



Патогенетические Аспекты Гомеостаза Острого Коронарного Синдрома, После Перенесенной Реперфузионной Терапии

1. Сайдалиев Р. С.
2. Назарова М. Х.
3. Ходжанова Ш. И.
4. Авганбекова Г.

Received 2nd Oct 2023,
Accepted 19th Oct 2023,
Online 8th Nov 2023

^{1,2,3,4}Ташкентская Медицинская
Академия

Аннотация: В данной статье представлены основные положения тромбоцитарных и коагуляционных звеньев гомеостаза у больных с острым коронарным синдромом после проведенной реперфузионной терапии. Отмечено, что к основным патогенетическим механизмам возникновения гомеостаза относится также и спонтанный тромболитизис, который возникает примерно у 25% всех больных с острым коронарным синдромом. Причем антитромбин III играет не последнюю роль в этом процессе. Также отмечено, что при остром коронарном синдроме повышается количество В-клеток, а снижается количество Т-клеток, что повышает гуморальный иммунитет, но снижает клеточный, а значит количество Т-киллеров, Т-хелперов и Т-супрессоров также снижается, что играет роль в возникновении воспаления.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; гомеостаз; тромб; реперфузия; иммунитет.

Актуальность. Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой обострение стабильного течения ишемической болезни сердца и клинически проявляются формированием инфаркта миокарда (ИМ), развитием нестабильной стенокардии (НС) или внезапной смерти [2. 52-59]. Острый инфаркт миокарда связан как правило с нарушением целостности атеросклеротической бляшки и тромбозом коронарной артерии. Частота инфаркта миокарда, ранняя инвалидизация, доказанная тесная взаимосвязь между обширностью некроза и тяжестью течения ИМ, частотой возникновения осложнений и уровнем летальности обуславливают научную и практическую значимость изучения патогенетических звеньев гомеостаза и поиска эффективных методов лечения осложнений при этом заболевании. Одно из крупнейших международных исследований INTERHEART показало, что тромбоцитарные и коагуляционные звенья системы гомеостаза являются важными показателями качественной реперфузионной терапии ОКС и являются важными предикторами риска развития инфаркта миокарда, как гипертоническая болезнь и абдоминальное ожирение. [13.36-43]

К патогенетическим звеньям развития острого коронарного синдрома относят:

1. Повышенный уровень катехоламинов
2. Нарушение сердечного ритма
3. Эндотелиальная дисфункция
4. Воспаление
5. Гиперагрегация тромбоцитов.

В зависимости от выраженности процесса внутрисосудистого тромбообразования и реактивности середечно-сосудистой системы клинически регистрируют нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда. С учетом патофизиологических механизмов регистрируют: с подъемом сегмента ЗТ (окклюзия просвета венечной артерин сердца) и без подъема сегмента ЗТ (антеградного кровотока). Ключевые события в патогенезе острого коронарного синдрома представлены атеросклеротическим поражением коронарных артерий, вазоконстрикцией и внутрикоронарным тромбозом, включающим активацию сосудисто-тромбоцитарного гомеосохранения, плазменных прокоагулянтов, системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов [4. 58-60]. Противосвертывающие механизмы играют ведущую роль в поддержании жидкого состояния крови и ограничения процессов тромбообразования. Важнейшими физиологическими антикоагулянтами служат антитромбин III, протеины С и S. Тромботический процесс в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) при остром инфаркте миокарда (ОИМ), как правило, претерпевает изменения, приводящие к коронарной окклюзии с эпизодами миокардиальной ишемии и вероятным спонтанным коронарным открытием, за счет выделения вазоактивных продуктов анаэробного гликолиза. Восстановление коронарного кровотока в течение первых 2-х часов заболевания способно даже предотвратить развитие крупноочагового некроза миокарда, что получило название «абортированный инфаркт». Уменьшение времени от начала ангинозного приступа до введения тромболитика является реальной возможностью улучшения прогноза заболевания и уменьшения летальности. Известно, что спонтанный тромболитизис в ИСКА случается примерно у 25% больных, поэтому только у этих пациентов-к счастью, можно рассчитывать на успех проведения комбинированной терапии без применения тромболитических препаратов или первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У больных острым инфарктом миокарда неотложные реперфузионные мероприятия, будь то медикаментозный тромболитизис или ЧКВ, являются фундаментальными составляющими лечебной стратегии.

При инфаркте миокарда возможна следующая последовательность:

- 1) Первичным процессом является внезапное изменение атеросклеротической бляшки: гемаррагия, эрозия, разрыв, изъязвление
- 2) Когда обнажаются субэндотелиальный коллаген и некротическое содержимое бляшки, тромбоциты на этом участке адгезируют и активизируются, высвобождая содержимое своих гранул, затем происходит агрегация с образованием микротромбов
- 3) Медиаторы, высвобождаемыми тромбоцитами стимулируют спазм сосудов
- 4) Тканевой фактор активизирует процесс коагуляции, дополнительно увеличивая размер тромба.

Предложенная последовательность основана на данных:

1. аутопсии пациентов, умерших от острого ИМ
2. данных ангиографии, указывающих на высокую частоту тромботической окклюзии вскоре после ИМ

3. выраженном положительном эффекте процесса ревазуляризации (например, после применения тромболитика, ангиопластики, применения стента, реперфузионной терапии).
4. обнаружение при ангиографии остаточных изменений атеросклеротических бляшек после тромболитика Но -10% случаев инфаркт миокарда происходит в отсутствие патологии коронарных сосудов. В таких случаях механизм будет примерно таков.
 - a) Спазм сосудов ассоциируется с агрегацией тромбоцитов
 - b) Эмболия. Эмболы попадают в коронарные артерии из левого предсердия при фибрилляции предсердий, пристеночном тромбозе левых отделов сердца, вегетациях при инфекционном эндокардите.
 - c) Ишемия в отсутствие коронарного атеросклероза и тромбоза.

В этих случаях к ишемии приводят васкулит, серповидно-клеточная анемия,

Ранним биохимическим последствием ишемии миокарда является прекращение анаэробного метаболизма в течение нескольких секунд после начала ишемии, приводящие к недостаточному образованию энергетических фосфатов (креатинфосфата и аденозинтрифосфата) и накоплению потенциально вредных метаболитов (лактата).

Ключевым признаком развития ранней фазы некроза кардиомиоцитов служит нарушение целостности сарколеммы, что позволяет внутриклеточным макромолекулам высвобождаться из клеток в интерстициальную ткань сердца и в конечном итоге в микрососудистое русло и лимфатические системы области инфаркта. В то же время, ранние потенциально обратимые изменения включают в себя: расслабление миофибрилл, истощение запасов гликогена, набухание клеток и митохондрий. Известно, что на локализацию, размеры, морфологические признаки инфаркта миокарда влияют:

1. Локализация, тяжесть и скорость развития коронарной обструкции вследствие атеросклероза и тромбоза
2. Размер сосудистого ложа, перфузируемого сосудами, подвергшимися обструкции
3. Продолжительность окклюзии
4. Метаболические потребности миокарда и его потребность в кислороде в зоне повышенного риска
5. Степень развития коллатеральных кровеносных сосудов
6. Наличие, локализация и тяжесть коронарного спазма
7. Частота сердечных сокращений, сердечный ритм и степень оксигенации крови

Тяжелая ишемия не вызывает немедленную клеточную гибель даже в наиболее пораженных областях миокарда и не все области миокарда ишемизируются в равной степени. Реперфузия миокарда в пределах 20 мин от начала ишемии может полностью предотвратить некроз. После реперфузии в миокарде присутствует кровоизлияние, так как при ишемии сосудистая стенка повреждается и во время восстановления кровотока кровь выходит из сосудов. Кардиомиоциты в момент реперфузии содержат полосы пересокращения, представляющие собой интенсивно базофильные внутриклеточные полосы, состоящие из прилежащих друг к другу саркомеров. Полосы пересокращения возникают вследствие усиленного сокращения миофибрилл, когда перфузия восстанавливается. В это время содержимое погибших клеток с поврежденной плазматической мембраной подвергается воздействию высокой концентрации ионов кальция, присутствующих в плазме. Таким образом, реперфузия не только спасает обратимо поврежденные клетки, но также изменяет морфологию необратимо поврежденных клеток.

В течение нескольких дней в кардиомиоцитах, повреждение которых было предотвращено реперфузией, можно наблюдать биохимические изменения. Предполагают, что они лежат в основе феномена «оглушения» миокарда - состояния обратимой сердечной недостаточности, которое обычно проходит спустя несколько дней после реперфузии. Реперфузия часто индуцирует аритмии. Миокард, подвергшийся хронической сублетальной ишемии, может впасть в состояние гибернации, характеризующееся снижением функции и метаболизма. Функцию гибернированного миокарда можно восстановить с помощью реваскуляризации (коронарное шунтирование, стент, ангиопластика). Таким образом, повторная кратковременная тяжелая ишемия способна защитить миокард от инфаркта (феномен известный как прекодиционирование).

На всех стадиях атерогенеза присутствуют маркеры воспаления, но инициирующая роль принадлежит окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), которые вызывают сосудистое воспаление и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [5. 28, 6. 2-54]. В частности, окисленные ЛПНП способны усиливать синтез белка Рселектина, высокий уровень которого является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. В начальной стадии атеросклеротического процесса лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) прилипают к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов за счет усиления экспрессии МА. Моноциты в интиме движутся в направлении окисленных липидов. Активированный моноцит трансформируется в макрофаг, выделяет провоспалительные цитокины и факторы роста, которые в свою очередь стимулируют индукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6), ускоряющего синтез белков острой фазы в печени, в частности СРБ. Под влиянием цитокинов происходит секреция макрофагами и гладкомышечными клетками (ГМК) матриксных металлопротеиназ (ММП) [11.118-124]. ММП принимают участие на всех стадиях формирования АСВ, а также в процессе ее дестабилизации. Таким образом, провоспалительные цитокины путем активации эндотелия, индукции МА поддерживают местное воспаление в АСВ. В исследованиях В.И. Волкова (2002), и В.И. Воскобая (2003), подтверждается высокая корреляция между повышением в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов и МА с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, клинической манифестацией ишемической болезни сердца, дестабилизацией течения ИБС. В литературе продолжают накапливаться доказательства связи неблагоприятного прогноза с развитием сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с «новыми» факторами риска - маркерами воспаления и оксидативного стресса, уровнем гомоцистемина. МА, селектины, провоспалительные цитокины, фактор Виллебранда, СРБ, являясь маркерами ЭД, у больных с ОКС демонстрируют прогностическую значимость для развития неблагоприятных клинических событий. Авторами J. Biasucci (2014), E. Armstrong (2016) было продемонстрировано, что уровни маркеров воспаления в крови выше при ОКС, чем у здоровых лиц и лиц со стабильной стенокардией. Поэтому объектом исследований в настоящее время все чаще становятся иммунологические маркеры атеросклероза и атеротромбоза. Патогенез осложнений ОКС после стентирования отличается от патогенеза атеросклеротического процесса и представляет собой заживление поврежденного сосуда в результате иммунного воспаления. Так, по мнению Z.P. Liu (2016), воспаление является основной причиной развития рестеноза после коронарного стентирования (КС). В результате повреждения эндотелия при постановке стента происходит взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда расположенным в субэндотелии, что приводит к их активации и агрегации. В результате усиленно образуется тромбин, который запускает коагуляционный каскад, развитие воспалительной реакции и пролиферации, активацию фибринолитической системы крови и апоптоз тромбоцитов. Поэтому после имплантации стента на его поверхности формируется тонкий пристеночный тромб, который в дальнейшем организуется. Воспалительная реакция, пролиферация клеточных

элементов и в конечном итоге ремоделирование артерин запускают процесс рестенозирования стента через 6 месяцев после стентирования (9.1478-1493,11.118-124]. Направленное движение клеток сосудистой стенки регулируется протсазами, МА, интегринами, цитокинами, определяющими его интенсивность. Роль воспаления при рестенозе стента (РС) была доказана при гистологических исследованиях. К. Toutouzas (2004) показал, что в образцах атерэктомии у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) увеличивается число макрофагов в рестенозических повреждениях, что демонстрирует важную роль воспаления в механизмах неонтимальной гиперплазии. В основе рестенозирования стента лежит гиперплазия неинтимы, состоящая из ГМК и межклеточного матрикса. Избыточная миграция, пролиферация и апоптоз ГМК и как итог ремоделирование внеклеточного матрикса - основные механизмы ее роста. Так, в развитии рестеноза описывают четыре фазы: тромботическую (1-2 сутки), пролиферации и миграции ГМК из меди и интимы (от 7 дней до 1 месяца), синтеза матрикса и развития неинтимы, приводящую к ремоделированию сосудистой стенки (через 3-6 месяцев).

Табакокурение подавляет выработку МО - наиболее мощного из известных вазодилататоров, повышает агрегацию тромбоцитов, снижает метаболизм липопротеинов, стимулирует иммунологический ответ и перекисное окисление липидов. Важная роль среди причин ЭД принадлежит ГХС и атерогенным липидам. Окисленные липопротеиды усугубляют ЭД, стимулируют продукцию МА, хсмокинов, факторов роста, увеличивают пролиферацию ГМК, дегградацию коллагена, вызывают тромбозы, приводят к сосудистому ремоделированию и повреждению структуры сосуда. Роль гипергликемии в ДЭ является доказанной [12.164-171]. АГ также важный фактор риска развития ДЭ. В исследовании Искандаровой (2008) установлена повышенная экспрессия растворимых МА VCAM-1 и zP селектин у всех больных с АГ, максимально выраженная в группе пациентов, где АГ сочеталась с инсулинорезистентностью и ожирением. Так, основные факторы, повреждающие эндотелий, — это факторы риска атеросклероза, которые реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса в результате взаимодействия тромбоцитов и моноцитов с клетками эндотелия и, как следствие, развитие ЭД. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, и прежде всего атеросклероза и ИБС. Рядом исследователей показано, что ДЭ рассматривается в качестве наиболее раннего предиктора атеросклеротического поражения сосудов, ранней фазы развития атеросклероза и атеротромбоза. Установлено, что задолго до клинических проявлений атеросклероза в интиме и субэндотелиальном слое запускается сложный механизм формирования атером, причем ранние стадии их развития происходят еще при отсутствии структурных повреждений эндотелиальной выстилки. Кроме того, ДЭ сама по себе является важным самостоятельным фактором риска развития ИБС. ЭД присутствует в стентированной коронарной артерии (КА). Доказательством служит наличие парадоксальной реакции стентированных КА на введение вазодилататоров (ацетилхолина). Таким образом, повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование РС и ТС. По мнению Н.М. Данилова и соавторов (2016), ЭД является независимым предиктором рестенозов после КС с использованием непокрытых металлических стентов. ЭД характеризуется дисбалансом не только вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, но и адгезивных субстанций, продукция которых опосредованно отражает функцию эндотелия.

Таким образом, нарушение функции эндотелия прямо коррелирует с увеличением экспрессии МА и селектинов, а их повышенную экспрессию можно отнести к ранним высокоспецифичным признакам ДЭ). ДЭ, в свою очередь, как уже было сказано, относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и является существенным фактором развития атеротромбоза. Так,

уровень растворимых форм МА и селектинов является чувствительным индикатором степени атеросклеротического повреждения артерий. Таким образом, становится возможным исследовать МА с целью диагностики ЭД в прогнозе ОКС, в том числе после ЧКВ. Во время ИМ отмечается увеличение количества, среднего объема, изменение формы тромбоцитов и их ультраструктуры. Появляются большие ретикулярные тромбоциты из мегакариоцитов с высокой плоидностью ядра, а повышению плоидности способствуют цитокины, уровень которых возрастает при воспалении. Большие ретикулярные тромбоциты высоко функционально активны, содержат увеличенное количество протромбогенных факторов и внутриклеточных цитокинов, что усиливает риск и тромбоза и воспаления. Как уже было сказано, в развитии тромботических осложнений значительную роль играет сосудистое воспаление, тромбоциты способны реагировать как на протромботические, так и на провоспалительные стимулы.

Тромбоциты являются донаторами многих биологически активных веществ (БАВ): факторов роста, адгезивных белков, факторов свертывания, фибринолиза, протеаз, содержащихся в плотных гранулах. Тромбоциты являются источником мембранного гликопротеина Р'-селектина, принимающего участие в образовании лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые могут рассматриваться как диагностический признак воспалительного процесса, в том числе у больных ИМ. Фермент, расщепляющий фибрин — плазмин, который образуется из неактивного предшественника пламиногена [14.667-678,15.1662-1667]. Тканевой активатор пламиногена (ТАП) осуществляет лизис внутрисосудистых тромбов и, синтезируясь клетками эндотелия, в свою очередь подавляется ингибитором активатора пламиногена-1 (РА|-1), активность которого резко увеличивается после оперативных вмешательств и в остром периоде ИМ. В ряде исследований выявлена связь фактора Виллебранда и ингибитора активатора пламиногена типа | (РА|-1) с риском сердечно-сосудистых заболеваний. Ряд других авторов показывает связь развития артеральных тромбозов при дефиците антитромбина III и антифосфолипидном синдроме. В литературе имеются единичные исследования, демонстрирующие наличие тесной связи между дефицитом протеина S и стент-тромбозами после ЧКВ. В настоящее время известен ряд тромбогенных мутаций, которые часто реализуются венозные либо артеральные тромбозы. Это мутации генов протромбина (Е П 20210 G> A), V Leiden (У Темеп (1691 C> A), метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНЕК 677 C> T), наследственный дефицит антитромбина III (АТ-III), наследственный дефицит протеина С и некоторые другие.

Однако в крупномасштабном исследовании не было выявлено значимых различий в распространенности лейденской мутации фактора У у мужчин без заболеваний сердечно-сосудистой системы (6%) и с ИМ (6,1%; $p>0,2$). Кроме того, результаты большинства популяционных исследований и исследований случай-контроль подтверждают, что лейденская мутация фактора У не является фактором риска ИМ. Так, тромбофилии, связанные с дефицитом протеинов Си S и резистентностью к этим физиологическим антикоагулянтам, ассоциируются с венозными тромбозами. Система гемостаза участвует в формировании тромба как в процессе тромбирования стента после ЧКВ со стентированием, так и в процессе рестенозирования стента. При повреждении эндотелия первыми реагируют тромбоциты. Тромбоцитарные агрегаты образуются благодаря тромбину, который вызывает образование нитей нерастворимого фибрина из фибриногена. Тромбоциты в активном состоянии могут вызывать пятишестикратное увеличение продукции тромбина. Тромбин - мощный митоген, который вносит вклад в пролиферацию ГМК, оказывая как прямое действие, так и посредством секреции тромбоцитарного фактора роста (ТФР) тромбоцитами. Увеличение его активности вносит вклад в развитие рестеноза. Таким образом, обнаружено, что чем более выражена тромбоцитопения, тем меньше пролиферация интимы и риск рестеноза. Следовательно, после

повреждения сосуда в результате ЧКВ адгезия и агрегация тромбоцитов приводит к миграции и пролиферации ГМК и формированию неоинтимы. Кроме того, по последним литературным данным, процесс воспаления при повреждении сосудистой стенки в результате ЧКВ также является тромбоцитарно-зависимым, изучены тонкие механизмы взаимосвязи гемостаза и воспаления, тромбоцитарно-лейкоцитарной регуляции. Поэтому ряд авторов предлагает использовать тромбовоспалительный агент Рселектин для оценки риска развития ОКС и развития осложнений после ЧКВ.

Литературный список:

1. Азизова, О. А. Роль оксидантного стресса в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза / О.А. Азизова, Л. Гао, А.Ш. Думикян и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2015. — № 4. - С. 19-25.
2. Айнстдинова, Д. Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС / Д.Х. Айнстдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов // Рациональная фармакотерапия. - 2017. - Т. 3.— С. 52-59.
3. Баркаган, З. С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбообразования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2012. — № 1. -С. 65-71
4. Баркаган, З. С. Анализ действия различных гепаринов на тромбоцитарный гемостаз / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, Н.И. Тарасова // Актуальные вопросы фармакотерапии в клинической практике: сб. трудов — Красноярск, 2016. - С. 58-60.
5. Гранкин, Д. С. Клинико-ангиографическая эффективность использования платинового стента боар!аИпит в лечении коронарного атеросклероза : автореф. дис .. канд. мед.наук / Д.С. Гранкин - Новосибирск, 2016. - 28 с.
6. Грацианский, Н. А. Антиромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н.А. Грацианский // Атеротромбоз. - 2017. - № 1 (4). - С. 2-54.
7. Добровольский, А. Б. Козгулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии / А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева // Атеротромбоз. - 2019. - №1. -С. 2-13.
8. Никонов, В. В. Тромбоцитарный гемостаз и антиромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме / В.В. Никонов, Е.И. Киношенко, О.Б. Кузьмяк // Мед. неотложных состояний.- 2018, - №3 (16). - С. 10-14.
9. Aksu, K. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management / K.Aksu, A. Donmez, G. Keser //Curr. Pharm. Des. — 2015. — №18 (11). -P. 1478-1493.
10. Armstrong, E. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines / E. Armstrong, D. Morrow, M. Sabatine // Circulation. — 2016. — Vol. 113. — P. 72-54.
11. Beinart, R. The incidence and clinical predictors of early stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome / R. Beinart, Raed Abu Sham'a et al. // Am. Heart J. — 2014. — Ne 159. — P. 118-124.
12. Biasucci, L. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease / L. Biasucci, G. Liuzzo, C. Collizi et al. // Ital. Heart J. — 2013. ~ Vol. 2. - P.164-171.

13. Brener, S. J. Intra-procedural stent thrombosis: a new risk factor for adverse outcomes in patients undergoing PCI for acute coronary syndromes / S.J. Brener, E. Cristea, A.J. Kirtane et al. // JACC. ~2013. - Vol. 6, Ne 1. - P. 36-43.
14. Daemen, J. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel- eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study / J. Daemen, P. Wenaweser, K. Tsuchida et al. // Lancet. — 2017. — Vol. 369. — P. 667-678.
15. Dansky, H.M. Adhesion of monocytes to arterial of endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage / H.M. Dansky, C.B. Barlow, C. Lominska et al. // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 2018. — VoL 21. — P. 1662-1667.
16. Сайдалиев, Р. С., Ходжанова, Ш. И., Жуманазаров, С. Б., & Мирзаева, Г. Ф. (2023). Дополнительный Прием Предутала Mg У Пациентов С Острой И Хронической Сердечной Недостаточности. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 4(1), 64-67.
17. КУРБАНОВА, Д., ТУРСУНОВА, Л., & САЙДАЛИЕВ, Р. (2022). ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ S-T СЕГМЕНТ КЎТАРИЛИШИ БИЛАН КЕЧГАН БЕМОРЛАРДА (Doctoral dissertation, " О 'ЗВЕКISTON ТЕРАПИYA АХВОРОТНОMASI).
18. Сайдалиев, Рустам. "КОМБИНИРОВАВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ." (2022).
19. КУРБАНОВА, Д., ТУРСУНОВА, Л., & САЙДАЛИЕВ, Р. (2022). ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ S-T СЕГМЕНТ КЎТАРИЛИШИ БИЛАН КЕЧГАН БЕМОРЛАРДА (Doctoral dissertation, " О 'ЗВЕКISTON ТЕРАПИYA АХВОРОТНОMASI).
20. Сайдалиев, Р. С., Кодирова, Ш. А., & Назарова, М. Х. (2022). Усовершенствование Антигипертензивной Терапии У Больных С Метаболическим Синдромом.