

ILMIY-AMALIY
TIBBIYOT JURNALI

ISSN 2010-7773

O'zbekiston
vrachlar
assotsiatsiyasi

1

Bosh muharrir:
Iskandarov T.I., t.f.d., O'FA
akademigi

Tahrir hay'ati:

Abduraximov Z.A., t.f.d.
Akilov X.A., t.f.d., professor
Akramov V.R., t.f.d., dotsent
Alimov A.V., t.f.d., professor
Asadov D.A., t.f.d., professor
Ahmedova D.I., t.f.d., professor
Abdixakimov A.N., t.f.d.
Babajanov A.S., t.f.d., professor
Iskandarova Sh.T., t.f.d., professor
Kurbonov R.D., t.f.d., professor
Rustamova M.T., t.f.d., professor
Sidiqov Z.U., t.f.n.
Sobirov D.M., t.f.d., professor
Tursunov E.O., t.f.d., professor
Yarkulov A.B., t.f.n.
Shayxova X.E., t.f.d., professor

Nashr uchun mas'ul xodim:
Mavlyan-Xodjaev R.Sh., t.f.d.

Dizayn, kompyuterda teruvchi:
Abdusalomov A.A.
Jurnal O'zbekiston matbuot va
axborot agentligidan 2016 yil 13 dekabrda
ro'yhatdan o'tgan.
Guvohnoma: 0034.
Tahririyat manzili: 100007,
Toshkent shahri, Parkent ko'chasi,
51-uy.
Tel.; 268-08-17
E-mail: info@avuz. uz
Veb - sayt: www. avuz. uz



(110)

Б
У
Л
Л
Е
Т
Н
И

TOSHKENT
O'zbekiston Vrachlar
Assotsiatsiyasi 2023 yil

- (2019).
- Halpern DG, Weingberg CR, Pinnelas R, *et al.* Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-476.
 - Hayes C. A Review of Arrhythmias in Pregnancy. *BHRS Editorials*. September 2013 [Cited: 2018 Dec 9]. Available from: <http://www.bhrs.com/files/files/Editorials/130924-Final-Editorial%2C%20C%20Hayes.pdf>
 - Halpern DG, Weingberg CR, Pinnelas R, *et al.* Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:457-476. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, *et al.* 2018 ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018;39: 3165–3241. DOI: 10.1093/eurheart/ehy340
 - Tamirisa K, Elkayam U, Briller J, *et al.* Arrhythmias in Pregnancy. *J Am Coll Cardiol EP*. 2022 Jan, 8 (1) 120–135. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.10.004>
 - Stryuk RI, Bunin YuA, Gureva VN, *et al.* Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. National clinical guidelines 2018. *Russ J Cardiol*. 2018;(3):91-134. (In Russ.)
 - Terehovskaya YuV, Smirnova EA. Heart rhythm disorders in Pregnant. *Eruditio Juvenium*. 2017; 3:462-80. (In Russ.) Тереховская Ю.В., Смирнова Е.А. Нарушение ритма сердца у беременных. *Наука молодых*. 2017;3:462-80. doi:10.23888/HMJ20173462-480.
 - Lima F.V., Yang J., Xu J., Stergiopoulos K. "National Trends and in-hospital outcomes in pregnant women with heart disease in the United States". *Am J Cardiol* 2017;119:1694-1700.
 - Шехтман М.М., Медведь В.И. Беременность у пациенток с нарушением ритма сердца. *Женское здоровье*. С. 66-67. 2015 год.
 - Князькова И.И., Тверетинин А.Б., Цыганков А.И., Мазий В.В. Аритмии у беременных // *ЕКЖ*. 2017. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/aritmii-u-beremennyh> (06.10.2022).
 - Mangusheva MM, Rudneva TV, Yakupova SP, *et al.* Violation of the rhythm of the heart and conduction in pregnant women. *Clinical observation. Practical medicine*. 2013;69(1-2):7-13 (In Russ.) Мангушева М.М., Руднева Т.В., Якупова С.П., и др.
 - Pagel P.S., Lilly R.E., Nicolosi A.C. Use of ECGO to temporize circulatory instability during severe Brugada electrical storm. *Ann. Thorac. Surg*. 2009; 88(3): 982–3. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.066.

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТРОМБИН-АКТИВИРУЕМОГО ИНГИБИТОРА ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Зокирова М.Б., Нуриллаева Н.М.

Ташкентская медицинская академия

В публикации приводятся данные о результатах благотворное влияние аспирина как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их использование во время антитромботической терапии может быть связано с синергетическим взаимодействием между усиленным фибринолизом за счет ингибирования ТАФИ и антитромботической активности путем ингибирования ЦОГ-1.

Ключевые слова: активность, тромбин, ингибитор, фибринолиз, применение, ацетилсалициловой кислоты.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ КИСЛОТАСИ ҚЎЛЛАНИЛГАНДА ФИБРИНОЛИЗ ИНГИБИТОРИ ТРОМБИН-ФАОЛЛАНИШИ ФАОЛИЯТИНИ ЎРГАНИШ

Ушбу мақолани нашрида юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш воситаси сифатида аспирининг фойдали таъсири натижалари тўғрисида маълумот беради ва уларни антиромботик терапия пайтида қўллаш ТАФИ ингибитори туфайли кучайган фибринолиз ва ЦОГ-1 ни ингибир қилиш орқали антиромботик фаоллик ўртасидаги синергик ўзаро таъсир билан боғлиқлиги ўрганилган.

Калит сўзлар: фаоллик, тромбин, ингибитор, фибринолиз, қўлланилиши, ацетилсалицил кислотаси.

STUDYING THE ACTIVITY OF A THROMBIN-ACTIVATED FIBRINOLYSIS INHIBITOR USING ACETYLSALICYLIC ACID

The publication provides data on the results of the beneficial effect of aspirin as a means of preventing cardiovascular diseases and their use during antithrombotic therapy may be associated with a synergistic interaction between enhanced fibrinolysis due to TAFI inhibition and antithrombotic activity through inhibition of COX-1.

Key words: activity, thrombin, inhibitor, fibrinolysis, application, acetylsalicylic acid.

Введение. Мировая научная и клиническая практика лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) проводится согласно современным рекомендациям по его лечению, первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Одним из важных аспектов развития сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная терапия препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов. Фибринолиз – важный биохимический процесс, отвечающий за разрушение фибриновых сгустков, образующихся в результате работы свертывающей системы. Сбои в работе системы фибринолиза могут приводить к угрожающим жизни состояниям – тромбозам и неконтролируемым кровотечениям. Отмечен стремительный прогресс в понимании молекулярных механизмов работы системы фибринолиза, детально описаны все основные участники и реакции процесса, тем не менее вопросы регуляции и оценки состояния системы фибринолиза изучены слабо [1]. Одним из представителей системы фибринолиза является тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАФИ) – это одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 60 кДа. Концентрация ТАФИ в крови может варьировать в диапазоне от десятков до сотен нМ [2,3]. Под воздействием тромбин-тромбомодулинового комплекса ТАФИ переходит в активную форму (ТАФИа) [4]. ТАФИа удаляет С-концевые лизиновые аминокислотные остатки с фибрина, что препятствует связыванию плазмينا с фибриновой сетью. Ряд исследований показывает корреляцию повышенного уровня ТАФИ с риском тромбоза, а также связь с уровнем белков острой фазы воспаления [5]. ТАФИ измеряют с помощью как иммунологических, так и функциональных тестов. Функциональные тесты имеют преимущество в связи с тем, что измеряют только активный ТАФИ, а иммунологические – как активный, так и инактивированный ТАФИ. Повышение уровня

ТАФИ коррелирует с вероятностью венозной тромбоземболии: концентрация ТАФИ выше 90 перцентиль, что соответствует двукратному увеличению риска венозных нарушений [6]. Кроме того, известна связь между ТАФИ и различными патологическими состояниями, такими как: почечная и печеночная недостаточность, эндокринные заболевания, онкология, ДВС, а также беременность [7].

Лидирующую роль в улучшении прогноза больных ИБС основой которого является атеросклероз, играют антиагреганты. Основой для применения этих препаратов в комплексной терапии ИБС, являются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, изложенных в соответствующих клинических рекомендациях. В реальной клинической практике эффективность и безопасность применения антиагрегантов в значительной мере зависит от знаний, привычек и опыта врача, степени его доверия клиническим рекомендациям и готовности им следовать, а также анализа показателей свертывающей системы крови. В связи с вышеуказанным, перед нами была поставлена **цель** теоретически обосновать влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) на активность ТАФИ у больных ИБС на основе проведенных международных исследований.

Известно, что использование АСК широко рекомендуется для предотвращения сердечных приступов в связи с его способностью ингибировать активацию тромбоцитов путем необратимого блокирования циклооксигеназы 1 (ЦОГ1). Однако, АСК также оказывает влияние на фибринолитический путь гемостаза по механизмам, которые на сегодняшний день изучены недостаточно, что приводит в свою очередь к тяжелым геморрагическим осложнениям. Исследование Seong Soo A. An and Robert S. Greenfield (2012), позволило выявить способность АСК и его метаболитов ингибировать TAFI, как основного ингибитора фибринолиза плазмы [8]. Установлено, что TAFI активируется посредством протеолитического расщепления комплекс тромбин-тромбомодулин к TAFIa, ферменту, подобному карбоксипептидазе В. TAFIa модулирует фибринолиз путем удаления С-концевых остатков аргинина и лизина из частично расщепленного фибрина, который в свою очередь ингибирует связывание плазминогена с фибриновыми сгустками. Аспирин и его основные метаболиты, салициловая кислота, гентизиновая кислота и салицилуровая кислота ингибируют активность карбоксипептидазы TAFIa. Салицилуровая кислота эффективно блокирует активацию TAFI тромбином-тромбомодулином; однако салицилаты не ингибируют карбоксипептидазу N или панкреатическую карбоксипептидазу В. АСК и другие салицилаты ускоряли растворение сгустков фибрина и снижение тромбообразования в модели фибринолиза *in vitro*. Ингибирование TAFI представляет собой новый гемостатический механизм, который способствует антитромботической активности, связанной с терапией аспирином и геморрагическими осложнениями [8].

Однако, такая антитромбоцитарная активность не может полностью объяснять антитромботическую активность АСК. Имеются доказательства того, что благотворное влияние аспирина также может быть опосредовано прямым воздействием на коагуляционный и фибринолитический пути [9]. Было обнаружено, что аспирин снижает образование тромбина в месте повреждения и влияет на коагуляцию, инициируемая тканевым фактором. Усиление фибринолиза плазмы часто наблюдается при приеме данной терапии [10-16]. ТАФИ представляет собой белок плазмы, играющий важную роль в регуляции баланса между фибринолизом и коагуляцией [14,15]. ТАФИ превращается в активный фермент карбоксипептидазу (TAFIa, 35 кДа) посредством протеолитического расщепления комплексом тромбин-тромбомодулин (ТН/ТМ) или плазмином [16]. TAFIa модулирует фибринолиз, удаляя С-концевые остатки лизина из частично расщепленного фибрина, который ингибирует связывание плазминогена с фибриновыми сгустками и приводит к снижению скорости фибринолиза [17]. Изменения уровня TAFI в плазме отмечены при различных заболеваниях печени, лейкемии, ДВС синдроме, ИБС и тромбоз глубоких вен [18-22]. Изменения в системе фибринолиза при гемофилии доказан, он был связан с усиленной активацией TAFI, индуцированной плазмином [23-26]. Ингибирование карбоксипептидазной активности TAFI показало, что он модулирует фибринолиз *in vivo* и изменяет гемостатический баланс в сторону профибринолитического состояния [27].

В вышеупомянутых исследованиях тромбин использовался для инициирования образования тромба. Были проведены контрольные исследования, чтобы показать что ингибирование образования сгустка было связано с эффектами салицилата на TAFI, а не на тромбин. Каждое соединение было протестировано на его способность ингибировать активность протеазы тромбина., но ни одно из испытанных соединений не ингибировало способность тромбина для расщепления хромогенного пептидного субстрата. Таким образом, ингибирование образования сгустка было достигнуто за счет ингибирования TAFI, а не ингибирования тромбина. Концентрации аспирина и его основных метаболитов могут достигать очень высоких уровней в крови, особенно

при одновременном приеме высоких доз противовоспалительных и обезболивающих средств. Таким образом, изменения фибринолитической активности, связанная с терапией аспирином, вероятно, связана с ингибированием TAFI салицилатами в нормальных физиологических условиях.

Выводы. Таким образом, механизм лечения аспирином повышает фибринолитическую активность в крови через ингибирование TAFI. Благоприятное влияние аспирина как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их использование во время антитромботической терапии может быть связано с синергетическим взаимодействием между усиленным фибринолизом за счет ингибирования TAFI и антитромботической активности путем ингибирования ЦОГ-1. Кроме этого, опасные желудочные и мозговые геморрагические осложнения при проведении терапии аспирином также могут быть связаны с дисбалансом гемостаза, вызванным профибринолитической активностью, опосредованной ингибированием TAFI.

Учитывая нерешенные механизмы влияния АСК на активность ТАФИ или TAFIa, в плане противодействия осложнениям при терапии данной группой препаратов, у больных ИБС связанных с высокими дозами аспирина, должно быть проверено обратное влияние его на активность TAFI, чтобы полностью оценить все терапевтические последствия медикаментозного лечения.

Литература.

1. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений А.С. Жалалов, А.Н. Баландина с соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии № 1 Том 16: 69–82. 2017. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82
2. Nesheim M. Fibrinolysis and the plasma carboxypeptidase. *Curr Opin Hematol.* 1998;5(5):309–313.
3. Stromqvist M., Schatteman K., Leurs J., Verkerk R., Andersson J.O., Johansson T. et al. Immunological assay for the determination of procarboxypeptidase U antigen levels in human plasma. *Thromb Haemost.* 2001;85(1):12–17.
4. Bajzar L., Nesheim M., Morser J., Tracy P.B. Both cellular and soluble forms of thrombomodulin inhibit fibrinolysis by potentiating the activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem.* 1998;273(5):2792–2798.
5. Silveira A., Schatteman K., Goossens F., Moor E., Scharpe S., Stromqvist M. et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2000;84(3): 364–368.
6. van Tilburg N.H., Rosendaal F.R., Bertina R.M. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood.* 2000;95(9):2855–2859.
7. Heylen E., Willemse J., Hendriks D. An update on the role of carboxypeptidase U (TAFIa) in fibrinolysis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:2427–2450
8. Seong Soo A. An and Robert S. Greenfield Bull. Alternative Mechanism of Aspirin in Anti-Thrombotic Therapy: Inhibition of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor // *Korean Chem. Soc.* 2012, Vol.33, N9. <http://dx.doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.9.3048>
9. Undas, A.; Brummel, K.; Musial, J.; Mann, K. G.; Szczeklik, A. *Blood* 2001, 98, 2423-2431.
10. Green, D.; Davies, R. O.; Holmes, G. I.; Johnson, C.; Kohl, H.; Reynolds, N.; Ts'ao, C. *Haemostasis* 1983, 13, 394-398.
11. de Gaetano, G.; Carriero, M. R.; Cerletti, C.; Mussoni, L. *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35, 3147-3150.
12. Cattaneo, M.; Chahil, A.; Somers, D.; Kinlough-Rathbone, R. L.; Packham, M. A.; Mustard, J. F. *Blood* 1983, 61, 353-361.
13. Iacoviello, L.; De Curtis, A.; Amore, C.; D'Adamo, M. C.; Buczeko, W.; de Gaetano, G.; Donati, M. B. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 229, 39-44.
14. Heylen, E.; Willemse, J.; Hendriks, D. *Front. Biosci.* 2011, 17, 2427-2450.
15. Marx, P. F.; Verkleij, C. J.; Vallis Seron, M.; Meijers, J. C. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 1165-1173.
16. Redlitz, A.; Tan, A. K.; Eaton, D. L.; Plow, E. F. *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 2534.
17. Bajzar, L.; Manuel, R.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 1477.
18. Lapi, F.; Gallo, E.; Giocaliere, E.; Vietri, M.; Baronti, R.; Pieraccini, G.; Tafi, A.; Menniti-Ippolito, F.; Mugelli, A.; Firenzuoli, F.; Vannacci, A. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010, 69, 558-560.
19. Meijers, J. C.; Oudijk, E. J.; Mosnier, L. O.; Bos, R.; Bouma, B. N.; Nieuwenhuis, H. K.; Fijnheer, R. *Br. J. Haematol.* 2000, 108 518-523.
20. Watanabe, R.; Wada, H.; Watanabe, Y.; Sakakura, M.; Nakasaki, T.; Mori, Y.; Nishikawa, M.; Gabazza, E. C.; Nobori, T.; Shiku, H. *Thromb. Res.* 2001, 104, 1-6.
21. Morange, P. E.; Tregouet, D. A.; Frere, C.; Luc, G.; Arveiler, D.; Ferrieres, J.; Amouyel, P.; Evans, A.; Ducimetiere, P.; Cambien, F.; Tiret, L.; Juhan-Vague, I. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 1503- 1510.
22. Meltzer, M. E.; Lisman, T.; de Groot, P. G.; Meijers, J. C.; le Cessie, S.; Doggen, C. J.; Rosendaal, F. R. *Blood* 2010, 116, 113- 121.
23. Antovic, J.; Schulman, S.; Eelde, A.; Blombäck, M. *Haemophilia* 2001, 7, 557-560.
24. Antovic, J. P.; Schulman, S.; An, S. S.; Greenfield, R. S.; Blombäck, M. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 2004, 64, 745-751.
25. Foley, J. H.; Nesheim, M. E.; Rivard, G. E.; Brummel-Ziedins, K. E. *Haemophilia* 2011 doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02648.x.
26. Mikovic, D.; Woodhams, B. J.; Holmström, M.; Elezovic, I.; Antovic, A.; Mobarrez, F.; Elfvinge, P.; Antovic, J. P. *Int. J. Lab. Hematol.* 2012, 34, 35-40.
27. Nesheim, M. *Chest.* 2003, 3 Suppl, 33S-9S
28. Зокирова Муборакхон – To study the involvement of a fibrinolysis inhibitor of the coagulation system in the progression of coronary heart disease CHD // *Новый день в медицине* // 12(50)2022. С 198-205 <https://newdaymedicine.com/index.php/2022/12/26>

УДК: 616.24-036.12-07

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Салаева М.С., Рустамова М.Т., Турсунова М.У., Хайруллаева С.С.

Ташкентская медицинская академия

Клинико-функциональное исследование проведено 115 больным хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 17 до 72 лет (средний возраст – 48,6 лет). Стаж болезни составлял, в среднем 15,6 лет. Анализ клинического течения ХОБЛ показал, что с утяжелением степени заболевания отмечается не только нарастание интенсивности клинических проявлений