УДК: 616.132.2-089.168.1:616.12-005.4-053.9

Эшбаев Эркин Абдухалимович – т.ф.д., профессор
РПАМ (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Муйдинов Жавлонбек Иброхимович – Ph.D., доцент
Фарғона жамоат саломат саломатлиги тиббиёт институти (Фарғона, Ўзбекистон)
Аллаберганов Дилшод Шавкатович – Ph.D., доцент
Тошкент давлат тиббиёт университети (Тошкент, Ўзбекистон)

КОРОНАРОАТЕРОСКЛЕРОЗДА ТОМИРЛАР ДЕВОРИДА ЭНДОТЕЛИЙ ЎСИШ ОМИЛИНИНГ ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Аннотация: *Коронароатеросклерозда тож томирларни иммуногисто-кимёвий текширишларда, эндотелий ўсиш омили орқали томирларни жавоб реакцияси ўрганилди. Унга кўра, VGFER-1 маркери асосан атеросклерозга учраган соҳа периметрида сақланиб қолган интимадаги эндотелий ҳужайраларини пролифератив фаоллигини ривожланиш динамикасини ўрганишда муҳим ҳисобланади. Натижада, томир эндотелийсини атероск-леротик пилакчалар периметрида ҳаддан зиёд пролиферацияси томир ички юзасида дағал қопламалар кўринишида деформацияга учраганлигини тасдиқлайди. Натижада эндотелий ўсиш омили коронар томирларни прогрессив стенозланишини компенсирлаши оқибатида, ўткир коронар синдромни клиник морфологик моҳиятини кўрсатувчи белгиларни юзага келиши билан намоён бўлди.*

Калит сўзлар. *Иммуногистокимёвий текшириш, эндотелий ўсиш омили, ўткир коронар синдром, ишемия, миокард, стеноз, некробиоз, дистрофия.*

Эшбаев Эркин Абдухалимович – д.м.н., профессор
РПА (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Муйдинов Жавлонбек Иброхимович – к.м.н., доцент
Ферганский медицинский институт общественного здравоохранения (Фергана, Узбекистан)
Аллаберганов Дилшод Шавкатович – к.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ ПРИ КОРОНАРОАТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Аннотация: *при иммуногистохимическом исследовании коронарных сосудов при коронароатеросклерозе изучали ответную реакцию сосудов с помощью эндотелиального фактора роста. По его словам, маркер vgfer-1 считается важным при изучении динамики развития пролиферативной активности интимных эндотелиальных клеток, которые сохраняются преимущественно по периметру сферы, подвергающейся атеросклерозу. В результате чрезмерная пролиферация сосудистого эндотелия по периметру атеросклеротических бляшек подтверждает, что сосуд деформирован в виде шероховатых чешуек на внутренней поверхности. В результате эндотелиальный фактор роста проявлялся появлением признаков, указывающих на клинико-*

морфологическую природу острого коронарного синдрома, в результате компенсации прогрессирующего стеноза коронарных сосудов.

Ключевые слова: *Иммуногистохимическое исследование, эндотелиальный фактор роста, острый коронарный синдром, ишемия, инфаркт миокарда, стеноз, некробиоз, дистрофия.*

Eshbaev Erkin Abdukhalimovich – D.M.Sc., professor
RPA (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)
Muydinov Zhavlonbek Ibrokhimovich – C.M.Sc., associate professor
Fergana Public Health Medical Institute *(*Fergana*, Uzbekistan)*
Allaberganov Dilshod Shavkatovich – C.M.Sc., associate professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

CHARACTERISTIC FEATURES OF ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE VASCULAR WALL IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Abstract: *in the immunohistochemical study of coronary vessels in coronary atherosclerosis, the vascular response using endothelial growth factor was studied. According to him, the vgfer-1 marker is considered important in studying the dynamics of the proliferative activity of intimate endothelial cells, which persist mainly along the perimeter of the area undergoing atherosclerosis. As a result, excessive proliferation of the vascular endothelium around the perimeter of atherosclerotic plaques confirms that the vessel is deformed in the form of rough scales on the inner surface. As a result, endothelial growth factor was manifested by the appearance of signs indicating the clinical and morphological nature of acute coronary syndrome, as a result of compensation for progressive coronary stenosis.*

Key words: *Immunohistochemical study, endothelial growth factor, acute coronary syndrome, ischemia, myocardial infarction, stenosis, necrobiosis, dystrophy.*

Муаммонинг долзарблиги. Дунёда мультифокал атреосклероз сабабли, эластик ва мушак эластик типдаги томирларни зарарланиши қарийб 126 млн инсонда аниқланган. Дунё аҳолисини 16-18% и ўлимида айнан коронар томирлар етишмовчилиги билан боғлиқ ҳолда юзага келади. Бу эса, ўлим кўрсаткичи бўйича биринчи ўринда, ҳаётий муҳим аъзоларда инфаркт ва инсульт каби оғир летал оқибатлар билан тугалланадиган касаллик ҳисобланади. Атеросклероз билан энг кўп зарарланадиган томирлар бу юрак қон томири ёки коронар томирлар ҳисобланади. Дунёда 45-55 ёшдагилар коронар томирларида атеросклероз билан зарарланиш ўртача 1,97 млрд инсонда аниқланган (Повзун С.Н. 2015). Айнан, ушбу касаллик коронар томирлар стенозини юзага келишида энг ҳал қилувчи патология бўлиб, ҳозирги пайтда эндоваскуляр жарроҳлик амалиётининг асосий муаммоси ҳисобланади. Ўртача ҳар йили 157 млн.дан ортиқ инсонда коронар томирларга стентлаш амалиёти бажарилади. АҚШ да жами вафот этганларнинг 18,8% и коронар томирлар атреосклерози сабабли бўлса, Россия Федерациясида ушбу кўрсаткич 28,4% ни ташкил этади, Европа, Австралия, Канада давлатларида бу кўрсаткич ўртача 21,2% ни ташкил этади. Осиё давлатларидан Хитой, Япония, Корея давлатларида 14,4% аҳолиси ЮИК дан вафот этса, Ўрта Осиё давлатларида бу кўрсаткич 2022 йил маълумотлари бўйича жами ўлимларни 28,2% ни ташкил этган. Бу эса, ЮИК ни ёш жиҳатдан бошқа давлатлардаги ўртача ёш кўрсаткичи бўйича устунлигини ва эрта ёшда кузатилишини англатади. Бу эса, муаммони долзарблиги ва заруратини тақозо этади. Дунёда ҳар йилига 10,8 млн.дан

ортиқ коронар томирларни шунтлаш амалиёти бажарилади. Коронар томирлардан ўлим кўрсаткичи бўйича, АҚШ да 100 мингтага 117,1 та, Россия Федерациясида 100 мингтага 781,4 та, Евроиттифоқда 100 мингтага 137,5 тани ташкил этса, Ўрта Осиё давлатларида ҳар 100 мингтага ўртача 816,5 тани ташкил этади.

Кардиожарроҳлик амалиётидаги доимий оғир асоратлардан бири, миокардда юзага келадиган фибрилляция жараёни 10-65% ни ташкил этиб, ўлим кўрсаткичи бўйича 16% ни ташкил этади. АҚШ жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда миокард фибрилляцияси ўртача 16-50 % ни ташкил этиб, эркакларда ўлим кўрсаткичи 20% ни ташкил этса, аёлларда бу кўрсаткич 13-21% ни ташкил этади.

Айнан ушбу ўлимга олиб келувчи асоратларни олдини олиш ёки прогнозлашда, летал кўрсаткичларини камайтириш мақсадида миокардни морфологик ва иммуногистокимёвий хос ўзгаришларини ўрганиш зарурати ҳанузгача ўз ечимини кутмоқда. Муаммони ҳал қилишда, коронар томирларда юзага келадиган стенозларни морфологик жиҳатларини ўрганиш ва танатогенез механизмини баҳолаш мақсадида ушбу тадқиқот мавзуси танланди. Бу мавзу ўз ўрнида, меҳнатга лаёқатли қатлам орасида ўлим кўрсаткичини камайтириш ва давлатнинг ижтимоий-иқтисодий жиҳатларини ривожланиши учун тўсқинлик қилиши муаммонинг стратегик долзарблигини яна бир бор тасдиқлайди.

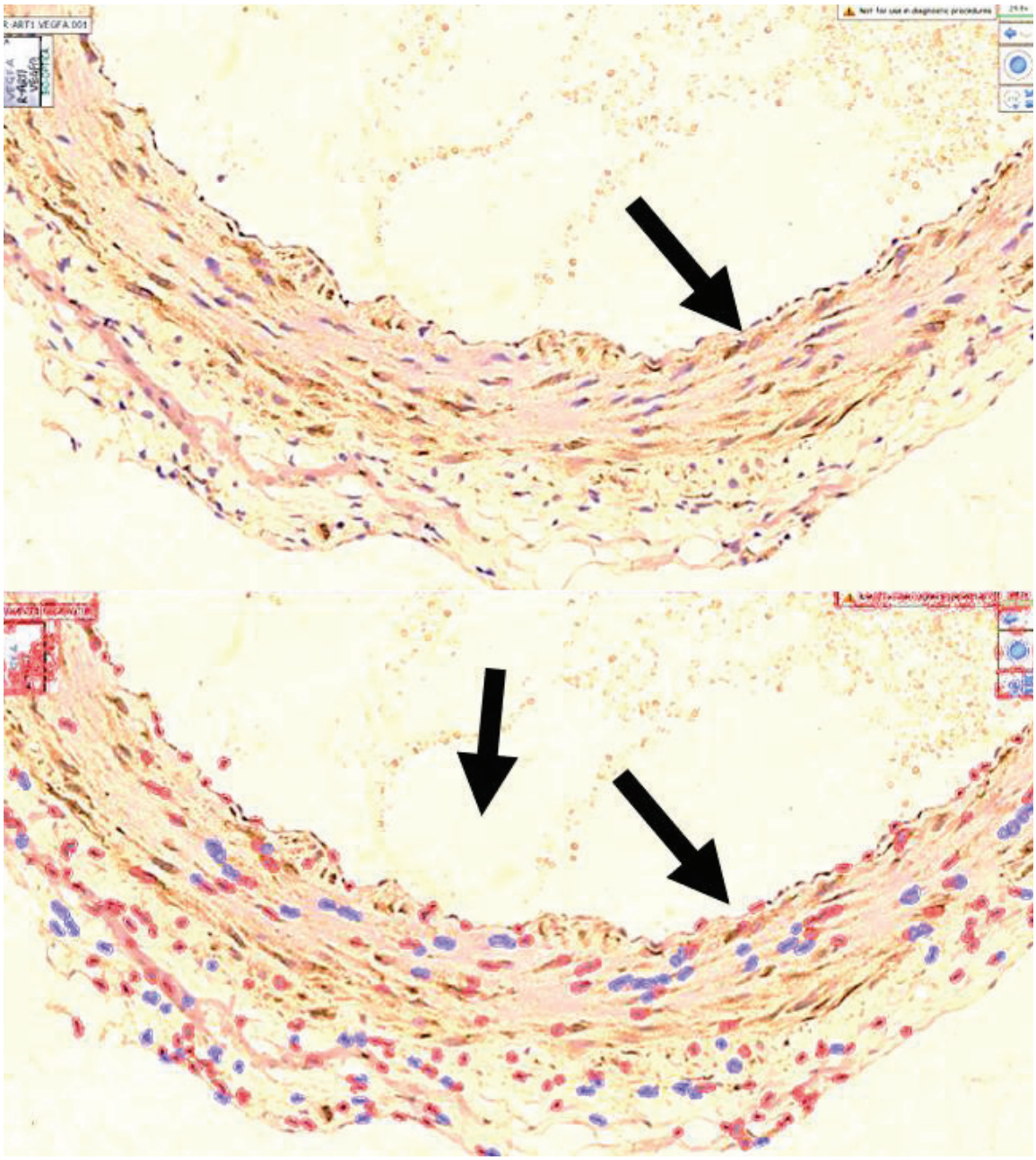
Материал ва усуллар. Тадқиқотда клиник-анамнестик, VEGFA-1 иммуногистокимёвий бўяш усули ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотни мақсади. Атеросклерозда коронар томирлар стенози ва миокарддаги ўзгаришларни ташхислаш ва даволашни режалаштиришда иммуногистокимёвий текширишларни хос жиҳатларини ўрганиш ва амалий тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат

Натижа ва муҳокама. Тадқиқотимизда ўрганилаётган эндотелий ўсиш омили ҳар қандай томир патологиясида интиманинг фаол ҳужайралари бўлган эндотелий ҳужайраларини функционал зўриқиши ва гипоксияни кучайиши билан тушунтирилади. Айни ишимизда атеросклерозда коронар томирларнинг диффуз озиқланиши атероматоз ўзгарган соҳаларда бўлса, кам ўзгаришларга учраган ўчоқ периметрида бу кўрсаткичларни компенсатор кўринишидаги кучайиши, эндотелий ўсиш омилини кучайиши эндотелиоз кўринишида намоён бўлганлигини асослайди. Иммуногистокимёвий текширишларда VEGFA-1 проангиоген моддалар сифатида капиллярларнинг янги ҳосил бўлишида жуда самарали регулятор ҳисобланиб, уларнинг ўзаро таъсири рецепторнинг интрацитоплазматик қисмида жойлашган тирозин қолдиғи томонидан фаоллашади ва эндотелиал ҳужайралардаги турли сигнал каскадларини, жумладан пролиферация, миграция ва қон томир ўтказувчанлигини оширади. Ушбу омилларнинг эндотелий ҳужайраларига таъсир қилишининг барча механизмлари мураккаб (VEGF цитокинлар, ҳамда уларнинг эрувчан рецепторлари ва антогонистлари билан, ҳужайрадан ташқари матрицадан чиқарилишини тартибга солувчи протеолитик ферментлар билан динамик комбинацияда ишлайди).

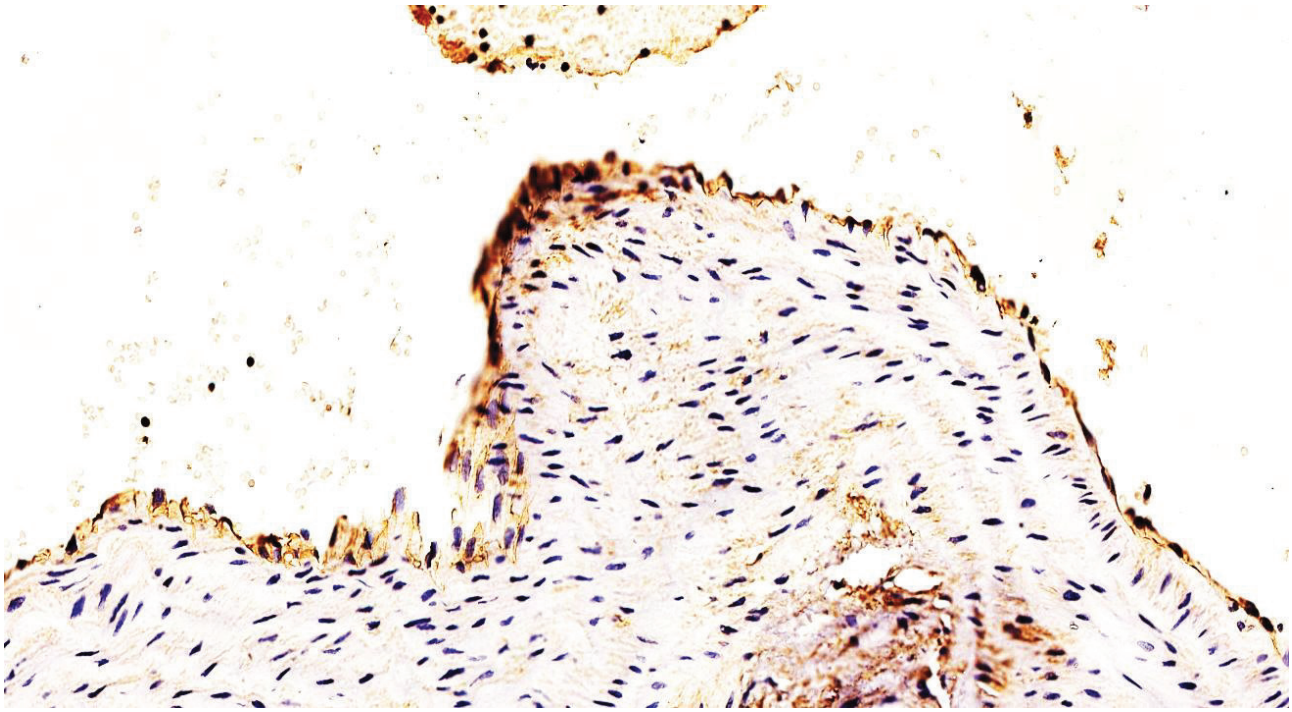
Энг муҳими, улар бутун танада пайдо бўлиб, эндотелий ҳужайралари пролиферацияси гипоксиясининг бошланиши ва гипоксиядан кейинги ангиогенезнинг бир қисми сифатида миграция жараёнида муҳим рол ўйнайди.

Шуни таъкидлаш лозимки, бу механизмлар эндотелий ҳужайраларининг пролиферацияси ва миграцияси гипоксиясининг бошланиши жараёнида гипоксиядан кейинги ангиогенез доирасида, оксидловчи стрессни олдини олиш қобилияти туфайли муҳим ўрин тутади ва эркин радикаллар ва апоптоз жараёнларига таъсир қилиб, физиологик ривожланишни назорат қилишда ва нейронларнинг структуравий ва функционал яхлитлигини сақлашда иштирок этишлиги билан характерланади.



1-расм. VEGFA-1 маркерининг юқори позитив экспрессияси. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда. Бўёқ Даб хромоген. Кат. X40

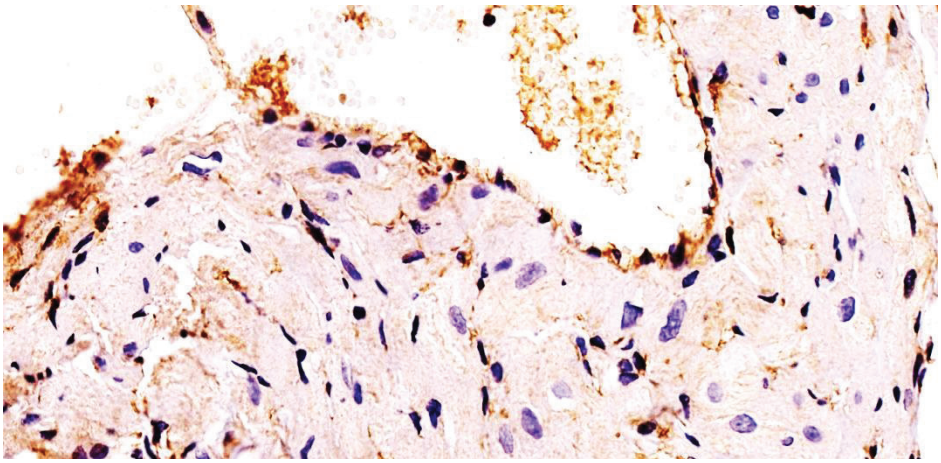
Демак, юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб, айни тадқиқот ишимизда, VEGFA-1 маркери билан бўяш орқали олинган маълумотлар таҳлили бўйича, VEGFA-1 маркерининг юқори даражадаги позитив экспрессияланиши, коронар томирларда томир ўсиш омилини ҳар қандай стимулловчи омиллари кескин ошиб кетишига, морфологик адаптация механизмларини юқори жавоб реакцияси томир гистиоархитектоникасини ўзгаришига ва томирлар деворини қалинлашиши, стенозни ривожланишига олиб келганлиги аниқланди. Бу эса, ўз навбатида, шикастланган тўқима ва қон томирларнинг репаратив регенерациясини субституция кўринишида ёки бутунлай чандиқланиш ва склероз кўринишида тугалланишини кўрсатади (1-расмга қаранг).



2-расм. **VEGFA-1 маркерининг интимадаги юқори позитив экспрессияси. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган ҳужайралар жигар рангда. Бўёқ Даб хромоген. Кат. Х40**

VEGFA-1 маркерининг юқори позитив экспрессияси эндотелийни юза қаватида ва томир субэндотелий қаватида ўрта даражадаги позитив экспрессияси асосан проангиоген омил оқсилларини кўплиги билан изоҳланади. айнан, ушбу оқсиллар альтерацияга учраган томир девори ички юзасидаги эндотелий ва фибробластлар томонидан ишлаб чиқарилган ўсиш омили оқсилини стимулланиши ва синтези кучайишини тасдиқлади. Аксарият тадқиқотда текширилаётган материалларда атеросклероз ва томирларни спазмида юзага келган субэндотелиал шикастланишларини кўрсатувчи аг+ат комплекси маскировкаси орқали ўз тасдиғини топди.

Коронар томирларни барча тармоқларида ва кичик диаметрдаги коронар томирлар деворида VEGFA-1 маркерини позитив экспрессияси цитокинларни кўп миқдорда синтезланиши ва эндотелий ўсиш омилини стимулланиши билан намоён бўлиб, атеросклерозни пилакчалар шаклланиш даврида кейинги барча босқичларида юқори позитив экспрессияланганлиги аниқланди.



3-расм. **VEGFA-1 маркерининг юқори позитив экспрессияси. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган ҳужайралар жигар рангда. Бўёқ Даб хромоген. Кат. Х40**

Бу ҳам томирларни ҳар қандай бевосита ва билвосита шикастланишида эндотелий ўсиш омилини синтезини кучайишини олдиндан башорат қилиш имкони юзага келади. Бу эса, ўз навбатида, атеросклерозда VEGFA-1 омилини кучайиши фиброз пилакчалар периметрида қалинлашган интимани юзага келишини стимуллаши турбулент оқимда эса, эндотелий қаватини шикастланишига мойиллик туғдирувчи тўсиқларни юзага келиши ва томир стенозини юзага келишида асосий иштирокчи компонент сифатида роль ўйнашини тасдиқлайди. Клиник морфологик жиҳатдан томирларни эндотелийсида ҳар қандай шикастланишларда томир девори протекторларини бериш бир томонлама атеросклеротик пилакчаларни қалинлашишига ва турбулент оқим таъсирида юзасида яраларни юзага келишини олдиндан прогнозлаш орқали тромбогенез жараёни кучайишини ҳам англатади. Бу эса, тадқиқотимизда коронар томирларни атеросклерозида даволаш муолажаларига қарамасдан эндотелий ўсиш омили таъсирдиа томир ички юзасида деформацияловчи ўзгаришларни юзага келишини англатади. Эслатиб ўтамиз, VEGFA-1 омилини кўпайиши гипоксия жараёни кечаётганлиги билан бирга йирик томирлар интимаси бўлиши 2 хил кўринишда эндотелий юзасида ва қон томир бўшлиғида плазма таркибида эриган ҳолатда бўлиб, иммуногистокимёвий текширишларда йирик томирлар интимаси юзасида аниқланади. Бу томирларда неоангиогенез жараёни кечмасдан балки интимани ўсишини потенцирлаши ва эндотелиоз ўчоқларини шаклланиши билан намоён бўлади. Натижада, бу ўзгаришлар томир бўшлиғида пилакча кўринишидаги эндотелий пролифератив ўчоқларини аниқланиши кўринишида намоён бўлади. Тадқиқотда қўлланилган 18 та ҳолатдан, 16 тасида 88,9% да юқори позитив экспрессияси, 5,53% да (1 холатда) ўрта позитив, 1 тасида негатив реакция 5,5% да аниқланди.

Тадқиқотимизда, ўрганилаётган гуруҳларда айнан шикастланиш таъсирида томирлар эндотелийсида VEGFA-1 омилини юқори позитив экспрессияси томир ички юзасида ангиогенез эмас балки, эндотелиоцитларни пролифератив фаоллигини ошиб кетишига олиб келганлиги аниқланди. Бу эса, ўз навбатида жуда кўп томир ички юзасида атеросклеротик пилакчалар периметрида эндотелийни кўтарилиши ва мультифокал эндотелиоз ўчоқларини шаклланишига олиб келганлигини тасдиқлади.

Хулоса.

1. VEGFA-1 омилини юқори позитив экспрессияси асосан томир ички юзасида шикастланиш таъсирида цитокинларни ва яллиғланиш олди медиаторларини кўп

миқдорда синтезланиши оқибатида, эндотелий ўсиш омилини кўпайишига олиб келди.

2. VEGFA-1 омилини юқори позитив экспрессияси томир интимасида эндотелиоз ўчоқларини шаклланганлигига ва стеноз даражасини ошиб кетишга олиб келганлиги аниқланди.

3. VEGFA-1 омилини юқори позитив экспрессияси магистрал томирларида ангиогенез жараёни ўрнига интимасини бўртиб чиқишига ва томир ички юзасини бўртиб чиқишга олиб келганлиги аниқланди.

АДАБИЁТЛАР

1. Zhang Y., Cao H., Jiang P., Tang H. Cardiac rehabilitation in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: A community-based study // Medicine (Baltimore). – 2018. – 97(8). – e9785.

2. Zhang Y., Liu Y., Liu H., Tang W.H. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential // Cell Biosci. – 2019. – 9. – P.19.

3. Zhang Y., Pfaffle R., Blankenstein O., Hildebrand P. Molecular mechanisms of nonfamilial hypercholesterolemia // J Mol Med (Berl). – 2020. – 98(9). – P.1241-1253.

4. Zhao Q.M., Feng T.T., Zhao X., et al. Use of cardioprotective medications among patients with coronary artery disease in China: Results from the improving Care for Cardiovascular Disease in China-Coronary artery disease (CCC-CAD) study // J Am Heart Assoc. – 2019. – 8(17). – e011496.

5. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L., et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery // N Engl J Med. – 2016. – 374(18). – P.1744-1753.

6. Zhou J., Austin R.C. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms // Biofactors. – 2009. – 35(2). – P.120-129.

7. Zhou L., Niu J.M., Jiang H.K. An atherogenic diet promotes macrophage infiltration into the sinoatrial node of the murine heart // Int J Mol Med. – 2017. – 39(5). – P.1355-1360.

8. Zhou M., Ren H., Han J., et al. Inflammatory proteins are associated with severity of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during high-sensitivity troponin era // J Thorac Dis. – 2020. – 12(4). – P.1343-1352.

9. Zhuang J., Peng W., Liu H., Lin Y., Huang W., Xu J. Coronary bifurcation treatments with the provisional strategy in the past decade: A pooled analysis of 1,404 patients // Medicine (Baltimore). – 2017. – 96(51). – e9251.

10. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S., Romanelli J., Richter D.P., Bush D.E. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction // Arch Intern Med. – 2000. – 160(12). – P.1818-1823.

11. Zwakenberg S.R., den Braver N.R., Engelen A.I.P., et al. Vitamin K intake and all-cause and cause specific mortality // Clin Nutr. – 2017. – 36(5). – P.1294-1300.

12. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease // Adv Pharmacol. – 2018. – 81. – P.241-330.

13. Williams K.J., Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1995. – 15(5). – P.551-561

14. Winchester D.E., Pepine C.J. Angina treatments and prevention of cardiac events: an appraisal of the evidence // Eur Heart J Suppl. – 2015. – 17(Suppl G). – P.G10-G18.

15. Witztum J.L., Lichtman A.H. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis // Annu Rev Pathol. – 2014. – 9. – P.73-102.

16. Wolf D., Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis // Circ Res. – 2019. – 124(2). – P.315-327.

17. Wong N.D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology // Nat Rev Cardiol. – 2014. – 11(5). – P.276-289.

18. Yao X., Smolka G., Wawrzynska M., Franz N., Neunteufl T., Leung S.W. Interventional therapy for acute myocardial infarction: Primary percutaneous coronary intervention versus facilitated percutaneous coronary intervention // Heart Lung Circ. – 2017. – 26(7). – P.748-755.