакллантириш, касаллик кечиши ва унинг асоратларини олдиндан прогноз қилиш ҳамда даволаш тактикаларини танлашга имкон бериши натижасида беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларининг ошиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Олинган илмий натижаларга асосан - бош БМҚТКга чалинган беморларга таклиф этилган даволаш ва ташхислаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: анъанавий хавф омиллари (артериал гипертензия, II тур қандли диабет, чекиш, семизлик, атеросклероз) ва генетик мойилликлар ўртасидаги патогенетик боғлиқлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22-майдаги №01-р/116-т сон буйруғи билан тасдиқланган, «Инсульт патогенезидаги эндотелиал дисфункция» мавзусидаги услубий тавсиянома таркибига киритилган. Илмий натижалар Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик касалхонаси (2025 йил 4-апрелдаги №01-61 сон буйруғи) ва Тошкент шаҳар тез тиббий ёрдам клиник касалхонаси (2025 йил 17-апрелдаги №35 сон буйруғи) клиник амалиётига жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* БМҚТК учун қиёсий-ташхисий мезонларни ишлаб чиқиши даволашда қўлланиладиган ёндошувларни индивидуаллаштиришга имкон беради, бу эса эрта коррекциялаш, самарали ижтимоий реабилитацияга имкон бериши. *Иқтисодий самарадорлиги:* БМҚТКни ўз вақтида ташхислаш ва мос ҳолда олиб борилган терапевтик аралашув асоратларни ривожланишини олдини олишга имкон беради ва ҳар бир беморга нисбатан 2000000 бюджет харажатларини тежашни таъминлайди. Бу воситалар амбулатория шароитида даволаш ва реабилитация чора-тадбирларига йўналтирилиш имконини бериши. *Хулоса:* БМҚТКли беморларни ташхислаш ва даволаш амалиётига мазкур илмий янгиликларни жорий этилиши тиббий ёрдамнинг самарали моделини яратиш имконини бериши.

иккинчи илмий янгилик: SOD2 (Ala16Val), EDN1 (Lys197Asn) ва NOS3 (T786C) генларининг полиморфизмлари билан яллиғланиш маркерлари (СРБ), гипергомоцистеинемия ва бош мия қон-томир касалликлари клиник оғирлиги ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланди. SOD2 Val/Val генотиби касалликнинг ноҳуш ва оғир кечиши билан боғлиқлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22-

майдаги №01-р/116-т сон буйруғи билан тасдиқланган, «Инсульт патогенезидаги эндотелиал дисфункция» мавзусидаги услубий тавсиянома таркибига киритилган. Илмий натижалар Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик касалхонаси (2025 йил 4-апрелдаги №01-61 сон буйруғи) ва Тошкент шаҳар тез тиббий ёрдам клиник касалхонаси (2025 йил 17-апрелдаги №35 сон буйруғи) клиник амалиётига жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* БМҚТКли беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини мажмуавий яхшилаш: шахсийлаштирилган даволашдан то соғлиқни сақлаш учун бўладиган харажатларни оптималлаштириш, ногиронликни пасайтириш ҳамда аҳолининг ҳаёт сифатини оширди. *Иқтисодий самарадорлиги:* соғлиқни сақлаш харажатларини тизимли пасайтириш бюджет харажатлари самарадорлигини ошириш ва меҳнатга яроқсизликдан юзага келадиган молиявий йўқотишларни пасайтириш билан намоён бўлди. *Хулоса:* ушбу илмий янгиликни амалиётга жорий этилиши, симптоматик даволашдан асосий патогенетик механизмларгача бўлган таъсирга эга бўлган БМҚТКни бошқариш тамойилини ўзгартирди.

учинчи илмий янгилик: SOD2, EDN1 ва NOS3 генларининг салбий генотипларининг биргаликда учраши полиген мойилликни шакллантиришда кумулятив роль ўйнаши бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22-майдаги №01-р/116-т сон буйруғи билан тасдиқланган, «Инсульт патогенезидаги эндотелиал дисфункция» мавзусидаги услубий тавсиянома таркибига киритилган. Илмий натижалар Тошкент шаҳар тез тиббий ёрдам клиник касалхонаси (2025 йил 17-апрелдаги №35 сон буйруғи) клиник амалиётига жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* қон томир касалликларини (БМҚТК) кучайишини универсал механизмлари сифатида яллиғланиш (CPO) ва эндотелиал дисфункция/гипергомоцистеинемия аҳамиятини тасдиқланиши, инсултни эрта профилактикасини, ўлим ва ногиронликни пасайишини, ёрдамнинг ҳаммабоплигини оширишни, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* кучаювчи БМҚТКни олдини олиш ва эрта ташхислаш узоқ вақт давом этувчи реабилитация ва қимматбаҳо бўлган шошилич аралашувларга (тромболизис, стент қўйиш) бўлган талабни камайтиради, бу эса ҳар бир беморга стационарда даволаниш учун сарфланадиган 1000000-1500000 сўм миқдордаги харажатларни қисқартиришга имкон берди. *Хулоса:* БМҚТКнинг кучайишида яллиғланишнинг (CPO) ва эндотелиал дисфункция/гипергомоцистеинемиянинг универсал ролини тасдиғи инсултни симптоматик даволашдан патогенетик профилактикага ўтишида асосий қадамни ташкил этди.

тўртинчи илмий янгилик: генетик, биокимёвий ва клиник кўрсаткичларни бирлаштирувчи интеграл эндотелиал заифлик индекси (IEU) таклиф этилди, у эндотелиал дисфункция даражасини миқдорий баҳолаш ва бош мия қон-томир касалликларида салбий оқибатлар хавфини башорат қилиши бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22-майдаги №01-р/117-т сон билан тасдиқланган

«Инсультнинг янги ирсий омиллари» мавзусидаги услубий тавсиянома таркибига киритилди. Таклиф этилган ташхисий ёндошувлар Тошкент вилояти соматик касалхонаси (2025 йил 4-апрелдаги №01-61 сон буйруғи) ва Тошкент шаҳар тез тиббий ёрдам клиник касалхонаси (2025 йил 17-апрелдаги №35 сон буйруғи) клиник амалиётига жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* БМҚТКнинг ривожланишини юқори хавфига ($OR=3.3$) эга бўлган, SOD2 (генотип Val/Val) генининг Ala16Val полиморфизми билан аниқланган ассоциацияси инсультни олдини олиниши, ирсий патология юқини пасайиши, ҳаёт сифатини яхшиланишини кўзда тутди. *Иқтисодий самарадорлиги:* генетик тестлаш (қиймати 300000 минг сўм) юқори хавфдаги гуруҳлар учун ўзини оқлади, чунки у инсультни олдини олади (битта ҳолатни даволаш учун сарфланадиган харажат - 5000000-20000000 сўмгача). Ҳисоб-китобларга кўра, олдини олувчи даволаш усуллари қабул қилган, ҳар бир аниқланган патологик генотип ташувчиси, соғлиқни сақлаш тизимида 2000000 сўмни тежаж имконини берди. *Хулоса:* SOD2 генининг Ala16Val полиморфизми (Val/Val генотиби) билан БМҚТК юқори хавфи ($OR=3,3$) ўртасидаги боғлиқлик аниқланиб, миқдорий баҳоланди.

бешинчи илмий янгилик: генетик полиморфизмлар (SOD2, NOS3, EDN1) ва биокимёвий маркерларни (гомоцистеин, СРБ) интеграция қилган ҳолда, антиоксидантлар, эндотелий-протектив препаратлар ва гипергомоцистеинемияни коррекция қилувчи воситаларни мақсадли танлаш бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2025 йил 22-майдаги №01-р/116-т сон буйруғи билан тасдиқланган, «Инсультнинг янги ирсий омиллари» мавзусидаги услубий тавсиянома таркибига киритилган. Ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритми Тошкент шаҳар тез тиббий ёрдам клиник касалхонаси (2025 йил 17-апрелдаги №35 сон буйруғи) ва Тошкент вилояти соматик касалхонасининг (2025 йил 4-апрелдаги №01-61 сон буйруғи) клиник амалиётига жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* SOD2, EDN1 ва eNOS генларининг хавфли генотипларини аниқлаш БМҚТКнинг эрта ривожланиш хавфини башорат қилишга имкон беради ва бу индивидуаллаштирилган инсульт профилактикасини амалга ошириш, ирсий касалликлар юқини камайтириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди. *Иқтисодий самарадорлиги:* патологик генотип ташувчиси бўлган ва профилактик даволашдан ўтган ҳар бир бемор соғлиқни сақлаш тизими бюджети учун 2000000-3000000 сўм иқтисодий тежамни таъминлади. *Хулоса:* SOD2, EDN1 ва eNOS генларининг хавфли генотипларининг кумулятив таъсирини ўрганиш БМҚТК ривожланиш хавфини баҳолашда индивидуаллаштирилган тиббиёт соҳасидаги муҳим илмий ютуқ ҳисобланади. Ушбу янгиликни клиник амалиётга жорий этиш БМҚТК хавфини генетик даражада баҳолаш имконини беради ва бу мақсадли профилактика чораларини амалга оширишга хизмат қилди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 197 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши, мақсад ва вазифалари асосланган, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг структураси ёритилган.

Диссертациянинг «**Бош миё қон томир касалликлари, эндотелиал дисфункция ва инсултни ривожланишида хавф омиллар мажмуасининг роли (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлил қилинди, эндотелиал дисфункцияни цереброваскуляр патология ривожланишининг этиопатогенези, БМҚТКнинг ривожланишидаги молекуляр-генетик маркерлар, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари янги қарашларга оид материаллар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилган материаллар ва қўлланилган тадқиқот усуллари тақдим этилган. 45 ёшдан 90 ёшгача бўлган БМҚТК билан оғриган 280 нафар бемор текширилди. Улар орасида эркаклар 95 нафарни, аёллар эса 185 нафарни ташкил этди. Ўртача ёш $65,3 \pm 0,5$ бўлиб, у аёлларда $66,7 \pm 0,67$, эркакларда $66,9 \pm 0,89$. Беморлар беш гуруҳга ажратилди, Эндотелиал дисфункциянинг намоён бўлиши ёшга мос келган ҳолда ва назорат гуруҳига (НГ) бўлинди (қуйида келтирилган). Беморларни текшириш доирасида клиник-неврологик баҳолашда стандарт объектив кўрикни ўз ичига олган. Инсултнинг оғирлиги, ўчоқли неврологик танқисликнинг намоён бўлиши ва неврологик статус динамикаси, Миллий саломатлик институтининг (NIHSS) инсултнинг балли шкаласи ёрдамида баҳоланди. Ҳаракат бузилишларини баҳолаш учун Ривермид шкаласи бўйича мобиллик индекси ва Бартелнинг ҳар кунлик ҳаракат фаоллик индекси, когнитив

функцияларни баҳолаш учун эса MMSE (Mini-Mental State Examination) шкаласи ишлатилди, улар даволашдан олдин ва даволашдан кейин ўтказилди. Қўшимча равишда бош миянинг магнит-резонанс томографияси (МРТ) ва брахиоцефал қон томирларнинг ультратовуш доплерографияси (УТДГ) текширувлари ўтказилди.

Эндотелиал дисфункция (ЭД)нинг роли ва унга молекуляр-генетик таъсирининг аҳамиятини комплекс ўрганиш мақсадида инсулт ривожланишида С-реактив оксил (СРБ), гомоцистеин (ГГЦ) ҳамда асосий генетик полиморфизмлар (Ala16Val SOD2, Lys197Asn EDN1, T786C eNOS) таҳлил қилинди. Барча беморлар клиник жиҳатларига қараб уч гуруҳга ажратилди: 1)инсултдан олдинги БМҚТКли 51 нафар беморлар; 2)инсулт ўтказган 37 нафар беморлар, 3) Ўзбекистон Республикасида истиқомат қилувчи, БМҚТКга оилавий мойиликка, зарарли одатларга ва касаллик белгиларига эга бўлмаган 85 нафар беморлардан ташкил топган НГ вакиллари. Беморларда биокимёвий ва иммунофермент усул ёрдамида СРБ ва гомоцистеин даражасини аниқладик. Периферик қондан ДНКни ажратиб олиш “АмплиПрайм РИБО-преп” (“AmpliSens”, Россия) тўплами асосида, ишлаб чиқарувчи кўрсатмаларига мувофиқ амалга оширилди. Геном ДНК концентрацияси NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, АҚШ) асбоби ёрдамида А260/280 нм тўлқин узунлигида ўлчанди.

SOD2 (НПО Синтол, Москва) генининг Ala16Val, NOS3 генининг T(786)C ва EDN1 генининг Lys197Asn полиморфизмлари RotorGeneQ (QUAGEN Германия)да ишлаб чиқилган термоциклерлардан фойдаланиш орқали RT-PCR усули ёрдамида генотипланди.

Барча гуруҳларда (ССВ стандартларига мувофиқ) асосий даволаш қўлланилди: гипотензив, қон томирларни кенгайтирувчи, гиполипидемик, метаболик, антиагрегант, антикоагулянт, мия шишига қарши препаратлар, шунингдек даволаш самарадорлиги лаборатор маълумотлар ва шкалалар асосида баҳоланди.

Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft Inc., АҚШ, 2012) амалий дастур пакетидан фойдаланиш билан ўтказилди. Стандарт тиббий статистик таҳлил: Ўртача арифметик (М), стандарт хатолик (m), Стъудентнинг t мезони.

Диссертациянинг «**Бош мия қон-томир касалликлари билан оғриган беморларнинг умумий тавсифи**» деб номланган учинчи бобида БМҚТК мавжуд беморларнинг клиник белгилари, неврологик статус ҳолати, оғирлик даражалари таҳлил қилинди.

Барча беморлар БМҚТКнинг намоён бўлиш даражасига қараб 5 гуруҳга ажратилди: ДЭнинг 1-даражасидаги 1-гуруҳ беморлар 52 нафар, ДЭнинг 2-даражаси+ГК 57 нафар 2-гуруҳ беморлари, ДЭнинг 2-даражаси+АСли 86 нафар 3-гуруҳ беморлари, 38 нафар инсулт билан оғриган беморлар 4-гуруҳни ташкил этди, ДЭнинг 2-даражаси+ҚДли 47 нафари 5-гуруҳ беморларни ташкил этди (1-жадвал).

Тадқиқот гуруҳидаги беморларнинг ўртача ёши (йиллар)

Гуруҳ	Ўртача ёши	Эркаклар (n)	Аёллар (n)
ДЭ 1 даражаси (n=52)	59,7 ± 6,4	54,6 ± 5.9 (12)	61,1 ± 5,9 (40)
ДЭ 2 даражаси + ГБ (n=57)	63,1 ± 6	63,3 ± 6.7 (16)	62,5 ± 5,3 (42)
ДЭ 2 даражаси + АСЗ (n=86)	72,5 ± 5	72,4 ± 5.1 (25)	72,3 ± 4,9 (61)
Инсулт (n=38)	71,3±11,7	71,5 ± 11 (27)	70,4 ± 15,3 (11)
ДЭ 2 даражаси + СД (n=47)	66,1 ± 9	63,5 ± 7,6 (16)	67,2 ± 9,7 (31)

Биз гуруҳларимизда хавф омиллари таҳлилини қилдик. БМҚТК билан оғриган беморларнинг (97-100%) деярли кўпчилиги икки ва ундан ортиқ хавф омилларига (ХО) эга. Бу ҳолат БМҚТК мия қон-томир тизимининг кўп омилли шикастланиш синдроми эканини ишончли тарзда исботлайди.

Касалликнинг оғирлиги ва ХО кучайишини аниқ қонуният аниқланди: БМҚТКнинг кечиши қанчалик оғир бўлса, хавф омиллари шунчалик кўп янада яққол намоён бўлади. Эрта босқичларда (ДЭнинг 1-даражаси) ўртача метаболик бузилишлар ва ҳаёт тарзи билан боғлиқ бўлган “эрта” хавф омиллари устунлик қилади. Гарчи бу омиллар кўпинча бирга келса ҳам, битта беморда уларнинг умумий миқдори кам бўлади (медиана 2-3). Янада кечиккан босқичларда (ДЭ нинг 2-босқичи, АСЗ, инсулт, ДЭ+СД) “кечки” янада оғир ва кўпинча органдаги махсус хавф омиллари устун бўлади. Уларни бирга келиши мутлоқ бўлиб қолади (100%), беморлар сони эса ортади. Бу кумулятив самара ва қон томирларини кучаювчи шикастланишини акс эттиради.

Шунингдек беморларнинг гуруҳига боғлиқ ҳолда патогенетик йўлларнинг махсуслиги аниқланди: иккинчи гуруҳда (ДЭ+ГБ) патогенетик йўл гипертрофия ва қон томирларини ремоделирланишига олиб келувчи артериал гипертензияни (АГ) ўз ичига олади, бу эса охир оқибат ишемияни ва лакуналарни шаклланишини юзага келтиради. АБнинг асосий нишони: юрак, буйраклар, гомоцистеин. 3-гуруҳда (ДЭ+АС) асосий йўл - стеноз ва эмболияга олиб келувчи БЦА атеросклерозини чакирувчи- дислипидемиядир. Асосий нишон: СД. 4-гуруҳда (инсулт) инсултнинг ривожланиши окклюзияга олиб келувчи сурункали субстрат (атеросклероз, АГ, СБ) ва ўтқир триггерни (АБни ортиши, тромбоз, эмболия) бирга келиши билан боғлиқ. Асосий нишонлар: айниқса атеросклеротик плакчаларни турғун бўлмаслиги, коагуляцияни бузилиши, АГ, ФПларни ўз ичига олган барча ХО. 5-гуруҳда (ДЭ+СД) патогенез микро- ва макроангиопатия томонидан ҳосил қилинадиган гипергликемия ва инсулинга чидамлилиқ билан боғлиқ бўлади, бу мияни диффуз ёки мультифокал шикастланишига олиб келади. Асосий нишонлар: глюкоза даражаси, АБ, буйраклар, нерв, тана вазни.

Шунингдек биз томондан махсус маркерларнинг критик роли аниқланди: ГГЦ (2-гуруҳ) АГ фонида ДЭнинг кучайиши, тромбоз ва

эндотелиал дисфункция билан яқин алоқада бўлган, мустақил бўлмаган хавф омили ҳисобланади. ЛП(а) (3-гурух) уйку артериялари атеросклерозида (АС) айниқса аҳамиятли рол ўйновчи, кучли атероген ва тромбоген омил бўлиб ҳисобланади. Атеросклеротик пиллакчалар (4-гурух) статинлар билан тажоввузкор даволашни ва эҳтимол жарроҳлик аралашувини талаб этадиган, инсультнинг билвосита предиктори бўлиб ҳисобланади. Диабетик нефропатия/полинейропатия (5-гурух) диабетик микроангиопатиянинг оғирлик маркери бўлиб ҳисобланади, у БМҚТКнинг хавфи ва оғирлиги билан жуда яқин корреляцияга эга бўлади.

Шундай қилиб, ХОни ўрганиш яхши клиник натижаларга эришишга ёрдам берувчи, БМҚТКни олдини олиш ва даволашни самарали стратегиясини ишлаб чиқишга асосий йўл бўлиб ҳисобланган, ХО нинг алохида роли ва махсус патогенетик йўллари тушуниб етиш, БМҚТКнинг мультиомилли тавсифи, мажмуавийлигини тавсифлайди.

Бош мия қон томир касаллиги бор беморларда неврологик симптомларнинг таҳлили.

ДЭнинг турли босқичларида (1-гурух) астеник, вегетатив бузилишлар ва зўриқиш бош оғриқлари устунлик қилган, ДЭнинг кучайиши эса (2-3 гурух) вестибуляр-мияча ва пирамидал бузилишлари билан бирга кузатилади. Оғир шакллар (4-гурух) ўчоқли симптоматика ва яққол намоён бўлган когнетив бузилишлар билан тавсифланади (2-жадвал).

2-жадвал

Барча беморлардаги неврологик симптоматика

Симптом/синдром	1-гурух	2- гурух	3- гурух	4- гурух	5-гурух	НГ
КБ	65%	80%	75%	100%	75%	0%
АС	75%	-	-	-	-	0%
ВБ	60%	-	-	70%	65%	0%
Бош оғриқлари	50% (ГБН)	75% (Г)	-	50%	-	0%
ВМ	-	65%	60%	60%	-	0%
ПЕ	0%	50%	40%	100%	40%	0%
Анамнезда ТИА	-	-	55%	-	-	0%
ЎС	0%	-	40%	100%	-	0%
Полинейропатия	-	-	-	-	90%	0%
АДС	-	-	-	-	70%	0%

Изоҳ: КБ - когнитив бузилишлар, АС - астеник синдром, ВБ – вегетатив бузилишлар, ЗБО – зўриқиш бош оғриғи, ВМ - вестибуляр-миячали, ПЕ – Пирамидали етишимовчилик, ЎС - ўчоқли симптоматика, АДС - астено-субдепрессив синдром.

Бундан ташқари, патологиянинг махсуслиги аниқланади: хафақон касаллиги (2-гурух) гипертензив бош оғриқлари вестибуляр-мияча бузилишлари билан бирга намоён бўлади; бош мия қон томирларининг атеросклерози (3-гурух) яширин ўчоқли симптоматика билан бирга ТИАнинг юқори хавфи билан намоён бўлади; қандли диабет эса (5-гурух) полинейропатия билан биргаликда астено-субдепрессив синдром кўринишида намоён бўлади.

Шунингдек, БМҚТК оғирлигининг асосий маркерлари аниқланди, айнан пирамидал етишмовчилик ва ўчоқли симптоматика органик шикастланишнинг кўрсаткичи ҳисобланади (2-4-группалар), когнитив бузилишлар эса универсал, бироқ босқичма-босқич кучайиб борувчи симптомлардир (65% дан 100% гача). ДЭ II даражасида, айниқса гипертония ёки бош мия қон-томир атеросклерози билан бирга кечганда, астеник синдром, вегетатив бузилишлар ва зўриқиш бош оғриғи эндиликда кузатилмайди. Бу белгилари касалликнинг илк босқичларига хос бўлиб, унинг эрта диагностик мезонлари сифатида баҳоланиши мумкин. Полинейропатия ва астено-депрессив синдром қандли диабет учун юқори даражада специфик ҳисобланади. Жадвалдаги маълумотлар БМҚТКнинг турли босқичлари ва клиник шакллари фарқлаш имконини беради. Вестибуляр-мияча бузилишлари, пирамидал етишмовчилик ва ўчоқли неврологик симптоматиканинг мавжудлиги фаол нейровизуал текширувлар (масалан, бош мия МРТси) ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, гуруҳларда ўтказилган неврологик симптомларнинг таҳлили ўтказилганда, БМҚТКнинг турли шакллари ва неврологик симптоматика ўртасидаги аниқ корреляция тўлақонли равишда намоён бўлди, бу беморларни юритиш тактикасини аниқлаш, ташхислаш ва қиёсий ташхислаш учун жуда муҳим аҳамиятга эга.

БМҚТКли беморларда гомоцистеин ва С-реактив оксигенининг (СРО) даражаси. Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи БМҚТК билан касалланган беморларда гомоцистеин ва С-реактив оксил (СРО) даражасини аниқлашга қаратилган бўлиб, бугунги кунда уларнинг патогенетик роли ва прогностик аҳамияти фаол муҳокама қилинмоқда ҳамда янги илмий маълумотлар билан тасдиқланмоқда (3-жадвал).

3-жадвал

БМҚТК беморлар гуруҳидаги гомоцистеин ва СРОнинг кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Гомоцистеин	СРО
1 -гуруҳ - ДЭ 1 дар, n=52	13,1±0,8	7,72±0,6
2 -гуруҳ - ДЭ 2 дар + ГБ, n=57	19,61±1,9	11,72±1,1
3 - гуруҳ ДЭ 2 дар + АСЗ, n=86	26,25±1,8	21,87±2,9
4 – гуруҳ-инсультдан кейинги ҳолат, n=38	43,52±2,6	24,73±3,4
5 -гуруҳ – ДЭ 1-2 ст + СБ, n=47	47,69±1,9	24,51±2,4
НГ, n=20	8,64±0,5	3,7±0,17

ГЦ ва СРО даражалари БМҚТК нинг илк босқичларидан оғир шакллари гача тизимли ортиб, ЎБМҚАБ ва ҚД гуруҳларида энг юқори қийматларга етди. Бу ҳолат уларнинг касаллик патогенезидаги иштирокини акс эттиради ва яллиғланиш ҳамда метаболик бузилишларнинг БМҚТК ривожланишидаги аҳамиятини тасдиқлайди. ГЦ СРБ ($r=0,523$; $p<0,001$) ва NIHSS ($r=0,515$; $p<0,001$) билан мусбат, MMSE ($r=-0,418$; $p<0,001$) ва Бартел ($r=-0,485$; $p<0,001$) билан салбий боғлиқликка эга. Ушбу маълумотлар унинг

яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиришда, когнитив функцияларни сусайтиришда ва функционал мустақилликнинг бузилишидаги иштироки тасдиқланди.

CPO ҳам салбий натижалар билан боғлиқ: NIHSS билан мусбат ($r=0,371$; $p=0,001$) ва Bartel билан манфий ($r=-0,419$; $p<0,001$) боғланиш тизимли яллиғланишнинг неврологик дефицит кучайиши ва реабилитация салоҳияти пасайишига қўшган ҳиссасини акс эттиради.

Когнитив бузилиш (MMSE) прогноз учун марказий омил ҳисобланади: NIHSS билан манфий ($r=-0,675$; $p<0,001$) ва Bartel билан мусбат ($r=0,715$; $p<0,001$) корреляциялар когнитив пасайиш функционал натижаларнинг бевосита ёмонлашувига олиб келишини кўрсатди.

NIHSS шкаласи тикланишнинг асосий предиктори ҳисобланади: Bartel билан кучли манфий боғланиш ($r=-0,825$; $p<0,001$) ҳар бир NIHSS балли функционал мустақилликни тахминан 0,8 баллга камайтирашини англатади.

Шундай қилиб, гомоцистеин (ГЦ) ва СРБ эндотелиал дисфункция (ЭД), оксидатив стресс ва яллиғланишнинг муҳим биомаркерлари бўлиб, уларнинг даражалари сурункали ишемик жараён (БМКҲК) оғирлиги ва зўрайишини акс эттиради. Ушбу биомаркерларни когнитив ва функционал кўрсаткичлар билан биргаликда баҳолаш беморларни хавф даражаси бўйича объектив стратификация қилиш ҳамда индивидуаллаштирилган даволаш ва реабилитация стратегияларини оптималлаштириш имконини берди.

Диссертациянинг «**Бош мия қон-томир касалликлари билан оғриган беморларни танлаб олишда инсульт ривожланиши билан SOD2 генининг Ala16Val, EDN1 генининг LYS197ASN ва NOS3 генининг T786C ген полиморфизмлари ассоциациясини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида БМКҲК билан касалланган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар ҳақида маълумотлар келтирилган.

SOD2 генидаги Ala16Val полиморфизмининг БМКҲК ривожланиши билан боғлиқлиги. Ala16Val полиморфизми таҳлили натижасида БМКҲК билан касалланган беморларда Val аллели (62,5% қарши 40,6%; $p=0,01$) ва Val/Val генотиби (43,2% қарши 18,8%; $p=0,01$) ишончли устунлиги аниқланди. Val аллели касаллик ривожланиш хавфини 2,4 марта оширади ($OR=2,4$; 95% CI 1,59-3,75), Val/Val генотиби эса хавфни 3,3 мартагача оширади ($OR=3,3$; 95% CI 1,67-6,42). Инсульт ва инсульт олди гуруҳларида ҳам Val/Val генотиби частотаси назорат гуруҳидан юқори ($p=0,03$ ва $p=0,01$). Энг юқори хавф инсульт олди шаклларида кузатилган ($OR=3,8$; 95% CI 1,81-8,14). Прогностик самарадорлик кўрсаткичлари ($S\approx 0,59$; $SP\approx 0,63$; $AUC=0,60-0,64$) диагностика аниқлигининг ўрта даражада эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, SOD2 генидаги Ala16Val полиморфизми билан инсульт ривожланиши ўртасида сезиларли боғлиқлик аниқланди. Ривожланиш хавфи нисбати коэффициентига кўра, Val/Val генотиби мавжуд бўлган ҳолларда БМКҲК ривожланиш хавфи 3,3 мартага ортиши қайд этилган ($\chi^2=11,9$; $p=0,01$; $OR=3,3$; 95% CI: 1,67-6,42). SOD2 генидаги Ala16Val полиморфизми

БМҚТК ривожланишининг эҳтимолий сабабларидан бири бўлиб, Val локусининг прогностик самарадорлиги сезгирлик ($SE=0,59$), махсуслик ($SP=0,63$) ва прогностик аҳамият ($OR=2,44$; $p=0,39$) кўрсаткичлари билан ифодаланди.

EDN1 генидаги Lys197Asn полиморфизмининг БМҚТК билан боғлиқлиги. Lys197Asn полиморфизми таҳлилида асосий гуруҳ (ОГ) ва назорат гуруҳи (КГ) ўртасида аллель ва генотип частоталарида ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Бироқ Asn аллели ва Asn/Asn генотиби частотасининг ошиш тенденцияси кузатилди, айниқса инсулт олди босқичидаги беморларда (Asn - 29,4% қарши 19,4%; $OR=1,7$; 95% CI 0,98-3,05). Прогностик самарадорлик кўрсаткичлари (SE 0,71-0,81; SP 0,23-0,29; AUC 0,47-0,55) ўртача сезгирлик ва паст махсусликни кўрсатиб, маркернинг чекланган прогностик қиймати борлигини англатади.

Шундай қилиб, EDN1 генидаги Lys197Asn полиморфизми СЗГМ ривожланиши билан мустақил ишончли боғлиқ эмас, аммо Asn аллелининг клиник олди босқичларда кўпайиш тенденцияси уни эндотелиал дисфункциянинг ёрдамчи маркери сифатида кўриб чиқиш имконини берди.

NOS3 генидаги T786C полиморфизмининг БМҚТК билан боғлиқлиги. T786C полиморфизми СЗГМ, инсулт ва инсулт олди ҳолатлари билан ишончли боғлиқлик кўрсатмади ($p>0,05$). Бироқ беморларда, айниқса инсултдан кейинги ҳолатларида, T аллели ва T/T генотиби частотасининг ошиш мойиллиги кузатилди (T - 83,8% қарши 72,9%; $OR=1,9$; 95% CI 0,95-3,85; T/T - 73,0% қарши 54,1%; $OR=2,3$; 95% CI 1,00-5,26). C/C генотиби паст сезгирлик ($SE=0,05$ -0,08) ва юқори махсуслик ($SP=0,92$) билан тавсифланиб, $AU\approx 0,5$ кўрсаткичи унинг диагностик аҳамияти пастлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, NOS3 генидаги T786C полиморфизми БМҚТК билан ишончли боғлиқ эмас, аммо T аллели ва T/T генотиби частотасининг ошиши уларнинг ЭД шаклланишида, айниқса бошқа генетик ва қон-томир хавф омиллари билан биргаликда, иштирок этиши мумкинлигини англатди.

БМҚТКни ривожланишида SOD2, EDN1 ва NOS3 генлари полиморфизмининг ўзаро таъсир этиши. Биз олиб борган тадқиқотнинг кейинги босқичида БМҚТКнинг ривожланишига SOD2, EDN1 ва NOS3 генлар полиморфизмининг биргаликда кўрсатадиган ўзаро таъсирини таҳлил қилишдан иборат бўлди.

Асосий гуруҳда (БМҚТК беморлар) қуйидаги тақсимланиш кузатилди: 39,8% битта нохуш генотипнинг бирга келишига эга бўлди, 43,2% - иккита, 12,5% - учта ва 4,5% - ижобий генотипларнинг бирга келишига эга бўлдилар. Назорат гуруҳида битта нохуш генотипга эга бўлган шахслар устунликка (62,3%) эга бўлди, 34,1% иккитага, 4,7% - учта ва 2,3% - ижобий генотипларнинг бирга келишига эга бўлдилар. Шундай қилиб, БМҚТКли беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан кўпинча иккита ва учта нохуш генотиплар биргаликда учради (4-жадвал).

4-жадвал

Назорат гуруҳи ва БМҚТКли беморларда нохуш генотипларнинг учта генини (SOD2, EDN1 ва eNOS) бирга келишини тақсимланиши

№	Гуруҳ	Нохуш генотиплар						Меъёрий генотиплар	
		1x		2x		3x		*x	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	АГ, n=88	35	39,8	38	43,2	11	12,5	4	4,5
2	НГ, n=85	53	62,3	29	34,1	4	4,7	2	2,3

Изоҳ: *нохуш генотипларнинг бирга келишини йиғинди сони.

Генларнинг биргаликдаги таъсири: битта салбий генотипнинг мавжудлиги (SOD2, EDN1 ёки NOS3) БМҚТКнинг ривожланиш хавфини статистик аҳамиятли оширади ($OR=2,48$, $p=0,006$). Хавфни ортишини яққол намоён бўлган тенденцияси салбий генотипларнинг миқдорига пропорционал бўлиши кузатилади. Учта салбий генотиплар бир вақтда ўзаро таъсирланганда, самара айниқса сезиларли намоён бўлади ($OR=2,92$, $p=0,061$) (5-жадвал).

5-жадвал

Учта полиморф генлар локусининг (SOD2, NOS3 ва EDN1) салбий генотипларини бирга келишида ген-ген ўзаро таъсирларнинг статистик фарқлари

Нохуш генотипларни бирга келиши	Текширилган аллел генотипларни миқдори				χ^2	p	OR	95% CI
	АГ, n=88		НГ, n=85					
	n	%	n	%				
2x	38	43,2	29	34,1	1,5	0,2	1,5	0,793- 2,716
3x	11	12,5	4	4,7	3,3	0,06	2,9	0,8835- 9,472

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар БМҚТКнинг ривожланишида генетик вариантларни алоҳида ва бирга келишининг муҳим аҳамиятини тасдиқлайди ва БМҚТКни олдини олиш ва даволашга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш учун истиқболларни очиқ беради.

Диссертациянинг “Генетик хавф омиллар сонига қараб бош мия қон-томир касаллиги билан касалланган беморларни даволаш ва профилактикасида терапевтик ёндашувлар” деб номланган бешинчи бобида олинган маълумотлар ва инсултни даволаш бўйича замонавий тавсиялар асосида генетик профил (SOD2, EDN1, NOS3) ҳамда ҳолат оғирлиги даражасини инобатга олган ҳолда оптимал ёндашувлар - базис ва интенсив даво йўналишлари аниқланди.

БМҚТК бўлган барча беморларда (1 ХО, n=35) базис даволаш қўйидагиларни ўз ичига олди: антиагрегантлар (аспирин 75-100 мг/сут ёки клопидогрел); статинлар (розувастатин) - ПЗЛПни <1,8 ммоль/л гача пасайтириш мақсадида; гипотензив препаратлар (ИАПФ, АРА II, кальций

антагонистлари) - артериал гипертензияни назорат қилиш учун (индивидуал равишда мақсадли АД<140/90 мм рт. ст.); вазоактив ва нейрометаболик дорилар (пептидлар, этилметилгидроксипиридина сукцинат); Шунингдек, хавф омилларини зарурий коррекция қилиш чоралари қўрилди: туз истеъмолини <5 г/сут гача чеклаш, кунлик 10 минг кадам юриш, гиподинамия ва семиришга қарши кураш, тамаки ва алкогольдан воз кечиш. Ҳамроҳ касалликлар - юрак касалликлари, қандли диабет ва бошқа ҳолатлар бўйича мақсадли кўрсаткичларга эришиш учун комплекс назорат амалга оширилди.

Иккинчи гуруҳ учун (2-ХО) интенсив даволаш: Антитромбоцитар терапия: клопидогрел буюрилди. Статинлар: розувастатин 20 мг/сут, ПЗЛПнинг керакли даражасига қатъий эришиш. ГГЦда: В гуруҳи витаминларининг юқори дозалари. Қон босимини назорат қилиш: индивидуал мақсадли АД кўрсаткичларига қатъий риоя қилиш. Қўшимча равишда (агар даволашдан кейин СРБ>1,0 мг/л сақланса): нейропротекция/яллиғланишга қарши таъсир мақсадида Л-бетаргин (левокарнитин+L-аргинин+бетаин) ёки L-аргинин қўлланилди.

Учинчи гуруҳ учун интенсив даволаш (3 ХО - шартли равишда): Антитромбоцитар терапия: ДАТТ≥90 кун, шундан сўнг - клопидогрелнинг юқори дозадаги монотерапияси. Статинлар: розувастатин 40 мг/сут; мақсад - ПЗЛП<1,4 ммоль/л. ГГЦда: фолий кислота 5 мг/сут, витамин В12 - 1000 мкг/сут, витамин В6 - 100 мг/сут. Эдаравон қўлланилди. Қон босимини назорат қилиш: 3-4 дори воситасини ўз ичига олган комплекс даво, қатъий мониторинг асосида. Қўшимча равишда: нейропротектив ва яллиғланишга қарши мақсадида Л-бетаргин (левокарнитин+L-аргинин+ бетаин) ёки L-аргинин тавсия этилди (6-жадвал).

6-жадвал

SOD2, EDN1 ва NOS3 хавф омиллари билан боғлиқ клиник шкалалар ва биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси

	1-гуруҳ (1 ХО билан), n=35		2-гуруҳ (2 ХГ билан), n=38		3-гуруҳ (3 ХГ билан), n=11		4-гуруҳ НГ, n=4	
	олдин	кейин	олдин	кейин	олдин	кейин	олдин	Кейин
СРО, мг/л	15,5±1, 9	8,5±1,1	19,7±2, 3	10,7±1, 5	27,9±3	16,5±2, 4	21,7±13, 8	14,5±11, 1
Гомоцистеин, н, мкмоль/л	26,7±2, 3	14,4±1, 7	31,5±2, 8	17,5±2	34±3,1	19,3±2, 3	26,5±13, 8	14,8±10, 3
NIHSS	6,4±1,0 3	2,5±0,5	7,2±1,1	2,9±0,5	8,3±1,9	3,4±0,9	5±2	2,3±1,3
Бартель	75,3±4, 6	93,1±1, 4	73,9±4, 4	90,7±1, 9	70,9±7, 8	91±1,2	74,3±12, 2	89±4,7
Ревермид	12,8±0, 5	14,3±0, 3	11,9±0, 6	13,8±0, 2	10,7±0, 7	12,9±1, 2	11±2,1	12±1,7
MMSE шкаласи	22,1±0, 6	24±0,5	20,9±0, 7	22,9±0, 6	21,3±1, 2	23,6±1	21,3±2,4	22,7±2,2

Олиб борилган даволаш натижасида барча гуруҳларда клиник ва лаборатор кўрсаткичларнинг яхшиланиши кузатилди. Энг юқори ижобий ўзгариш учта хавф омиллари (ХО) мавжуд бўлган беморларда қайд этилди: СРО даражаси пасайиши ($\Delta=-0,9$), NIHSS кўрсаткичининг камайиши ($\Delta=-3,8$), Ривермид шкаласи бўйича баллнинг пасайиши ($\Delta=-1,8$) ва Бартел индекси ошиши ($\Delta=+8,1$). Илк ҳолати оғир бўлишига қарамасдан, 2 ва 3 гуруҳ беморларида ҳам аҳамиятли даражада яхшиланиш кузатилиб, терапия самарадорлигини тасдиқлади.

Даволашдан сўнг СРО ва гомоцистеин даражалари бўйича фарк сақланиб қолди (1-гуруҳ<2-гуруҳ<3-гуруҳ), бироқ NIHSS, Бартел ва Ривермид кўрсаткичлари бўйича натижалар бир-бирига яқинлашди. Учта хавф омили мавжуд бўлган беморлар дастлаб ёмон башоратга эга бўлган бўлсада, тўғри танланган интенсив терапия фонида уларда тикланиш салоҳияти энг юқори бўлди (6-жадвал).

SOD2, EDN1 ва NOS3 генларидаги полиморфизмларни генетик тест орқали аниқлаш юқори хавф гуруҳига мансуб беморларни ажратиш кўрсатиш ва интенсив даволаш заруратини белгилаш имконини берди. Бу эса БМҚТК ва инсулт хавф омиллари мавжуд беморларда индивидуаллаштирилган терапия алгоритминини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилди (7-жадвал).

7-жадвал

Инсултнинг хавф омилларида индивидуаллаштирилган тиббиёт алгоритми

1-қадам: Скрининг ва стандарт баҳолаш

Анамнез йиғиш	Оилавий анамнезда ЮИК/инсулт, ЮҚТК/БМҚТК, АГ, ҚД мавжудлиги, турмуш тарзи омиллари (чекиш, токсинлар).
Стандарт текширувлар	Липидлар профили (ПЗЛП), қондаги қанд миқдори, АБ, тана вазни индекси.

2-қадам: Хавф омилларини чуқурлаштирилган диагностикаси

Хавф омили	Текширув усули
СРОнинг ошиши	ИФА (мақсад:>3 мг/л аниқлаш)
Гипергомоцистеинемия (ГГЦ)	ИФА (мақсад:>15 мкмоль/л аниқлаш)+ В12 витамини даражаси
NOS3 T786C	ПЦР таҳлил (C/C аллелини аниқлаш)
EDN1 Lys197Asn	ПЦР таҳлил (Asn/Asn аллелини аниқлаш)
SOD2 Ala16Val	ПЦР таҳлил (Val/Val аллелини аниқлаш)

3-қадам: Хавф стратификацияси

Хавф омили		Юқори хавф мезонлари
СРО>3 мг/л:	ЮҚК+СРО>3 мг/л оралик хавфи	Юқори хавф
ГГЦ>15 мкмоль/л:	ЮҚК/ БМҚТК+ГГЦ	тромбозлар/кучайишнинг ошган хавфи
NOS3 T786C (C/C):	Оилавий анамнез ЮИК/инсулт+генотип C/C	эндотелиал дисфункция-нинг юқори хавфи
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn):	АГ+генотип Asn/Asn	хавфни ремоделирлаш/резистентлик

SOD2 Ala16Val (Val/Val):	ҚД2, СБК, захарлар таръсири+генотип Val/Val	юқори оксидловчи стресс
-----------------------------	--	-------------------------

4-қадам: Индивидуаллаштирилган профилактика/даволаш

Хавф омили	Мақсадли аралашувлар
CPO >3 мг/л	- Статинлар (цель: ПЗЛП<1,8 ммоль/л+CPO<2 мг/л) - Резидуал хавфда Колхицин 0,5 мг/сут - Турмуш тарзини тажовузкор коррекциялаш
ГГЦ >15 мкмоль/л	- Витамин В9 (5 мг/сут)+В12 (1000 мкг/сут)+В6 (50 мг/сут) - ГЦ назорати (мақсад:<10 мкмоль/л) - В9 буюрилгунча В12 танқислигини истисно этиш!
eNOS T786C (C/C)	- Эрта статинлар (хатто ўртача ЛПНПда) - иАПФ/БРА (афзал ҳисобланади) - АБни қатъий назорати, глюкозалар, чекишни ташлаш
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn)	- БРА (АТ-II самараси блокланади) - ET-1 рецепторларнинг ингибиторлари - Волемиани назорати (тузни чеклаш)
SOD2 Ala16Val (Val/Val)	- Кучли антиоксидантлар - Чекиш/захарларни истисно этиш - Глюкозани кучли назорати

5-қадам: Самарадорлик мониторинги

Хавф омили	Кўрсаткичлар ва назорат частотаси
CPO>3 мг/л	Ҳар 6-12 ойда CPO
ГГЦ>15 мкмоль/л	3 ойдан кейин гомоцистеин, сўнгра ҳар йили.
NOS3 T786C (C/C)	Техник жиҳатдан имкон бўлганида эндотелий функцияси.
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn)	- ET-1 даражаси (тадқиқот мақсадида).
SOD2 Ala16Val (Val/Val)	Оксидловчи стресс маркерлари (изопростанлар, глутатион).

6-қадам: Самарасиз давони коррекция қилиш

1. Мақсадли кўрсаткичлар мавжуд бўлмаганда:
Дозани ошириш ёки дори воситасини алмаштириш (масалан, кучлироқ статинларга ўтиш);
Комбинирланган терапияни қўшиш (масалан, EDN1 генотиби мавжуд бўлганда иАПФ+БРА);
2. Хавф ривожланишининг ошиши кузатилганда:
Диагностик имкониятларни кенгайтириш (МР-ангиография);
Топ соҳа мутахассисларнинг маслаҳати (нефролог, эндокринолог, генетик).

ХУЛОСАЛАР

Фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича «Сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилигида эндотелиал дисфункциянинг клиник-неврологик ва молекуляр-генетик хусусиятлари» мавзусида ўтказилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, неврологик белгилар БМҚТК шакллари билан яққол боғлиқ бўлиб, когнитив бузилишлар (MMSE кўрсаткичининг ДЭ I босқичида $25,4 \pm 0,38$ дан инсульт ўтказган беморлар гуруҳида $19,9 \pm 0,7$ гача пасайиши) бош миё шикастланишининг универсал ва ишончли маркери сифатида намоён бўлди, улар 4-5 гуруҳларда энг юқори даражада кузатилди, диагностик ҳамда даволаш тактикаси танлашда асосий клиник мезон вазифасини бажарди.

2. Анъанавий хавф омиллари (артериал гипертензия -82%, қандли диабет-31%, чекиш-27%, семизлик -29%) эндотелиал функциянинг генетик жиҳатдан белгиланган бузилишларини кучайтириб, СРО даражасини ўртача 5 мг/л га, гомоцистеин миқдорини 4 мкмоль/л га оширади ва оғир кечиш хавфини ($OR=2,9$) оширди.

3. Клиник-неврологик ва биокимёвий кўрсаткичлар ўртасида мустаҳкам корреляцион боғлиқликлар аниқланди: $r(CPO-NIHSS)=+0,73$, $r(ГЦ-NIHSS)=+0,90$, $r(Бартел-СРО)=-0,98$, $r(Бартел-ГЦ)=-0,95$, $r(MMSE-СРО)=-0,89$, $r(MMSE-ГЦ)=-0,86$. Бу эса яллиғланиш-метаболик бузилишларнинг неврологик дефицит даражасига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатишини намоён этди.

4. SOD2 (Ala16Val) гени полиморфизми бош миё қон томир касалликлари кечишининг оғирлиги билан ишончли равишда боғлиқлиги аниқланди. Val/Val генотиби беморларда 43,2% ҳолларда учраб, назорат гуруҳидаги 24,7% га нисбатан юқори (χ²=6,21) экани, хавф нисбати $OR=2,7$ (95% CI: 1,2-5,9) бўлгани аниқланди. Ушбу генотип СРОнинг $27,8 \pm 3,1$ мг/л гача, гомоцистеиннинг $34,2 \pm 2,6$ мкмоль/л гача, NIHSS кўрсаткичининг $8,4 \pm 1,5$ балл гача ошиб бориши билан кечди.

5. Уч генотипнинг кумуляцияси $IEU>35$ бўлганда оғир кечиш хавфини 6 баравар оширади; бу СРО (>25 мг/л) ва NIHSS ($8,9 \pm 1,8$) кўрсаткичларининг сезиларли ошиши билан намоён бўлди. SOD2 Val/Val, NOS3 C/C ва EDN1 Asn/Asn генотипларининг $K \geq 2$ бўлганда биргаликда учраши яллиғланиш-эндотелиал бузилишларни кучайтириб, СРО ва NIHSS даражаларини 1,5 баравардан кўпроқ оширди. Патоген комбинацияларнинг (≥ 2 генотип, 55,7% беморларда) мавжудлиги БМҚТКнинг нохуш кечишида генетик таъсир билан боғлиқ эндотелиал дисфункциянинг муҳим аҳамиятга эга эканини тасдиқлади.

6. Ишлаб чиқилган интеграл эндотелиал заифлик индекси (IEU) юқори прогностик қийматга эга ($AUC ROC=0,86$): $IEU>35$ бўлганда оғир кечиш хавфи 5,8 баравар ошади (95% CI: 2,6-12,9), $r(IEU-NIHSS)=+0,81$ ва $r(IEU-Barthel)=-0,79$ каби кучли корреляциялар билан тасдиқланди. $IEU+K$ модели натижалар вариабеллигининг 52% ни тушунтириб, эндотелиал дисфункцияни баҳолашнинг ишончилигини кўрсатди.

7. Ишлаб чиқилган алгоритм инсултнинг индивидуаллаштирилган профилактикасини таъминлайди; у хавфни биомаркерлар (СРО, гомоцистеин) ва генетик омиллар (SOD2, EDN1, NOS3) асосида стратификация қилиш орқали баҳолади. Патогенетик механизмлар - яллиғланиш, эндотелиал дисфункция ва оксидловчи стресс - мос терапевтик

аралашувларни (статинлар, L-аргинин, антиоксидантлар, В гуруҳи витаминлари) белгилайди. Даволаш жараёнини кузатиб бориш ва вақтида коррекция қилиш инсулт хавфини самарали назорат қилиш имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ИНОЯТОВА СИТОРА ОЙБЕКОВНА

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА
МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ-2026

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования и инноваций Республики Узбекистан под номером B2024.2.DSc/Tib1045.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский и английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashmeduni.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Маджидова Ёкутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мирджураев Элбек Миршавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Якубова Мархамат Миакрамовна
доктор медицинских наук, профессор

Мамедбейли Айтен Камал кизи
доктор медицинских наук, профессор
(Республики Азербайджан)

Ведущее учреждение:

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфандиярова

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 по присуждению учёных степеней при Ташкентском государственном медицинском университете. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, д.2., учебное здание “10”, 1 этаж Ташкентского государственного медицинского университета. Тел.: (+99871) 150–78–28, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Ташкентском государственном медицинском университете (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, д. 2. Тел.: (+99871) 214–82–90, e-mail: info@tma.uz).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2026 года.
(Реестр протокола рассылки №_____ от _____ 2026 года).

Р.Ж. Матмуродов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Р.Б. Азизова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.К. Хайдарова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире, по данным¹ Всемирной организации здравоохранения, острые нарушения мозгового кровообращения являются важной медицинской и социальной проблемой как глобальная эпидемия, сопровождающаяся высокой смертностью и снижением качества жизни населения. Инсульт является второй по величине причиной смерти в мире и третьей по величине причиной инвалидности. Мировые расходы на лечение и реабилитацию инсульта во всем мире составляют более 721 миллиарда долларов США в год (или 0,66% мирового ВВП). С 1990 по 2019 год абсолютное число случаев инсульта увеличилось на 70,0%, распространенность инсульта - на 102,0%, а число смертей от него - на 43,0%, при этом основная часть глобальной нагрузки на инсульт (86,0% смертей и 89,0% инвалидности) приходится на страны с низким и средним уровнем дохода.

Во всем мире исследованиям эндотелиальной дисфункции (ЭД) уделяется особое внимание, поскольку она играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт. Активация и дисфункция эндотелия являются важными факторами в патогенезе атеросклероза, ССЗ и кардиоренального синдрома. Поиск специфических и чувствительных биомаркеров активации эндотелия и ЭД имеет существенное клиническое значение. К таким биомаркерам относятся молекулы эндотелиальной адгезии, цитокины, С-реактивный белок (СРБ), CD62E (E-селектин), эндотелиальные микрочастицы, окисленные липопротеины низкой плотности, асимметричный диметиларгинин (АДМА) и эндокан. Есть сведения о новых биомаркерах эндотелиальной дисфункции, таких как полиморфизма генов Ala16Val гена SOD2, T(786)C гена NOS3 и Lys197Asn гена EDN1 и сывороточный гомоцистеин.

В настоящее время в нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской помощи, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, раннюю диагностику, эффективное лечение, профилактику и снижение осложнений различных соматических заболеваний. В связи с этим, в соответствии семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, при поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этого, для повышения уровня современной медицинской помощи в диагностике и лечении БП целесообразно проведение

¹ Feigin, V.L., et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology, 2021;20(10):795–820.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года No УП-60 "О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы"

научных исследований, направленных на проведение профилактических мероприятий среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и №УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики - VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Анализ проведенных научных исследований показывает, что проводятся комплексные исследования в различных направлениях по вопросам патогенеза, диагностики и лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения. По мнению ряда зарубежных авторов (США, Европейский Союз, Япония), эндотелиальная дисфункция является основным патогенетическим механизмом развития ХБПН.

По данным Lüscher et al. (Circulation, 2021), нарушение функции эндотелия приводит к снижению выработки оксида азота (NO) через eNOS-зависимый путь, усиливая процессы вазоконстрикции и тромбообразования. Gorelick и соавторы (Stroke, 2020) подчеркивают, что активация эндотелия проявляется повышением уровня адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1) и воспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), стимулируя нейровоспалительные процессы. Фаркас и Луитен (Progress in Neurobiology, 2019) показали, что активация тромбоцитарного звена гемостаза, в частности повышение уровня Р-селектина и фактора фон Виллебранда, усугубляет микроциркуляторные нарушения.

Poggesi и соавторы (Neurology, 2021) отметили, что повышенные уровни эндотелина-1 и гомоцистеина достоверно коррелируют с тяжестью когнитивного дефицита (MMSE). Gorelick и соавторы (Lancet Neurology, 2020) показали, что высокие показатели фактора фон Виллебранда

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.yale.edu, www.ed.ac.uk, www.cbs.mpg.de, www.pku.edu.cn, www5.usp.br, www.mcmaster.ca, www.ub.edu, www.auckland.ac.nz, www.uct.ac.za, www.tau.ac.il, www.ntu.edu.tw, www.kcl.ac.uk, www.helsinki.fi, www.du.ac.in

ассоциируются с нарушениями равновесия и ходьбы. По данным Elkind et al. (JAMA Neurology, 2022), сочетание sICAM-1 и sVCAM-1 позволяет прогнозировать риск ишемического инсульта у пациентов с ХБПН.

По результатам международных исследований ученые рекомендуют использовать современные методы оценки эндотелиальной дисфункции. Van Guilder и соавторы (Microvascular Research, 2021) указывают на эндотелиальные микрочастицы, асимметричный диметиларгинин (АДМА) и ангиотензин-II в качестве значимых маркеров. Thijssen и соавторы (Journal of the American College of Cardiology, 2019) обосновали применение в клинической практике эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВ) плечевой артерии. Wardlaw и соавторы (Lancet Neurology, 2020) отмечают лейкоариоз, определяемый на МРТ, а также показатели КТ/МР-перфузии как важные нейровизуальные маркеры, связанные с эндотелиальной дисфункцией.

Таким образом, в настоящее время методы лечения, применяемые при хронической недостаточности мозгового кровообращения, в основном симптоматические, и наиболее эффективные методы для различных клинических форм заболевания недостаточно определены. Разработка диагностических и лечебных критериев с учетом эндотелиальной дисфункции и нейроваскулярных нарушений остается актуальной задачей современной неврологии.

Степень изученности проблемы. В последние годы интенсивно развиваются научные исследования, посвященные изучению эндотелиальной дисфункции, которая рассматривается как основное патогенетическое звено в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемического инсульта. В зарубежной литературе подробно освещена роль эндотелия как центрального органа, регулирующего сосудистый тонус, гемостаз, воспаление и ангиогенез (Lüscher T.F., Barton M., Nat. Rev. Cardiol, 2021). Однако в современных исследованиях сохраняется определенная терминологическая неопределенность между понятиями активации эндотелия и дисфункции эндотелия, что затрудняет правильную интерпретацию патофизиологических процессов (Blann A.D., 2020).

Согласно концепции, предложенной Deanfield и соавт. (2007), активация эндотелия - это физиологический, кратковременный ответ сосудистой стенки на повреждение, который проявляется повышенной экспрессией молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) и медиаторов воспаления. Эндотелиальная дисфункция характеризуется стойким нарушением регуляторных функций эндотелия и снижением вазодилатационных, антикоагулянтных и антипролиферативных свойств.

Современные исследования показывают, что основными молекулярными маркерами эндотелиальной дисфункции являются снижение биодоступности оксида азота (NO) и повышение синтеза эндотелина-1 (ET-1), что приводит к усилению вазоконстрикции и воспалительных реакций в стенке сосуда (Lüscher et al., 2021). С этой точки зрения, если маркеры

активации эндотелия отражают острую фазу воспаления, то маркеры дисфункции определяют длительный сосудистый риск. В то же время отмечается, что ни один из существующих эндотелиальных биомаркеров в отдельности недостаточно чувствителен и специфичен (Zhang Y. et al., 2022). Это указывает на необходимость разработки многопараметрических диагностических подходов, охватывающих патофизиологически взаимодополняющие молекулы при оценке активации и дисфункции эндотелия.

Несмотря на то, что в нашей стране проведен ряд научных работ по клиническим и гемодинамическим аспектам хронической недостаточности мозгового кровообращения (Рахимбаева Г.С., 2020; Хайдарова Д.К., Маджидова Ё.Н., Ходжаева Д.Т., 2015; Ходжаева Д.Т., Хайдарова Д.К., Хайдарова Н.К., Самадов А.У., 2021, Абдурахманова К.Б., 2024, Шермухамедова Ф.К. 2025), недостаточно исследований, направленных на комплексную оценку эндотелиальной дисфункции.

Поэтому определение клиничко-неврологических и молекулярно-генетических особенностей эндотелиальной дисфункции при ХИМ, оценка ее диагностической и прогностической значимости, а также разработка основ индивидуализированной патогенетической терапии является одной из актуальных научно-практических задач современной неврологии.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательской работы высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института №011900252 в рамках темы "Совершенствование методов диагностики, лечения и реабилитации пациентов с неврологическими заболеваниями (2021-2024 гг.)".

Целью исследования является определение биохимических и молекулярно-генетических механизмов эндотелиальной дисфункции при хронической недостаточности мозгового кровообращения, определить концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови, а также выявление клинического значения полиморфизмов генов SOD2, NOS3 и EDN1, с последующим совершенствованием диагностико-лечебных подходов.

Задачи исследования:

выявить механизмы формирования клиничко-неврологических и когнитивных дисфункций у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения;

оценить клиничко-патогенетические значения традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и ожирение) в развитии эндотелиальной дисфункции;

определить взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и маркеров воспаления (гомоцистеин, С-реактивный белок) в сыворотке крови с тяжестью заболевания;

изучить роль полиморфизмов генов SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T786C) и EDN1 (Lys197Asn) и их комбинаций в тяжелом течении и прогрессировании хронической недостаточности мозгового кровообращения;

разработать интегральный индекс эндотелиальной слабости (ИЭС) и кумулятивного индекса неблагоприятных генотипов (индекс К) для количественной оценки эндотелиальной дисфункции и прогнозирования риска тяжелого течения заболевания;

разработать критерии, направленные на оптимизацию лечения и вторичную профилактику хронической недостаточности мозгового кровообращения на основе клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей.

Объектом исследования стали 280 пациентов в возрасте от 45 до 90 лет, страдающих сосудистыми заболеваниями головного мозга различной степени тяжести, а также 20 здоровых лиц контрольной группы.

Предметом исследования является комплексная оценка неврологического статуса, результаты нейровизуализационных исследований и маркеров эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, С-реактивный белок), а также полиморфизма генов Ala16Val в гене SOD2, T (786) C в гене NOS3 и Lys197Asn в гене EDN1.

Методы исследования. В исследовании использовались ретроспективный и проспективный анализ, клиничко-неврологические исследования, шкалы (MMSE, Ривермид, NIHSS, Бартель), анкетирование и инструментальные методы исследования. Среди маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови были венозная кровь и сыворотка крови, взятые для исследования полиморфизмов генов гомоцистеина, С-реактивного белка и Ala16Val в гене SOD2, T (786) C в гене NOS3 и Lys197Asn в гене EDN1.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано наличие патогенетических связей между традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, курение, ожирение, атеросклероз) и генетической предрасположенностью и их совместное влияние на развитие и тяжелое течение цереброваскулярных заболеваний;

выявлено, что полиморфизмы генов SOD2 (Ala16Val), EDN1 (Lys197Asn) и NOS3 (T786C) находятся в тесной взаимосвязи с маркерами воспаления (СРБ), показателями гипергомоцистеинемии и клинической тяжестью цереброваскулярных заболеваний, при этом наиболее выраженная ассоциация отмечена для генотипа SOD2 Val/Val, который в наибольшей степени связан с тяжёлым и неблагоприятным течением заболевания;

установлено, что кумулятивное формирование полигенной предрасположенности и ее проявление как фактора, усиливающего воспалительно-эндотелиальные нарушения, достоверно связано с повышением уровня СРБ и гомоцистеина, увеличением показателя NIHSS и снижением функциональной активности пациентов при одновременном наличии неблагоприятных генотипов генов SOD2, EDN1 и NO

установлено, что повышение интегрального индекса эндотелиальной уязвимости отражает прогрессирование степени эндотелиальной дисфункции, что является надежным прогностическим критерием, позволяющим количественно оценить и на ранней стадии прогнозировать риск развития неблагоприятных исходов при сосудистых заболеваниях головного мозга;

разработан критерий дифференцированного лечения на основе взаимосвязей между генетическими полиморфизмами (SOD2, NOS3, EDN1) и биохимическими маркерами (гомоцистеин, СРБ), направленный на индивидуальный подбор антиоксидантов, эндотелиопротективных препаратов и терапевтических средств, устраняющих гипергомоцистеинемию.

Практические результаты исследования:

предложено внедрить в клиническую практику шкалы NIHSS, Ривермид, Бартель, а также когнитивные тест MMSE как надёжные скрининговые инструменты для раннего выявления неврологического дефицита и когнитивных нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения;

для прогноза тяжёлого течения хронической недостаточности мозгового кровообращения предложен комплексный прогностический критерий, основанный на сочетанной оценке клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей (SOD2 Ala16Val, NOS3 T(786)C, EDN1 Lys197Asn);

разработан интегральный индекс эндотелиальной уязвимости (ИЭУ) и кумулятивный индекс неблагоприятных генотипов (индекс К), позволяющие количественно оценивать степень эндотелиальной дисфункции и определять риск прогрессирования заболевания.

Достоверность результатов исследования основана на подходах и методах, использованных в работе, соответствии теоретических данных полученным результатам, методологической точности проведенных исследований, достаточном количестве пациентов, использование передовых молекулярно-генетических анализов, а также подтверждением выводов и полученных результатов компетентными органами, сравнением результатов исследования с международными и отечественными данными.

Научное и практическое значение результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в качестве ведущего патогенетического фактора научно обоснованы биохимические и молекулярно-генетические механизмы эндотелиальной

дисфункции при хронической недостаточности мозгового кровообращения, неразрывная связь маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления (гомоцистеин, С-реактивный белок) в сыворотке крови, а также полиморфизмов генов SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T (786) C) и EDN1 (Lys197Asn) с клиническим течением и тяжестью заболевания, что объясняется прогнозированием прогрессирования заболевания и разработкой дифференцированных методов лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что комплексная оценка клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей при хронической недостаточности мозгового кровообращения позволяет формировать группы высокого риска, прогнозировать течение заболевания и его осложнения, а также повышать показатели качества жизни пациентов в результате выбора тактики лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов были сформулированы обоснованные выводы относительно предложенных диагностических и лечебных подходов для пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга:

первая научная новизна: предложения по патогенетической взаимосвязи между традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа, курение, ожирение, атеросклероз) и генетической предрасположенностью включены в методическую рекомендацию на тему «Эндотелиальная дисфункция в патогенезе инсульта» утвержденную приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан No01-p/116-т от 22 мая 2025 года. Научные результаты внедрены в клиническую практику Ташкентской областной специализированной соматической больницы (приказ No 01-61 от 4 апреля 2025 г.) и Ташкентской городской клинической больницы скорой медицинской помощи (приказ No 35 от 17 апреля 2025 г.). *Социальная эффективность:* разработка дифференциально-диагностических критериев для СЗГМ позволила индивидуализировать терапевтический подход, что способствует ранней коррекции, эффективной социальной реабилитации. *Экономическая эффективность:* Своевременная диагностика и адекватное терапевтическое вмешательство при СЗГМ позволяют предотвратить развитие осложнений и обеспечивают экономию бюджетных средств в размере 2000000 сумов на одного пациента. Эти средства могут быть направлены на амбулаторное лечение и реабилитационные мероприятия. *Заключения:* Внедрение данной научной новизны в практику диагностики и лечения пациентов с СЗГМ способствует созданию эффективной модели медицинской помощи. Кроме того, обеспечивается возможность экономии бюджетных и внебюджетных средств до 2000000 сумов на одного пациента за счёт оптимизации расходов.

вторая научная новизна: установлены достоверные взаимосвязи между полиморфизмами генов SOD2 (Ala16Val), EDN1 (Lys197Asn) и NOS3 (T786C) и основными биохимическими маркерами воспаления (СРБ), гипергомоцистеинемии и тяжестью клинических проявлений сосудистых

заболеваний головного мозга. Генотип SOD2 Val/Val показал наиболее выраженную ассоциацию с неблагоприятным течением заболевания. Данные научные выводы были включены в содержание методических рекомендаций «Эндотелиальная дисфункция в патогенезе инсульта», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/116-т от 22 мая 2025 года. Научные результаты внедрены в клиническую практику на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи (приказ №35 от 17 апреля 2025 г.) и в Ташкентской областной соматической больницы (приказ №01-61 от 4 апреля 2025 г.). *Социальная эффективность:* комплексное улучшение системы оказания помощи пациентам с СЗГМ: от персонализированного лечения и снижения инвалидности до оптимизации расходов здравоохранения и повышения качества жизни населения. *Экономическая эффективность:* проявляется в системном снижении издержек здравоохранения, минимизации потерь экономики от нетрудоспособности и повышении эффективности бюджетных расходов. *Заключение:* Внедрение данной научной новизны в практику меняет парадигму управления СЗГМ: от симптоматического лечения к воздействию на ключевые патогенетические механизмы. Ее интеграция в нормативные документы и клиническую практику подтверждает высокую зрелость исследования и его способность решать актуальные проблемы общественного здоровья, снижая бремя инсульта в национальном масштабе.

третья научная новизна: определена кумулятивная роль сочетания неблагоприятных генотипов (SOD2, EDN1, NOS3) в формировании полигенной предрасположенности и усилении воспалительно-эндотелиальных нарушений, сопровождающихся ростом уровней СРБ и гомоцистеина, увеличением индекса NIHSS и снижением функциональной независимости пациентов. Данные результаты были включены в содержание методических рекомендаций «Эндотелиальная дисфункция в патогенезе инсульта», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/116-т от 22 мая 2025 года. Разработанные предложения внедрены в клиническую практику на основании приказа по Городской клинической больнице скорой медицинской помощи -приказ №35 от 17 апреля 2025 года. *Социальная эффективность:* Подтверждение роли воспаления (СРБ) и эндотелиальной дисфункции гипергомоцистеинемии как универсальных механизмов прогрессирования сосудистых заболеваний (СЗГМ) обеспечивает раннюю профилактику инсульта, снижение смертности и инвалидизации, повышение доступности помощи, улучшение качества жизни. *Экономическая эффективность:* Ранняя диагностика и профилактика прогрессирования СЗГМ уменьшают потребность в дорогостоящих неотложных вмешательствах (тромболизис, стентирование) и длительной реабилитации, что позволяет сократить расходы на стационарное лечение в размере 1000000-1500000 сумов на пациента. *Заключение:* подтверждение универсальности роли воспаления (СРБ) и эндотелиальной дисфункции/гипергомоцистеинемии в прогрессировании СЗГМ, представляет собой ключевой шаг в переходе от симптоматического лечения

к патогенетической профилактике инсульта. Это обеспечивает доступность стратификации риска СЗГМ на основе недорогих лабораторных маркеров, снижение социальной нагрузки за счет уменьшения инвалидизации и улучшения прогнозов для пациентов, экономическую эффективность системы здравоохранения через сокращение затрат на лечение осложнений и оптимизацию ресурсов и создают основу для национальных программ профилактики инсульта, направленных на раннее выявление и коррекцию универсальных механизмов цереброваскулярного повреждения;

четвёртая научная новизна: предложения по интегральному индексу эндотелиальной уязвимости (IEU), объединяющий генетические, биохимические и клинические параметры, позволяющий количественно оценивать степень эндотелиальной дисфункции и прогнозировать риск неблагоприятных исходов при сосудистых заболеваниях мозга. Это указывает на генетически детерминированную предрасположенность к более тяжелому течению острого церебрального события. Полученные данные включены в содержание методических рекомендаций «Новые генетические факторы инсульта», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-р/117-т от 22 мая 2025 года. Предложенный диагностический подход внедрён в практику Городской клинической больницы скорой медицинской помощи (приказ №35 от 17 апреля 2025 г.) и в Ташкентской областной соматической больницы (приказ №01-61 от 4 апреля 2025 г.). *Социальная эффективность:* Выявление ассоциации полиморфизма Ala16Val гена SOD2 (генотип Val/Val) с высоким риском развития СЗГМ (OR=3.3) предполагает персонализированную профилактику инсульта, снижение бремени наследственной патологии, улучшение качества жизни. *Экономическая эффективность:* Генетическое тестирование (стоимость 300000-400000сумов) экономически оправдано для групп высокого риска, так как предотвращает инсульт (стоимость лечения одного случая-от 5000000сумов). По расчетам, каждый выявленный носитель патологического генотипа, прошедший превентивное лечение, экономит системе здравоохранения 2000000 сумов (за счет предотвращения госпитализации, реабилитации и выплат по инвалидности). *Заключения:* впервые выявившая и количественно оценившая ассоциацию полиморфизма Ala16Val гена SOD2 (генотип Val/Val) с высоким риском СЗГМ (OR=3.3), представляет собой прорыв в персонализированной медицине.

пятая научная новизна: предложен алгоритм персонализированный терапии, который интегрирует данные генетических полиморфизмов (SOD2, NOS3, EDN1) и биохимические маркеры (гомоцистеин, СРБ) для выбора целенаправленного лечения: антиоксидантов, эндотелий-протективных препаратов и средств для коррекции гипергомоцистеинемии, мониторинг и коррекционное лечение обеспечивают адаптивное управление риском инсульта. Полученные данные включены в содержание методических рекомендаций «Новые генетические факторы инсульта», утверждённых приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №01-

р/117-т от 22 мая 2025 года. Предложенный диагностический подход внедрен в клиническую практику Городской клинической больницы скорой медицинской помощи (приказ №35 от 17 апреля 2025 г.) и в Ташкентской областной соматической больницы (приказ №01-61 от 4 апреля 2025 г.). *Социальная эффективность:* выявление неблагоприятных генотипов (SOD2, EDN1, NOS3) в комплексной диагностике, способствующих раннему риску развития СЗГМ предполагает персонализированную профилактику инсульта, снижение бремени наследственной патологии, улучшение качества жизни. *Экономическая эффективность:* Генетическое тестирование (стоимость 300000-400000 сумов) экономически оправдано для групп высокого риска, так как предотвращает инсульт (стоимость лечения одного случая - от 5000000 сумов). По расчетам, каждый выявленный носитель патологического генотипа, прошедший превентивное лечение, экономит системе здравоохранения 2000000 сумов (за счет предотвращения госпитализации, реабилитации и выплат по инвалидности). *Заключения:* исследование кумулятивного влияния неблагоприятных генотипов (SOD2, EDN1, NOS3) на риск развития СЗГМ, представляет собой прорыв в персонализированной медицине.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По результатам диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ, в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 9 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объём диссертация. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 197 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, чётко сформулированы цель, задачи, объект и предмет диссертационного исследования. Показано соответствие проводимой работы 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, озаглавленной «**Сосудистые заболевания головного мозга, эндотелиальная дисфункция и роль комплексных факторов риска в развитии инсульта (обзор литературы)**», представлена всесторонняя аналитическая оценка отечественных и зарубежных

источников. В работе детально изучены современные взгляды на эндотелиальную дисфункцию как этиопатогенезу развития цереброваскулярной патологии, молекулярно-генетические маркеры развития СЗГМ, современные методы диагностики и лечение.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** представлен исследуемый материал и методы исследования. Обследовали 280 больных с СЗГМ, в возрасте от 45 до 90 лет, среди них мужчин было 95, женщин 185. Средний возраст составил $65,3 \pm 0,5$, у мужчин $66,9 \pm 0,89$, у женщин $66,7 \pm 0,67$. Больные были разделены на пять групп, выраженности ЭД сопоставимые по возрасту и контрольная группа (КГ) (см ниже). В рамках обследования пациентов проводилась клиничко-неврологическая оценка, включающая стандартный объективный осмотр. Тяжесть инсульта, выраженность очагового неврологического дефицита и динамику неврологического статуса оценивали с помощью балльной шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Для оценки двигательных нарушений использовались индекс мобильности по шкале Ривермид и индекс повседневной активности по шкале Бартель, а для оценки когнитивных функций - шкала MMSE (Mini-Mental State Examination), которые проводились до и после курса лечения. Дополнительно проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных сосудов.

Для комплексного изучения роли ЭД и роли молекулярно-генетического влияния на ЭД изучали СРБ, ГГЦ и ключевых генетических полиморфизмов (Ala16Val SOD2, Lys197Asn EDN1, T786C NOS3) в развитии инсульта. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от особенностей их состояния: 1) 51 пациент с прединсультными СЗГМ; 2) 37 пациента с после перенесенного инсульта, 3) КГ, состоящая из 85 жителя Узбекистана, не имеющих семейной предрасположенности к СЗГМ, вредных привычек и признаков заболевания. У пациентов биохимическим и иммуноферментным методами определяли уровень СРБ и гомоцистеина. ДНК выделяли из периферической крови с использованием набора «АмплиПрайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия), в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию геномной ДНК измеряли с помощью прибора NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны A260/280 нм.

Полиморфизм Ala16Val гена SOD2 (НПО Синтол, Москва), T(786)C гена NOS3 и Lys197Asn в EDN1 был генотипирован методом RT-PCR с использованием термоциклера RotorGeneQ (QUAGEN Германия).

Во всех группах применяли лечение (по стандартам МЗ РУз) со стандартной терапией (СТ): гипотензивные, сосудорасширяющие, гиполипидемические, метаболики, антиагрегенты, антикоагулянты, противоотечные препараты и оценивали эффективность лечения по лабораторным данным и шкалам.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica for Windows v.8.0 (StatSoft Inc., США, 2012). Стандартный медикостатистический анализ: Средняя арифметическая (M), стандартная ошибка (m), t критерий Стьюдента.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Общая характеристика больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга»**, были проанализированы клинические проявления, неврологический статус, степень тяжести у пациентов с СЗГМ.

Все пациенты были распределены на 5 группы в зависимости от степени выраженности СЗГМ: 1 группа больные с ДЭ 1 степени 52 больных, 2 группа больные с ДЭ 2 ст.+ГБ 57 больных, 3 группа ДЭ 2 ст.+АС 86 больных, 4 группа больные с перенесенным инсультом 38 больных, 5 группа больные с ДЭ 2 ст.+СД 47 больных (таблица-1).

Таблица 1

Средние возраста пациентов в исследуемых группах (годы)

Группы	средний возраст	мужчины (n)	женщины (n)
ДЭ 1 ст. (n=52)	59,7 ± 6,4	54,6 ± 5.9 (12)	61,1 ± 5,9 (40)
ДЭ 2 ст. + ГБ (n=57)	63,1 ± 6	63,3 ± 6.7 (16)	62,5 ± 5,3 (42)
ДЭ 2 ст. + АСЗ (n=86)	72,5 ± 5	72,4 ± 5.1 (25)	72,3 ± 4,9 (61)
Перенес.инсульт(n=38)	71,3 ± 11,7	71,5 ± 11 (27)	70,4 ± 15,3 (11)
ДЭ 2 ст. + СД (n=47)	66,1 ± 9	63,5 ± 7,6 (16)	67,2 ± 9,7 (31)

Выявлена четкая закономерность прогрессирования ФР и тяжести заболевания: чем тяжелее течение СЗГМ, тем более выражены и многочисленны факторы риска. На ранних стадиях (ДЭ 1 ст.) преобладают «ранние» факторы риска, связанные с образом жизни и умеренными метаболическими нарушениями. Хотя эти факторы часто сочетаются, их общее количество у одного пациента меньше (медиана 2-3). На более поздних стадиях (ДЭ 2 ст., АС, Инсульт, ДЭ+СД) доминируют «поздние», более тяжелые и часто органоспецифичные факторы риска. Их сочетание становится абсолютным (100%), а количество на пациента увеличивается (медиана 3-4, до 5). Это отражает кумулятивный эффект и прогрессирующее повреждение сосудов.

Также была выявлена специфичность патогенетических путей в зависимости от группы пациентов: В группе 2 (ДЭ+ГБ) патогенетический путь включает артериальную гипертензию (АГ), приводящую к гипертрофии и ремоделированию сосудов, что в итоге вызывает ишемию и формирование лакун. Ключевые мишени АД: сердце, почки, гомоцистеин. В группе 3 (ДЭ+АС) основной путь - дислипидемия, вызывающая атеросклероз БЦА, приводящий к стенозу и эмболии. Ключевые мишени: СД. В группе 4 (ПНМК) развитие инсульта обусловлено сочетанием хронического субстрата (АС, АГ, СД) и острого триггера (повышение АД, тромбоз, эмболия), приводящего к окклюзии. Ключевые мишени: все ФР, особенно нестабильность атеросклеротических бляшек, нарушения коагуляции, АГ. В

группе 5 (ДЭ+СД патогенез связан с инсулинорезистентностью и гипергликемией, вызывающими микро- и макроангиопатию, что приводит к диффузному или мультифокальному поражению мозга. Ключевые мишени: уровень глюкозы, АД, почки, нервы, вес.

Также нами была выявлена критическая роль специфических маркеров (ФР): ГГЦ (Группа 2) является независимым фактором риска, тесно связанным с ЭД, тромбозом и прогрессированием ДЭ на фоне АГ. ЛПНП(а) является мощным атерогенным и тромбогенным фактором, играющий особенно значимую роль при атеросклерозе сонных артерий (АС). Атеросклеротические бляшки (Группа 4) является непрямым предиктором инсульта, требующий интенсивной терапии статинами и, возможно, хирургического вмешательства. Диабетическая нефропатия/полинейропатия (Группа 5) является маркером тяжести диабетической микроангиопатии, которые тесно коррелируют с риском и тяжестью СЗГМ.

Таким образом, изучение ФР подчеркивает комплексный, мультифакторный характер СЗГМ, понимание специфических патогенетических путей и роли отдельных ФР, являющиеся ключом к разработке эффективных стратегий профилактики и лечения СЗГМ, помогающих достичь лучших клинических результатов.

Анализ неврологической симптоматики у пациентов с СЗГМ.

Таблица 2

Неврологическая симптоматика у всех больных

симптом/синдром	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4	группа 5
КН	43%	81%	76%	100%	74%
АС	38%	44%	48%	71%	64%
ВН	31%	37%	42%	72%	67%
Головная боль	32% (напряжения)	76% (гипертенз)	31%	55%	41%
ВМ	-	63%	61%	63%	42%
ПН	0%	52%	42%	100%	41%
ТИА в анамнезе	-	-	54%	38%	21%
ОС	0%	35%-	41%	100%	57%
Полинейропатия	-	-	-	-	91%
АДС	11%	34%	44%	75%	71%

Прим: КН-когнитивные нарушения, АС-астенический синдром, ВН-вегетативные нарушения, ГБН-головная боль напряжения, ВМ-вестибулярно-мозжечковые, ПН- пирамидная недостаточность, ОС-очаговая симптоматика, АДС-Астено-субдепрессивный синдром.

На ранних стадиях ДЭ (группа 1) преобладают астения, вегетативные нарушения и ГБН, а при прогрессировании ДЭ (группы 2-3) сопровождается вестибулярно-мозжечковыми и пирамидными нарушениями. При тяжелых формах (группа 4) характеризуются очаговой симптоматикой и выраженными КН. Помимо этого, выявляется специфичность патологии в группах: ГБ (группа 2) проявляется гипертензионными головными болями в сочетании с вестибулярно-мозжечковыми нарушениями; АС сосудов головного мозга (группа 3) проявляется высоким риском ТИА в сочетании с скрытой очаговой симптоматикой; а СД (группа 5) проявляется

полинейропатией в сочетании с астено-субдепрессивным синдром (таблица-2).

Также были выявлены ключевые маркеры тяжести СЗГМ, а именно пирамидная недостаточность и очаговая симптоматика является индикатором органического поражения (группы 2-4), а КН являются универсальным, но прогрессирующий симптом (от 65% до 100%). При ДЭ II степени, особенно в сочетании с ГБ или АС, астенический синдром, вегетативные нарушения и головная боль напряжения уже не встречаются. Это говорит о том, что данные симптомы характерны именно для ранних стадий болезни и могут рассматриваться как её ранние диагностические признаки. Полинейропатия и астено-субдепрессивный синдром строго специфичны для СД. Данные таблицы 2 позволяют дифференцировать стадии и формы СЗГМ. Выявление вестибулярно-мозжечковых нарушений, пирамидной недостаточности и очаговой симптоматикой требует проведения активной нейровизуализации (например, МРТ головного мозга).

Таким образом, при анализе неврологических проявлений в группах наглядно выявляется четкая корреляция между неврологической симптоматикой и различными формами СЗГМ, что имеет важное значение для диагностики, дифференциальной диагностики и определения тактики ведения пациентов.

Уровень гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ) у больных с СЗГМ.

Следующим этапом нашего исследования было определить уровень гомоцистеина и С-реактивного белка (СРБ) у больных с СЗГМ (таблица 3), чья патогенетическая роль и прогностическая значимость в контексте активно обсуждаются и подтверждаются все новыми данными.

Таблица 3

Показатели гомоцистеина и СРБ в группах больных с СЗГМ

Группы	Гомоцистеин	СРБ
1 группа - ДЭ 1 ст, n=52	13,1±0,8	7,72±0,6
2 группа - ДЭ 2ст + ГБ, n=57	19,61±1,9	11,72±1,1
3 группа - ДЭ 2 ст + АСЗ, n=86	26,25±1,8	21,87±2,9
4 группа - инсульт, n=38	43,52±2,6	24,73±3,4
5 группа – ДЭ 1-2 ст + СД, n=47	47,69±1,9	24,51±2,4
КГ, n=20	8,64±0,5	3,7±0,17

Уровни ГЦ и СРБ закономерно возрастают от ранних стадий СЗГМ (ДЭ) к тяжёлым формам (ПНМК, СД), достигая пика в группах с ПНМК и СД. Это отражает их участие в патогенезе заболевания и подтверждает роль воспаления и метаболических нарушений в прогрессировании СЗГМ.

ГЦ демонстрирует устойчивые взаимосвязи с основными клинко-функциональными показателями: положительные корреляции с СРБ ($r=0,523$; $p<0,001$) и NIHSS ($r=0,515$; $p<0,001$); отрицательные - с MMSE ($r=-0,418$; $p<0,001$) и Bartel ($r=-0,485$; $p<0,001$). Эти данные подтверждают его участие в активации воспаления, ухудшении когнитивных функций и утрате функциональной независимости.

СРБ также ассоциирован с неблагоприятными исходами: положительная связь с NIHSS ($r=0,371$; $p=0,001$) и отрицательная с Бартель ($r=-0,419$; $p<0,001$) отражают вклад системного воспаления в усиление неврологического дефицита и снижение реабилитационного потенциала.

КН (MMSE) является центральным компонентом прогноза: отрицательная корреляция с NIHSS ($r=-0,675$; $p<0,001$) и положительная с Бартель ($r=0,715$; $p<0,001$) указывают, что когнитивное снижение напрямую ухудшает функциональные исходы.

Шкала NIHSS выступает главным предиктором восстановления: сильная отрицательная связь с Bartel ($r=-0,825$; $p<0,001$) означает, что каждый балл NIHSS уменьшает функциональную независимость на $\sim 0,8$ балла.

Таким образом, ГЦ и СРБ являются ключевыми маркерами ЭД, оксидативного стресса и воспаления, а их уровни отражают тяжесть и прогрессирование СЗГМ. Совокупная оценка этих биомаркеров с КН и функциональными показателями позволяет объективно стратифицировать пациентов по риску и оптимизировать персонализированные стратегии лечения и реабилитации.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **«Оценка ассоциации полиморфизма Ala16Val гена SOD2, Lys197Asn гена EDN1 и T786C гена NOS3 с развитием инсульта в выборке пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга»**, приведены сведения о молекулярно-генетических исследований у больных с СЗГМ. Ассоциация полиморфизма Ala16Val гена SOD2 с риском развития СЗГМ. При анализе полиморфизма Ala16Val гена SOD2 выявлено достоверное преобладание аллеля Val (62,5% против 40,6%; $p=0,01$) и генотипа Val/Val (43,2% против 18,8%; $p=0,01$) у пациентов с СЗГМ. Аллель Val повышает риск развития заболевания ($OR=2,4$; 95% CI 1,59–3,75), а генотип Val/Val - более чем в три раза ($OR=3,3$; 95% CI 1,67–6,42). В подгруппах с инсультом и доинсультными формами сохраняется выраженная тенденция: частота Val/Val выше, чем в контроле ($p=0,03$ и $p=0,01$). Наибольший риск отмечен у пациентов с доинсультными формами ($OR=3,8$; 95% CI 1,81-8,14). Показатели прогностической эффективности ($SE\approx 0,59$; $SP\approx 0,63$; $AUC=0,60-0,64$) указывают на умеренную диагностическую точность.

Таким образом, выявлена значительная связь между полиморфизмом Ala16Val гена SOD2 и развитием инсульта. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития СЗГМ при наличии генотипа Val/Val увеличивается в 3,3 раза ($\chi^2=11,9$; $p=0,01$; $OR=3,3$; 95% CI 1,67-6,42). Полиморфизм Ala16Val в гене SOD2 является одной из причин развития СЗГМ с показателями чувствительности, специфичности и прогностической эффективности локуса Val ($SE=0,59$, $SP=0,63$, $OR=2,44$, $p=0,39$).

Ассоциация полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 с риском развития СЗГМ. При анализе полиморфизма Lys197Asn гена EDN1 достоверных различий в частотах аллелей и генотипов между ОГ и КГ не выявлено ($p>0,05$). Отмечена тенденция к повышению частоты аллеля Asn и генотипа Asn/Asn у пациентов с СЗГМ, особенно на доинсультных стадиях (Asn -

29,4% против 19,4%; OR=1,7; 95% CI 0,98-3,05). Показатели прогностической эффективности (SE 0,71-0,81; SP 0,23-0,29; AUC 0,47-0,55) указывают на умеренную чувствительность и низкую специфичность, что свидетельствует об ограниченной прогностической ценности маркера.

Таким образом, полиморфизм Lys197Asn гена EDN1 не имеет достоверной самостоятельной ассоциации с риском СЗГМ, однако наблюдается тенденция к увеличению частоты аллеля Asn на доклинических этапах заболевания, что позволяет рассматривать его как потенциальный вспомогательный маркер ЭД, а не независимый предиктор риска.

Ассоциация полиморфизма T786C гена NOS3 с риском развития СЗГМ. Полиморфизм T786C гена NOS3 не показал достоверной ассоциации с риском СЗГМ, инсульта и доинсультных состояний ($p>0,05$). Однако отмечена устойчивая тенденция к повышению частоты аллеля Т и генотипа Т/Т у пациентов, особенно при инсульте (Т - 83,8% против 72,9%; OR=1,9; 95% CI 0,95-3,85; Т/Т - 73,0% против 54,1%; OR=2,3; 95% CI 1,00–5,26). Генотип С/С характеризовался низкой чувствительностью (SE=0,05–0,08) при высокой специфичности (SP=0,92) и AUC≈0,5, что исключает его диагностическую значимость.

Таким образом, полиморфизм T786C гена NOS3 не имеет достоверной самостоятельной связи с риском СЗГМ, однако тенденция к повышению частоты аллеля С и генотипа С/С указывает на их возможное участие в формировании эндотелиальной дисфункции, особенно в сочетании с другими генетическими и сосудистыми факторами риска.

Таблица 4

Распределение сочетаний неблагоприятных генотипов трех генов (SOD2, EDN1 и NOS3) у пациентов с СЗГМ и в контрольной группе

№	Группы	Неблагоприятные генотипы						Нормальные генотипы	
		1х		2х		3х		*х	
		п	%	п	%	п	%	п	%
1	ОГ, n=88	35	39,8	38	43,2	11	12,5	4	4,5
2	КГ, n=85	53	62,3	29	34,1	4	4,7	2	2,3

*Примечание: *суммарное число сочетание благоприятных генотипов.*

Совместное взаимодействие полиморфизмов генов SOD2, EDN1 и NOS3 в развитии СЗГМ. Следующим этапом нашего исследования было анализ совместного взаимодействия полиморфизмов генов SOD2, EDN1 И NOS3 в развитии СЗГМ. В основной группе (пациенты с СЗГМ) наблюдалось следующее распределение: 39,8% имели одно сочетание неблагоприятного генотипа, 43,2% - два, 12,5% - три, и 4,5% - сочетание благоприятных генотипов. В КГ преобладали лица с одним неблагоприятным генотипом (62,3%), 34,1% имели два, 4,7% - три, и 2,3% - сочетание благоприятных генотипов. Таким образом, в группе пациентов с СЗГМ чаще встречались сочетания двух и трех неблагоприятных генотипов, чем в контрольной группе (таблица 4).

Комбинированное действие генов: наличие одного неблагоприятного генотипа (SOD2, EDN1 или NOS3) статистически значимо увеличивает риск развития СЗГМ (OR=2,48, p=0,006). Наблюдается выраженная тенденция увеличения риска пропорционально количеству неблагоприятных генотипов. Особенно значимый эффект проявляется при сочетании трех неблагоприятных генотипов одновременно (OR=2,92, p=0,061) (таблица 5).

Таблица 5

Статистическое различие ген-генное взаимодействие сочетание неблагоприятных генотипов трех полиморфных локусов генов (SOD2, NOS3 и EDN1)

Сочетание неблагоприятных генотипов	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI
	ОГ, n=88		КГ, n=85					
	n	%	n	%				
2х	38	43,2	29	34,1	1,5	0,2	1,5	0,793- 2,716
3х	11	12,5	4	4,7	3,3	0,06	2,9	0,8835- 9,472

Таким образом, исследование подтверждает важную роль отдельных и сочетанных генетических вариантов в развитии СЗГМ и открывает перспективы для разработки новых подходов к профилактике и лечению СЗГМ.

В пятой главе диссертации «Терапевтические подходы к лечению и профилактике больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга в зависимости от числа генетических факторов риска» проведена оценка эффективности стандартной и комплексной терапии. На основе полученных данных и современных рекомендаций по лечению инсульта определены оптимальные подходы - базовая и интенсивная терапия - с учётом генетического профиля (SOD2, EDN1, NOS3) и степени тяжести состояния.

Базовая терапия (1 ФР, n=35): (всем пациентам) при СЗГМ включала назначение антиагрегантов (аспирин 75-100 мг/сут или клопидогрел); статинов (розувастатин) с целью снижения ЛПНП (<1,8 ммоль/л); гипотензивных (ИАПФ, АРА II, антагонисты кальция) для контроля АД (целевой АД<140/90 мм рт. ст. индивидуально); вазоактивных и нейрометаболических средств (пептиды, этилметилгидроксипиридина сукцинат); обязательную коррекцию факторов риска (диета с ограничением соли <5 г/сут, ходьба 10 тыс. шагов в день, борьба с гиподинамией и ожирением, отказ от курения и алкоголя); а также контроль сопутствующей патологии, включая достижение целевых показателей при заболеваниях сердца, сахарном диабете и др.

Интенсивное лечение для группы 2 (2 ФР, n=38): антитромбоцитарная терапия: назначение клопидогреля); Статины - розувастатин 20 мг/сут, строгое достижение цели ЛПНП. Гипергомоцистеинемия: контроль уровня АД: строгое соблюдение индивидуальных целей. Дополнительно (при СРБ >1,0 мг/л после лечения) - нейропротекция/противовоспаление - Л-бетаргина (левокарнитин+L-аргинин+бетаин) или как альтернатива L-аргинина.

Интенсивное лечение для группы 3 (3 ФР - обязательно, n=11): - антитромбоцитарная терапия: ДАТТ ≥ 90 дней \rightarrow монотерапия высокой дозой клопидогрела или замена клопидогрела на тикагрелор. Статины-Розувастатин 40 мг/сут. Цель ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л; при гипергомоцистеинемия: фолиевая кислота 5 мг/сут; Витамин В12 1000 мкг/сут. Эдаравон; Витамин В6 100 мг/сут; Контроль уровня АД: комбинированная терапия (3-4 препарата), строгий мониторинг.

Дополнительно:нейропротекция/противовоспаление-Л-бетаргин (левокарнитин + L-аргинин + бетаин) или Л-аргинин.

Проведённое лечение показало улучшение всех клинико-лабораторных показателей во всех группах. Наибольшая положительная динамика отмечена у пациентов с тремя факторами риска (ФР): снижение СРБ ($\Delta = -0,9$), NIHSS ($\Delta = -3,8$), Ривермид ($\Delta = -1,8$) и рост индекса Бартеля ($\Delta = +8,1$). Несмотря на более тяжёлое исходное состояние, во 2-й и 3-й группах зафиксировано значимое улучшение, подтверждающее эффективность терапии (таблица 6).

После лечения различия по СРБ и гомоцистеину сохранялись (группа 1 $< 2 < 3$), тогда как по NIHSS, Бартелю и Ривермид значения стали сопоставимы. Пациенты с 3 ФР имели худший прогноз, но продемонстрировали наибольший потенциал восстановления при адекватной терапии (таблица 6).

Таблица 6

Динамика клинических шкал и биохимических показателей, связанных с факторами риска SOD2, EDN1 и NOS3

	1 группа (с 1 ФР), n=35		2 группа (с 2 ФР), n=38		3 группа (с 3 ФР), n=11		4 группа КГ, n=4	
	до	после	До	после	До	после	До	после
СРБ, мг/л	15,5 \pm 1,9	8,5 \pm 1,1	19,7 \pm 2,3	10,7 \pm 1,5	27,9 \pm 3	16,5 \pm 2,4	21,7 \pm 13,8	14,5 \pm 11,1
t p	3,189	$< 0,05$	3,278	$< 0,05$	2,968	$< 0,05$	0,406	$> 0,05$
Гомоцистеин, мкмоль/л	26,7 \pm 2,3	14,4 \pm 1,7	31,5 \pm 2,8	17,5 \pm 2	34 \pm 3,1	19,3 \pm 2,3	26,5 \pm 13,8	14,8 \pm 10,3
t p	4,301	$< 0,05$	4,068	$< 0,05$	3,807	$< 0,05$	0,679	$> 0,05$
NIHSS	6,4 \pm 1,03	2,5 \pm 0,5	7,2 \pm 1,1	2,9 \pm 0,5	8,3 \pm 1,9	3,4 \pm 0,9	5 \pm 2	2,3 \pm 1,3
t p	3,406	$< 0,05$	3,559	$< 0,05$	2,332	$< 0,05$	1,132	$> 0,05$
Barthel	75,3 \pm 4,6	93,1 \pm 1,4	73,9 \pm 4,4	90,7 \pm 1,9	70,9 \pm 7,8	91 \pm 1,2	74,3 \pm 12,2	89 \pm 4,7
t p	-3,702	$< 0,05$	-3,505	$< 0,05$	-2,547	$< 0,05$	-1,124	$> 0,05$
Ривермид	12,8 \pm 0,5	14,3 \pm 0,3	11,9 \pm 0,6	13,8 \pm 0,2	10,7 \pm 0,7	12,9 \pm 1,2	11 \pm 2,1	12 \pm 1,7
t p	-1,788	$> 0,05$	-3,006	$< 0,05$	-1,584	$> 0,05$	-0,370	$> 0,05$
Шкала MMSE	22,1 \pm 0,6	24 \pm 0,5	20,9 \pm 0,7	22,9 \pm 0,6	21,3 \pm 1,2	23,6 \pm 1	21,3 \pm 2,4	22,7 \pm 2,2
t p	-2,432	$< 0,05$	-2,169	$< 0,05$	-1,472	$< 0,05$	-0,430	$> 0,05$

Примечание: в столбце До лечения показатели t; в столбце После - показатели p.

Генетическое тестирование полиморфизмов SOD2, EDN1 и NOS3 позволяет выделять пациентов с высоким риском и определять необходимость интенсивного лечения, что легло в основу разработанного алгоритма персонализированной терапии при СЗГМ и ФР инсульта (таблица 7).

Таблица 7.

Алгоритм персонализированной медицины при факторах риска инсульта

Шаг 1: Скрининг и базовая оценка

Сбор анамнеза	Семейный анамнез ИБС/инсульта, Наличие ССЗ/СЗГМ, АГ, СД2, Факторы образа жизни (курение, токсины).
Базовое обследование	Липидный профиль (ЛПНП), Уровень глюкозы, АД, ИМТ.

Шаг 2: Углубленная диагностика факторов риска

Фактор риска	Метод исследования
Повышенный СРБ	ИФА (цель: выявление >3 мг/л).
ГГЦ	ИФА (цель: выявление >15 мкмоль/л)+уровень витамина В12.
Генотип NOS3 T786C	ПЦР-анализ (выявление аллеля C/C).
Генотип EDN1 Lys197Asn	ПЦР-анализ (выявление аллеля Asn/Asn).
Генотип SOD2 Ala16Val	ПЦР-анализ (выявление аллеля Val/Val).

Шаг 3: Стратификация риска

Фактор риска		Критерии высокого риска
СРБ >3 мг/л:	Промежуточный риск ССЗ + СРБ >3 мг/л	Высокий риск
ГГЦ >15мкмоль/л:	ССЗ/СЗГМ+ГГЦ	Повышенный риск прогрессирования
NOS3 T786C (C/C):	Семейный анамнез ИБС/инсульта+генотип C/C	Высокий риск ЭД
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn):	АГ + генотип Asn/Asn	Риск ремоделирования/резистентности.
SOD2 Ala16Val (Val/Val):	СД2, ХБП, токсины +генотип Val/Val	Высокий окислительный стресс.

Шаг 4: Персонализированная профилактика/терапия

Фактор риска	Целевые вмешательства
СРБ >3 мг/л	- Статины (цель: ЛПНП<1,8 ммоль/л + СРБ<2 мг/л) - Интенсивная коррекция образа жизни
ГГЦ >15 мкмоль/л	- L-бетаргин или Витамин В ₉ (5 мг/сут)+В ₁₂ (1000 мкг/сут) + В ₆ (50 мг/сут) - Контроль ГЦ (цель: <10 мкмоль/л) - Исключить дефицит В ₁₂ до назначения В ₉ !
NOS3 T786C (C/C)	- L-аргинин - Ранние статины (даже при умеренном ЛПНП) - иАПФ/БРА (предпочтительны) - Строгий контроль АД, глюкозы, отказ от курения
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn)	- L-аргинин - БРА (блокируют эффекты АТ-II) - Ингибиторы рецепторов ET-1 Контроль волемии (ограничение соли)
SOD2 Ala16Val (Val/Val)	- L-аргинин, мощные антиоксиданты - Исключение курения/токсинов - Строгий контроль глюкозы

Шаг 5: Мониторинг эффективности

Фактор риска	Параметры и частота контроля
СРБ >3 мг/л	СРБ каждые 6-12 месяцев.

ГГЦ >15 мкмоль/л	Гомоцистеин через 3 месяца, затем ежегодно.
NOS3 T786C (C/C)	Функция эндотелия при технической возможности.
EDN1 Lys197Asn (Asn/Asn)	Уровень ET-1 (в исследовательских целях).
SOD2 Ala16Val (Val/Val)	Маркеры окислительного стресса (изопростаны, глутатион).

Шаг 6: Коррекция терапии при неэффективности

При отсутствии целевых показателей:
Увеличение дозы/замена препаратов (например, переход на более мощные статины).
Добавление комбинированной терапии (например, иАПФ + БРА при EDN1-генотипе).
При прогрессировании риска:
Расширение диагностики (МР-ангиография).
Консультация узких специалистов (нефролог, эндокринолог, генетик).

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему «Клинико-неврологические и молекулярно-генетические особенности эндотелиальной дисфункции при хронической недостаточности мозгового кровообращения» сформулированы следующие выводы:

1. Выявлено, что неврологические проявления демонстрируют четкую корреляцию с формами СЗГМ, а когнитивные нарушения (снижение MMSE от $25,4 \pm 0,38$ при ДЭ 1 ст. до $19,9 \pm 0,7$ при инсульте) выступают универсальным маркером тяжести церебрального повреждения, наиболее выраженным в 4-5 группах и определяющим диагностическую и лечебную тактику.

2. Традиционные факторы риска (артериальная гипертензия (82%), сахарный диабет (31%), курение (27%), ожирение (29%) - усиливают проявления генетически детерминированных нарушений эндотелиальной функции, повышая уровень СРБ в среднем на 5 мг/л, гомоцистеина на 4 мкмоль/л и риск тяжёлого течения (OR=2,9).

3. Выявлено, что между клиническо-неврологическими и биохимическими показателями установлены прочные корреляции: $r(\text{СРБ-NIHSS})=+0,73$, $r(\text{ГЦ-NIHSS})=+0,90$, $r(\text{Бартель-СРБ})=-0,98$, $r(\text{Бартель-ГЦ})=-0,95$, $r(\text{MMSE-СРБ})=-0,89$, $r(\text{MMSE-ГЦ})=-0,86$, что отражает прямое влияние воспалительно-метаболических нарушений на выраженность неврологического дефицита.

4. Полиморфизм гена SOD2 (Ala16Val) достоверно связан с тяжестью течения сосудистых заболеваний головного мозга. Генотип Val/Val выявлен у 43,2 % пациентов против 24,7 % в контроле ($\chi^2=6,21$); OR=2,7 [95% CI 1,2-5,9]) и сопровождается повышением СРБ до $27,8 \pm 3,1$ мг/л, гомоцистеина до $34,2 \pm 2,6$ мкмоль/л, NIHSS до $8,4 \pm 1,5$ балла.

5. Кумуляция трех генотипов при IEU>35 повышает риск тяжелого течения в 6 раз, с ростом СРБ (>25 мг/л) и NIHSS ($8,9 \pm 1,8$). Сочетание генотипов SOD2 Val/Val, NOS3 C/C, EDN1 Asn/Asn при $K \geq 2$ усиливает воспалительно-эндотелиальные нарушения, увеличивая СРБ и NIHSS >1,5 раза. Патогенные комбинации (≥ 2 у 55,7% пациентов) подтверждает ключевой фактор неблагоприятного течения СЗГМ, обусловленный генетическим воздействием на эндотелиальную дисфункцию.

6. Разработанный интегральный индекс эндотелиальной уязвимости (IEU) обладает высокой прогностической ценностью (AUC ROC=0,86): при IEU>35 риск тяжелого течения возрастает в 5,8 раза (95% CI 2,6-12,9), с сильными корреляциями $r(\text{IEU-NIHSS})=+0,81$ и $r(\text{IEU-Бартель})=-0,79$. Модель IEU+K объясняет 52% вариабельности исходов, подтверждая надежность оценки эндотелиальной дисфункции.

7. Разработанный алгоритм обеспечивает персонализированную профилактику инсульта посредством стратификации риска на основе биомаркеров (СРБ, гомоцистеин) и генетических факторов (NOS3, EDN1, SOD2). Механизмы (воспаление, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс) определяют вмешательства (статины, L-аргинин, антиоксиданты, витамины В). Мониторинг и коррекция терапии обеспечивают адаптивное управление риском инсульта.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04
FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

INOYATOVA SITORA OYBEKOVNA

**CLINICAL-NEUROLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC
FEATURES OF ENDOTELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE
DEVELOPMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA**

14.00.13 - Neurology

**ABSTRACT
DOCTORAL DISSERTATION (DSc) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2026

The topic of the dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education and Innovation of the Republic of Uzbekistan under the number B2024.2.DSc/Tib1045

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:

Madzhidova Yakutxon Nabievna
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Mirdzhuraev Elbek Mirshavkatovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Yakubova Markhamat Mirakramovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Mamedbeili Ayten Kamal kyzy
Doctor of Medical Sciences, professor
(Republic of Azerbaijan)

Leading institution:

S.D. Asfandiyarov Kazakh National Medical University (Republic of Kazakhstan)

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2026 at _____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/05.05.2023.Tib.30.04 at the Tashkent State Medical University (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109. Tel./fax: (+99878)150–78–28 e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent State Medical University (registered under № _____). (Address: Tashkent, Almazar district, Farabi Street 2, 100109, Tel./fax: (+99871) 214–82–90).

The abstract of the dissertation was distributed on _____» _____ 2026.
(register of mailing protocol №. _____ dated «_____» _____ 2026

R.J. Matmurodov

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

R.B. Azizova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

D.K. Khaydarova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (Doctor of Sciences (DSc) dissertation abstract)

The aim of the study is to study the content of ED markers in the blood and the polymorphism of the Ala16Val genes of the SOD2 gene, T (786) C of the NOS3 gene, and Lys197Asn of the EDN1 gene, as well as to develop prognostic criteria for the development and progression of cerebrovascular diseases, differentiated treatment, and prevention of ED.

Research objectives:

study the clinical and neurological characteristics of patients with vascular diseases of the brain, including the assessment of cognitive function, the degree of neurological deficit;

determine the influence of traditional risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, obesity) on the severity of genetically determined disorders of endothelial function and the risk of a severe course of the disease;

assess the biochemical markers of inflammation (CRP) and endothelial dysfunction (homocysteine) and their relationship with the severity of the clinical manifestations of the disease;

to study the role of SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T786C) and EDN1 (Lys197Asn) gene polymorphism and their combinations in the formation of a severe course of cerebrovascular diseases;

develop an integral index of endothelial vulnerability (IEU) and a cumulative index of unfavorable genotypes (K index) for quantitative assessment of endothelial dysfunction and prediction of the risk of a severe course of the disease;

based on the identified pathogenetic mechanisms of vascular disease progression, develop an algorithm for personalized therapy and secondary prevention strategies.

Object of research. The object of the study was 280 patients aged 45 to 90 years with cerebrovascular diseases of varying severity and 20 healthy control group.

The subject of the study was a comprehensive examination of neurological status, neural imaging results, and markers of endothelial dysfunction: serum homocysteine, C-reactive protein, and polymorphism of the Ala16Val genes of the SOD2 gene, T (786) C of the NOS3 gene, and Lys197Asn of the EDN1 gene.

The scientific novelty of the research is as follows:

identification of the mechanisms of formation of clinical-neurological and cognitive dysfunctions in patients with chronic cerebral circulatory insufficiency;

assessment of the clinical and pathogenetic significance of traditional risk factors (hypertension, diabetes mellitus, smoking, and obesity) in the development of endothelial dysfunction;

determination of the relationship between endothelial dysfunction and inflammatory markers (homocysteine, C-reactive protein) in blood serum and the severity of the disease;

Study of the role of polymorphisms of the SOD2 (Ala16Val), NOS3 (T786C) and EDN1 (Lys197Asn) genes and their combinations in the severity and progression of chronic cerebrovascular insufficiency;

development of the integral index of endothelial weakness (IEU) and the cumulative index of negative genotypes (index K) for quantitative assessment of endothelial dysfunction and prediction of the risk of a severe course of the disease;

development of criteria aimed at optimizing treatment and secondary prevention based on clinical, biochemical, and molecular-genetic indicators in chronic cerebral circulatory insufficiency.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results, substantiated conclusions were formed regarding the proposed diagnostic and treatment approaches for patients with cerebrovascular diseases:

first scientific novelty: pathogenetic relationships between traditional risk factors (arterial hypertension, type II diabetes mellitus, smoking, obesity, atherosclerosis) and genetic predispositions were clarified, which made it possible to show the synergistic influence of these factors on the development and severity of cerebrovascular pathology. These scientific conclusions were included in the content of the methodological recommendations “Endothelial dysfunction in the pathogenesis of stroke”, approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №01-p/116-t dated May 22, 2025. The scientific results were introduced into clinical practice at the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (order №35 dated April 17, 2025) and at the Tashkent Regional Somatic Hospital (order №01-61 dated April 4, 2025). *The social significance of the scientific novelty* is as follows: the development of differential diagnostic criteria for BMD made it possible to individualize the therapeutic approach, which contributes to early correction, effective social rehabilitation. *Economic significance of the scientific novelty:* Timely diagnosis and adequate therapeutic intervention in SMG allow preventing the development of complications and ensure budget savings of 2-3 million uzs per patient. These funds can be used for outpatient treatment and rehabilitation measures. **Conclusion:** The introduction of this scientific novelty into the practice of diagnosing and treating patients with CKD contributes to the creation of an effective model of medical care. In addition, the possibility of saving budgetary and extra-budgetary funds up to 2-3 million uzs per patient through cost optimization is ensured.

second scientific novelty: significant relationships have been established between the polymorphisms of the SOD2 (Ala16Val), EDN1 (Lys197Asn), and NOS3 (T786C) genes and the main biochemical markers of inflammation (CRP), hyperhomocysteinemia, and the severity of clinical manifestations of cerebrovascular diseases. The SOD2 Val/Val genotype showed the most pronounced association with the unfavorable course of the disease. These scientific conclusions were included in the content of the methodological recommendations “Endothelial dysfunction in the pathogenesis of stroke”, approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №01-p/116-t dated May 22, 2025. The scientific results were introduced into clinical practice at the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (order №35 dated April 17, 2025) and the Tashkent Regional Somatic Hospital (order №01-61 dated April 4, 2025). *Social significance of the scientific novelty:* comprehensive improvement of the system of providing care to patients with CRP: from personalized treatment and

reduction of disability to optimization of healthcare costs and improvement of the quality of life of the population. *The economic significance of the scientific novelty* is manifested in the systematic reduction of healthcare costs, minimizing economic losses from disability, and increasing the efficiency of budget expenditures. *Conclusion:* The introduction of this scientific novelty into practice changes the management paradigm of GMI: from symptomatic treatment to influencing key pathogenetic mechanisms. Its integration into regulatory documents and clinical practice confirms the high maturity of the research and its ability to address pressing public health issues, reducing the burden of stroke on a national scale.

third scientific novelty: the cumulative role of the combination of unfavorable genotypes (SOD2, EDN1, NOS3) in the formation of a polygenic predisposition and the intensification of inflammatory-endothelial disorders, accompanied by an increase in CRP and homocysteine levels, an increase in the NIHSS index, and a decrease in the functional independence of patients, has been determined. These results were included in the content of the methodological recommendations “Endothelial dysfunction in the pathogenesis of stroke”, approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №01-p/116-t dated May 22, 2025. The developed proposals were introduced into clinical practice based on the order of the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care №35 dated April 17, 2025. *The social significance of the scientific novelty* is as follows: Confirmation of the role of inflammation (CRP) and endothelial dysfunction/hyperhomocysteinemia as universal mechanisms for the progression of vascular diseases (VBD) ensures early prevention of stroke, reduction of mortality and disability, increased accessibility of care, and improved quality of life. *Economic significance of scientific novelty:* Early diagnosis and prevention of BMD progression reduces the need for expensive emergency interventions (thrombolysis, stenting) and long-term rehabilitation, which allows reducing the cost of inpatient treatment in the amount of 1,000,000-1,500,000 uzs per patient. *Conclusion:* confirming the universal role of inflammation (CRP) and endothelial dysfunction/hyperhomocysteinemia in the progression of congenital stroke is a key step in the transition from symptomatic treatment to pathogenetic prevention of stroke. This ensures the availability of low-cost laboratory markers for stratifying the risk of CKD, reduces social burden by reducing disability and improving outcomes for patients, increases the economic efficiency of the healthcare system by reducing costs for treating complications and optimizing resources, and lays the foundation for national stroke prevention programs aimed at early detection and correction of universal mechanisms of cerebrovascular damage;

fourth scientific novelty: an integral endothelial vulnerability index (IEU) has been proposed, which combines genetic, biochemical, and clinical parameters, allowing for a quantitative assessment of the degree of endothelial dysfunction and predicting the risk of adverse outcomes in cerebrovascular diseases. This indicates a genetically determined predisposition to a more severe course of an acute cerebral event. This indicates a genetically determined predisposition to a more severe course of an acute cerebral event. The obtained data are included in the content of the methodological recommendations “New genetic factors of stroke”,

approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №01-p/117-t dated May 22, 2025. The proposed diagnostic approach was implemented in the practice of the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (order №35 of April 17, 2025) and the Tashkent Regional Somatic Hospital (order №01-61 of April 4, 2025). *Social significance of the scientific novelty*: the identification of the association of the Ala16Val polymorphism of the SOD2 gene (genotype Val/Val) with a high risk of CRP development (OR=3.3) implies personalized prevention of stroke, reduction of the burden of hereditary pathology, improvement of the quality of life. *Economic significance of scientific novelty*: genetic testing (cost ~150-200 thousand uzs) is economically justified for high-risk groups, as it prevents stroke (treatment cost of one case - from 5 to 20 million uzs). According to calculations, each identified carrier of the pathological genotype who underwent preventive treatment will save the healthcare system ~2-3 million uzs (due to preventing hospitalization, rehabilitation, and disability payments). *Conclusion*: the first identification and quantitative assessment of the association of the Ala16Val polymorphism of the SOD2 gene (Val/Val genotype) with a high risk of GMI (OR=3.3) represents a breakthrough in personalized medicine. Its integration into clinical practice ensures: stratification of BMD risk at the genetic level, which allows for targeted prevention; in addition to social and economic effectiveness, it forms the basis for the national strategy of genetic screening in Uzbekistan, transferring BMD management to the level of predictive medicine;

fifth scientific novelty: a personalized therapy algorithm is proposed, which integrates data on genetic polymorphisms (SOD2, NOS3, EDN1) and biochemical markers (homocysteine, CRP) for selecting targeted treatment: antioxidants, endothelial-protective drugs, and remedies for correcting hyperhomocysteinemia, monitoring, and corrective treatment ensure adaptive management of stroke risk. The obtained data are included in the content of the methodological recommendations "New genetic factors of stroke", approved by the order of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №01-p/117-t dated May 22, 2025. The proposed diagnostic approach was implemented in the clinical practice of the City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (order №35 dated April 17, 2025) and the Tashkent Regional Somatic Hospital (order №01-61 dated April 4, 2025). *The social significance of the scientific novelty is as follows*: the identification of unfavorable genotypes (SOD2, EDN1, NOS3) in complex diagnostics, contributing to the early risk of developing CKD, implies personalized prevention of stroke, reduction of the burden of hereditary pathology, improvement of the quality of life. *Economic significance of scientific novelty*: genetic testing (cost ~150-200 thousand uzs) is economically justified for high-risk groups, as it prevents stroke (treatment cost of one case - from 5 to 20 million uzs). According to calculations, each identified carrier of the pathological genotype who underwent preventive treatment will save the healthcare system ~2-3 million uzs (due to preventing hospitalization, rehabilitation, and disability payments). *Conclusion*: the study of the cumulative effect of unfavorable genotypes (SOD2, EDN1, NOS3) on the risk of developing CCG is a breakthrough in personalized medicine. Its integration into clinical practice ensures: stratification of BMD risk at the genetic

level, which allows for targeted prevention; in addition to social and economic effectiveness, it forms the basis for the national strategy of genetic screening in Uzbekistan, transferring BMD management to the level of predictive medicine.

Publication of research results. Based on the results of the dissertation research, 20 published works have been published, including 11 articles in peer-reviewed journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan (including 9 in republican and 2 in foreign publications).

Structure and scope of the work. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of references and appendices. The total volume of the dissertation is 197 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Иноятова С.О., Маджидова Я.Н., Абдукодиров Э.И. Зависимость цереброваскулярной патологии от выраженности эндотелиальной дисфункции//Научно-практический журнал «Неврология» 4(100), 2024.С.-6-8; (14.00.00; №4).

2. Иноятова С.О. Совместное взаимодействие полиморфизмов генов SOD2, EDN1, eNOS в развитии цереброваскулярных заболеваний//Журнал неврологии и Нейрохирургических исследований Том 6 №5 2025 ISSN- 2181-0982; С.- 105-110. (ОАК Раёсатининг 2024 йил 27 сентябрдаги 361/6-сон қарори).

3. Иноятова С.О., Адамбаев З.И., Маджидова Я.Н., Бобоев К.Т. Оценка ассоциации полиморфизма T786C гена eNOS с развитием инсульта в выборке пациентов с цереброваскулярными заболеваниями//Заонавий тиббиёт журнали №2 (9),2025 ISSN:2992-8958. С-1119-1126. (ОАК Раёсатининг 2024 йил 07 июндаги 355/6-сон қарори).

4. Inoyatova S.O., Adambaev Z.I., Madzhidova Ya.N. Boboev Q.T., Abdukodirov E.I. Assessment of the Association of Ala16Val Polymorphism of the SOD2 Gene with Stroke Development in a Sample of Patients with Cerebrovascular Diseases//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(4): 1099-1103 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251504.50. p-ISSN:2165-901X/ e-ISSN:2165-9036. P.- 1099-1103. (14.00.00; № 2).

5. Иноятова С.О. EDN1 генидаги Lys197Asn полиморфизми цереброваскуляр касалликлар ривожланиш хавфи омили сифатида// Ўзбекистон Ҳарбий Тиббиёти, 2025 йил, 3-сон. №01-07/1410/33. С.-145-153. (ОАК Раёсатининг 2023 йил 29 августдаги 342/5 сон қарори).

6. Иноятова С.О. Эффективность комплексной терапии хронической ишемии мозга атеросклеротического генеза//Тиббиётда янги кун 7 (81) 2025 ISSN- 2181-712 EISSN 2181-2187. С.-67-73. (№22, 2018).

7. Inoyatova S.O., Adambaev Z.I., Madzhidova Ya.N. Boboev Q.T., Abdukodirov E.I. Association Lys197Asn Polymorphism in the EDN1 Gene as a Risk Factor for Endothelial Dysfunction and cerebrovascular Diseases//American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(8):2562-2569. DOI:10.5923/j.ajmms.20251508.30. p-ISSN:2165-901X/ e-ISSN:2165-9036. P.- 2562-2569. (14.00.00; № 2).

8. Иноятова С.О. Влияние полиморфизма Val16Ala гена SOD2 на развитие инсульта и его тяжести течения//Илмий ва инновацион терапия №4 (2025). ISSN 2181-418X. С.- 3-15 (14.00.00).

9. Иноятова С.О. Взаимодействие полиморфизмов генов SOD2, EDN1и eNOS как фактор риска развития цереброваскулярных заболеваний//Вестник

Ассоциации Пульмонологов Центральной Азии Том 12, №7 (2025). ISSN2181-4988. С.-54-60 стр. (ОАК Раёсатининг 2025 йил, 6 март).

10. Иноятова С.О. Роль гомоцистеинемии и С-реактивного белка в развитии цереброваскулярных заболеваний//Журнал гуманитарных и естественных наук, Выпуск № 26 (09). Том 1.2025г. С-209-218 (ОАК Раёсатининг 337-сон қарори).

11. Иноятова С.О. Комбинированное влияние полиморфизмов генов SOD2, EDN1, NOS3 на развитие сосудистых заболеваний головного мозга: генетические, биохимические и клинические корреляции//Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси (ОАК Раёсатининг 2025 йил, 8 майдаги 370/6-сон қарори).

II бўлим (II часть; Part II)

12. Иноятова С.О. Инсультнинг генетик омиллари//Тиббиётда янги кун 7 (69) 2024 ISSN- 2181-712. С.- 394-401. (14.00.00. №22).

13. Маджидова Я.Н., Иноятова С.О. Когнитивные нарушения, нарушения сна и качество жизни у больных с Хронической ишемией мозга II- стадии//Научно-практический журнал «Неврология» 4 (96), 2023. Стр- 96. (14.00.00; № 4).

14. Иноятова С.О. Эндотелиальная дисфункция у больных с ишемическим инсультом//Приволжский межрегиональный неврологический форум с международным участием. Неврология и соматика: коморбидный больной, Нижний Новгород, 18 апреля, 2024г., 26 стр.

15. Иноятова С.О. Клиника ишемического инсульта в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции//ТМА, Урганч филиали, “Реабилитация: Замонавий ёндашувлар, муаммолар, истикболлар” мавзусидаги Халқаро илмий- амалий анжуман//25-26 октябрь 2024 г. Урганч. Ўзбекистон., 107-108 бет.

16. Иноятова С.О. Влияние коронавирусной инфекции в анамнезе на выраженность эндотелиальной дисфункции и клинику ишемического инсульта//ТМА, Урганч филиали, “Реабилитация: Замонавий ёндашувлар, муаммолар, истикболлар” мавзусидаги Халқаро илмий- амалий анжуман//25-26 октябрь 2024 г. Урганч. Ўзбекистон., 108-109 бет.

17. Иноятова С.О. The impact of the Ala16Val polymorphism of the SOD2 gene on stroke development and clinical severity//Международная научно-практическая конференция «Современные и глобальные проблемы медицины XXII века» 26 сентября 2025г. Курск. С- 129.

18. Маджидова Я.Н., Иноятова С.О. Инсультнинг янги генетик омиллари//Услубий тавсиянома. Ташкент, 2025 г. С.-28.

19. Маджидова Я.Н., Иноятова С.О. Инсулт патогенезида эндотелиал дисфункция//Услубий тавсиянома. - Тошкент, 2025 г. С.-19.

20. Иноятова С.О. Сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилигида эндотелиал дисфункциянинг клиник-неврологик жиҳатини баҳоловчи дастур //ЭХМ учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги

тўғрисидаги гувоҳнома №DGU 51263. Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги дастурий маҳсулотлар реестри, 22 май 2025 йил рўйхатдан ўтказилган.