

## **Vorhersage Des Einzelnen Risikos Unerwünschte Kardiovaskuläre Ereignisse In Für Ein Jahr Nach Einem Herzinfarkt Myokard, In Der Molekulargenetik Aufgenommen Faktoren**

**Zhalolov Bakhrom Zukhridinovich**

Staatliche Medizinische Universität Samarkand, Navai-Zweigstelle des Republikanischen Spezialisierten Wissenschafts- und Praxiszentrums für medizinische Notfallversorgung

**Relevanz.** Der Myokardinfarkt ist eine der klinischen Formen der koronaren Herzkrankheit, die mit einer ischämischen Nekrose eines Bereichs des Myokards infolge eines Verschlusses der Koronararterie auftritt [1]. instabile atherosklerotische Plaque wird beschädigt. Aufgrund einer längeren Ischämie des Herzbereichs kommt es zu einer Nekrose der Kardiomyzyten, gefolgt von der Bildung eines Leukozytenschafes. Der Patient sollte so schnell wie möglich auf die Herz-Intensivstation eingewiesen werden. In den ersten Stunden ist eine Thrombolyse sowie eine Angioplastie und ein Stenting der Koronararterien erforderlich. [3] Ein Myokardinfarkt tritt bei Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren auf und betrifft am häufigsten Männer. Außerdem ist er weltweit die häufigste Ursache für Behinderungen. Zu den Risikofaktoren gehören: veränderbare Faktoren und nicht veränderbare Faktoren. Zu den veränderbaren Faktoren gehören: Rauchen (das mit einer Verengung der Herzkranzgefäße einhergeht), häufiger Alkoholkonsum, Fettleibigkeit (BMI = mehr als 30), geringe primäre körperliche Aktivität (LPPA), unausgewogene Ernährung (die Ernährung wird in der Regel von Fetten und Nahrungsmitteln dominiert), die zu einem Anstieg von LDL, HDL, Cholesterin und Triglyceriden im Blut beitragen). Zu den nicht veränderbaren Faktoren zählen: familiäre Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Geschlecht, Alter (Patienten über 40 Jahre) sowie Begleiterkrankungen: Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, endokrinologische Störungen, in der Vergangenheit erlittene Myokardinfarkte. Der Myokardinfarkt ist die häufigste Erkrankung und die häufigste Todesursache weltweit. Heutzutage tritt ein Herzinfarkt bereits in jungen Jahren auf. Im Alter zwischen 35 und 50 Jahren erkranken Männer zehnmal häufiger als Frauen. Bei 75 % der Patienten, die an einem Myokardinfarkt leiden, entwickelt sich dieser nicht plötzlich, sondern es wird ein Prodromalsyndrom festgestellt, das in drei Varianten auftritt: 1) Angina pectoris mit schnellem Verlauf, 2) Angina pectoris, die ruhig verläuft, aber in eine Angina pectoris übergehen kann instabile Angina pectoris, 3) Anfälle einer akuten Koronarinsuffizienz (ACS), 4) Prinzmetal-Angina.

**Stichworte:** Myokardinfarkt, Hypersympathikotonie, ischämische Herzkrankheit, Reperfusionstechnik.

**Einführung.** Epidemiologischen Studien zufolge nehmen die koronare Herzkrankheit und ihre schwerste Manifestation, der Myokardinfarkt, immer noch eine führende Position in der Struktur der Todesursachen in der Bevölkerung ein, während die Sterblichkeitsrate aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Russischen Föderation nach wie vor eine der höchsten der Welt ist [ 24, 84, 107, 198]. Darüber hinaus ist die ischämische Herzkrankheit eine der Hauptursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz und wird bei 60–70 % der Patienten mit

Herzinsuffizienz festgestellt [21, 102, 109]. Bei der Pathogenese des akuten Myokardinfarkts spielt die Aktivierung des SAS eine wichtige Rolle [63, 146, 163, 178]. Eine Hyperaktivierung des SAS trägt nicht nur wesentlich zur Entstehung eines Myokardinfarkts bei, sondern beeinflusst auch den Verlauf und die Prognose des IHD in der Zeit nach dem Infarkt [70, 167, 179, 239]. Derzeit gibt es in unserem Land nur wenige Arbeiten, die sich mit dem Problem der Untersuchung des Funktionszustands des SAS bei MI durch Bewertung der Beta-Adrenoreaktivität von Erythrozytenmembranen befassen. Es gibt praktisch keine prospektiven Studien zur Beurteilung des Zustands der Adrenoreaktivität in der unmittelbaren und langfristigen Zeit nach dem Infarkt sowie Daten zum Vorliegen eines Zusammenhangs mit den Merkmalen des CHF-Verlaufs bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten haben. Darüber hinaus gibt es in der Literatur keine eindeutigen Daten zum Zusammenhang der Beta-Adrenorezeptoraktivität mit den genetischen Eigenschaften des Beta-Adrenorezeptor-Apparats von Zellen, insbesondere mit Polymorphismen des Beta-1-Adrenorezeptor-Gens (ADRB1), was weitere erfordert Studie.

**Zweck der Studie.** Es sollte die Beziehung zwischen dem Grad der Beta-Adrenoreaktivität der Erythrozytenmembranen und den Merkmalen des klinischen Verlaufs eines akuten Myokardinfarkts bewertet werden.

**Forschungsmethoden.** Entsprechend der gesetzten Zielvorgaben wurde ein Forschungsdesign mit folgenden Methoden entwickelt:

1. Die Auswahl der Patienten, die Einholung primärer Informationen über die Merkmale des Auftretens und Verlaufs eines akuten Myokardinfarkts, Anamnesedaten, Labor- und Instrumentenindikatoren sowie die Behandlung erfolgten anhand primärer Registrierungskarten des epidemiologischen Programms „ROMI“ der WHO sowie des Patienten Aufzeichnungen und Auszüge daraus.
2. Zum Zeitpunkt der Krankenhouseinweisung wegen Index-MI wurden den Patienten Blutproben entnommen, um die Beta-Adrenoreaktivität der Erythrozytenmembranen anhand von Veränderungen ihrer Osmoresistenz und des Genpolymorphismus ADRB1 (Ser49Gly, Arg389Gly), ACE (I/D), ITGB3 (T1565C) zu bestimmen, PON1 (Q192R) und APOE (Leu28Pro).
3. Im Rahmen der prospektiven Jahresbeobachtung wurden prospektive Beobachtungskarten „ROMI“, Ambulanzkarten von Patienten, Krankengeschichten und Auszüge daraus analysiert. Darüber hinaus wurden die Patienten aktiv zu Konsultationen mit einem Kardiologen eingeladen und es wurden Telefoninterviews durchgeführt. Nach Erhebung der Anamnese wurden die Patienten einer körperlichen und labortechnischen Untersuchung unterzogen, die eine wiederholte Bestimmung der Beta-Adrenoreaktivität der Erythrozytenmembranen, einen biochemischen Bluttest und ein detailliertes Lipidspektrum sowie eine Echokardiographie (EchoCG) und, sofern angezeigt, täglich umfasste EKG-Überwachung. Die statistische Verarbeitung der Ergebnisse erfolgte mit den Statistikprogrammen STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc.) sowie einer Demoversion des Programms SPSS Statistics Desktop 20.0 (IBM). Das kritische Signifikanzniveau beim Testen statistischer Hypothesen wurde mit 0,05 angenommen (p – erreichtes Signifikanzniveau).

**Forschungsergebnisse.** Um Prädiktoren für das Fortschreiten von IHD und CHF innerhalb eines Jahres nach MI zu identifizieren, wurde eine Kohorte von 62 Patienten gebildet. Für 60 Patienten (96,8 %) wurden prospektive 12-Monats-Follow-up-Daten erhoben und für 2 Patienten (3,2 %) lagen keine Informationen vor. Die Patienten wurden je nach Art der Zeit nach dem Infarkt in Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus 33 Patienten mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode. Die zweite Gruppe umfasste 27 Patienten mit einem ungünstigen Verlauf der Postinfarktperiode. Die Kriterien für einen ungünstigen Verlauf waren (kombinierter Endpunkt): Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankung, nicht tödlicher rezidivierender Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen Verschlimmerung der koronaren Herzkrankheit mit

Myokardrevaskularisation, Verschlechterung der Angina pectoris FC (um 1 oder mehr FC), klinisch bedeutsam Verstöße Rhythmus Herzen, Progression/Krankenhauseinweisung aufgrund des Fortschreitens der CHF (Anstieg des NYHA FC um 1 oder mehr) (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10 – Inzidenz unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse während der 12-monatigen prospektiven Nachbeobachtung, n (%)

Index	Anzahl der Patienten, n=60
Herz-Kreislauf-Tod (Ursache – akut). wiederholter MI)	1 (1,7)
Nicht tödlicher wiederkehrender MI	2 (3,3)
Krankenhausaufenthalt wegen Verschlimmerung einer koronaren Herzkrankheit mit Myokardrevaskularisation	2 (3,3)
Verschlechterung der Angina FC (um 1 oder mehr FC)	6 (10,0)
Klinisch signifikantes NRS (VES III-IV nach Lown)	2 (3,3)

*Fortsetzung von Tabelle 3.10*

Progression der CHF (um 1 oder mehr FC laut TSH-Daten)	14 (23,3)
Hinweis: VES – ventrikuläre Extrasystole, MI – Myokardinfarkt, CA – Koronararterie, CABG – Koronararterien-Bypass-Transplantation, NRS – Herzrhythmusstörungen, TSH – 6-Minuten-Gehtest, FC – Funktionsklasse, CHF – chronische Herzinsuffizienz.	

In einer intergruppenvergleichenden Analyse wurde festgestellt, dass Patienten mit einem ungünstigen Verlauf der Postinfarktperiode im Durchschnitt 9 Jahre älter waren als Patienten mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode ( $p = 0,023$ ). So waren bei Patienten mit einem ungünstigen Verlauf der Postinfarktperiode Menschen über 65 Jahre 5-mal häufiger betroffen (OR=5,2; 95 %-KI 1,54–17,52;  $p=0,006$ ). Darüber hinaus zeichneten sich Patienten in Gruppe 2 durch ein häufigeres Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit in Kombination mit einer Vorgesichte von Bluthochdruck vor der Entwicklung eines Index-MI aus ( $p=0,002$ ) und Fettleibigkeit war ebenfalls 2-mal wahrscheinlicher ( $p=0,026$ ). (Tabelle 3.11).

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Häufigkeit der ALV-Entwicklung in der akuten Phase des Myokardinfarkts. So wurde ALV in Gruppe 1 in 18,2 % der Fälle (n=6) beobachtet, in Gruppe 2 in 37 % der Fälle (n=10) ( $p=0,100$ ). Zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus wurde die Diagnose FC I CHF in 54,5 % der Fälle (n=18) in Gruppe 1 und in 48,1 % der Fälle (n=13) in Gruppe 2 gestellt; Diagnose von CHF II FC – in 39,4 % der Fälle (n=13) in Gruppe 1 und in 37 % der Fälle in Gruppe 2; CHF III FC – in 6,1 % bzw. 14,8 % der Fälle.

Bei der Analyse der Ergebnisse der Koronarangiographie (CAG) zum Zeitpunkt eines akuten Myokardinfarkts wurde festgestellt, dass bei Patienten der Gruppe 2 häufiger eine Schädigung der vorderen absteigenden (AD) und Zirkumflexarterie (CA) auftrat. LAD-Läsionen wurden bei 21 Patienten (63,6 %) der Gruppe 1 und bei 25 Patienten (92,6 %) registriert.

2 Gruppen ( $p=0,043$ ). Arthroseläsionen wurden bei 13 Patienten (39,4 %) der Gruppe 1 und bei 18 Patienten (66,7 %) der Gruppe 2 registriert ( $p = 0,042$ ). Hinsichtlich der Schädigungshäufigkeit der übrigen Herzkranzgefäße waren die Studiengruppen vergleichbar.

Tabelle 3.11 – Klinische und anamnestische Merkmale von Patienten zum Zeitpunkt des Index-Myokardinfarkts, abhängig von der Art der Zeit nach dem Infarkt

Index	Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)	p-Wert
Männer, n (%)	28 (84,8)	21 (77,8)	

Frauen, n (%)	5 (15,2)	6 (22,2)	0,481
Alter zum Zeitpunkt des Index-MI, Ich (Q25;Q75), Jahre	56,0 (47,8;61,0)	64,5 (52,8;76,5)	0,023
Personen, die zu diesem Zeitpunkt über 65 Jahre alt waren	5 (15,2)	13 (48,1)	0,006
Entwicklung des Index MI, n (%)			
Index MI mit Q-Welle, n (%)	27 (81,8)	21 (77,8)	0,697
OLZHN, n (%)	6 (18,2)	10 (37,0)	0,100
Einzelgefäßerkrankung der Herzkrankgefäß (Stenose $\geq 50\%$ in einer Koronararterie), n (%)	5 (15,2)	4 (14,8)	0,999
Koronare Herzkrankheit mit mehreren Gefäßen (Stenose $\geq 50\%$ in zwei oder mehr Koronararterien), n (%)	20 (60,6)	18 (66,7)	0,628
PCI, n (%)	28 (84,8)	24 (88,9)	0,719
AG, n (%)	26 (78,8)	25 (92,6)	0,166
Vorgeschichte einer koronaren Herzkrankheit vor der Entwicklung Index MI, n (%)	9 (27,3)	18 (66,7)	0,002
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	3 (9,1)	4 (14,8)	0,690
Fettleibigkeit, n (%)	5 (15,2)	11 (40,7)	0,026
Rauchen, n (%)	7 (21,2)	5 (18,5)	0,795
Hinweis – AH – arterielle Hypertonie, IHD – koronare Herzkrankheit, MI – Myokardinfarkt, CA – Koronararterie, AVF – akutes linksventrikuläres Versagen, PCI – perkutane Koronarintervention, Me (Q25; Q75) – Median und Interquartilbereich, p-Wert – erreichtes Signifikanzniveau der Unterschiede.			

Die Analyse der Therapie während des Krankenhausaufenthalts bei akutem Myokardinfarkt ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Einnahme der Hauptmedikamentengruppen in den Patientengruppen mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode (Tabelle 3.12). Betablocker-Medikamente wurden entsprechend den bestehenden Empfehlungen fast allen Patienten mit akutem MI verschrieben (in 87,9 % der Fälle in Gruppe 1 und in 96,3 % der Fälle in Gruppe 2). Darüber hinaus ist in den allermeisten Fällen BAB wurden in Dosen verschrieben, die unter dem Zielwert lagen. So erhielt in Gruppe 1 nur 1 Patient (3,4 %) die Zieldosis an Betablockern, in Gruppe 2 – 2 Patienten (7,7 %) ( $p = 0,598$ ). (Tabelle 3.12).

Im Krankenhaus wurden 30 Patienten der Gruppe 1 (90,9 %) und 27 Patienten der Gruppe 2 (100 %) Statine verschrieben ( $p=0,245$ ). Gleichzeitig war Atorvastatin das am häufigsten verschriebene Medikament in dieser Gruppe, dessen Dosis zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus in beiden Gruppen 20,0 (20,0; 40,0) mg betrug ( $p = 0,624$ ). Die Rosuvastatin-Dosis war in beiden Gruppen vergleichbar ( $p = 0,874$ ) (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12 – Ergebnisse einer vergleichenden Analyse der im Krankenhaus erhaltenen Therapie bei Patientengruppen mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode

Index	Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)	p-Wert
Ich nehme vorher Betablocker Index MI	11 (33,3)	11 (40,7)	0,554
Gesamt	29 (87,9)	26 (96,3)	0,367

BAB, ernanntim Krankenhaus	BAB bei Ziieldosis, n (%)	1 (3,4)	2 (7,7)	0,598
	Metoprolol Succinat	2 (6,1)	1 (3,7)	0,669
	Metoprololtartrat	4 (12,1)	6 (22,2)	0,322
	Bisoprolol	23 (69,7)	19 (70,4)	0,955
Thrombozytenaggregationshemmer		33 (100)	26 (96,3)	0,450
Duale Thrombozytenaggregationshemmung		30 (90,9)	24 (88,9)	0,999
ACEI		25 (75,8)	21 (77,8)	0,854
BH		4 (12,1)	3 (11,1)	0,999
Statine	Gesamt	30 (90,9)	27 (100)	0,245
	Atorvastatin	24 (80,0)	16 (59,3)	0,165
	Rosuvastatin	6 (20,0)	11 (40,7)	0,084
Diuretika		10 (30,3)	12 (44,4)	0,258
AMK		3 (9,1)	6 (22,2)	0,276

*Fortsetzung von Tabelle 3.12*

Kalziumkanalblocker	4 (12,1)	6 (22,2)	0,322
Antikoagulanzien	1 (3,0)	1 (3,7)	0,999
Hinweis – MNA – Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten, BAB – Betablocker, ARB – Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, ACEI – Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, MI – Myokardinfarkt, p-Wert – erreicht Signifikanzniveau der Unterschiede.			

So zeigte die Analyse, dass es zwischen den Gruppen von Patienten mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode keine signifikanten Unterschiede in der Therapie im stationären Stadium gab, während es klinische und anamnestische Unterschiede gab. So waren Patienten mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Durchschnitt 9 Jahre älter als Patienten mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode, hatten häufiger eine Kombination aus koronarer Herzkrankheit und Bluthochdruck in der Vorgeschichte und waren häufiger fettleibig. Die Ergebnisse der CAG zum Zeitpunkt des Index-MI zeigten, dass diese Patientenkategorie auch durch häufigere Läsionen der LAD und OA gekennzeichnet war als die Patientengruppe mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode.

### 3.2.1 Merkmale von Patienten 6 Monate nach Myokardinfarkt

6 Monate nach dem Index-MI wurde festgestellt, dass es bei 6 Patienten in diesem Zeitraum zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs der Herzinsuffizienz kam, die sich durch das Auftreten von Schwäche, verminderter Belastungstoleranz und erhöhter Kurzatmigkeit äußerte. Dieser Zustand wurde als Progression der CHF angesehen, deren Kriterium ein Anstieg des NYHA FC von CHF um 1 oder mehr war. Bei der Analyse von Fällen von CHF-Progression innerhalb von 6 Monaten nach dem Index-MI wurde festgestellt, dass bei 5 Patienten ein Anstieg des CHF FC von I auf II auftrat, bei 1 Patienten - von FC II auf III (laut NYHA). Somit hatten 6 Monate nach dem Index-MI 23 Patienten (69,7 %) in Gruppe 1 und 8 Patienten (29,6 %) in Gruppe 2 eine CHF der Klasse I, 10 Patienten (30,3 %) in Gruppe 1 und 14 Patienten (51,9 %) von 2 Gruppen hatten FC II CHF, 5 Patienten (18,5 %) von 2 Gruppen hatten FC III CHF.

All dies spiegelt sich in den Funktionsmerkmalen wider. So ergab eine gruppenübergreifende Vergleichsanalyse, dass bei Patientengruppe 2 6 Monate nach dem Index-MI die zurückgelegte Distanz beim Sechs-Minuten-Gehtest (SMT) (380 (323;473) Meter) dem gleichen Indikator deutlich unterlegen war in Gruppe 1 (470 (388;500) ) Meter), was eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit einer ungünstigen Langzeitprognose widerspiegelte

(p=0,048, Tabelle 3.13).

Zwei Patienten erlitten in den ersten 6 Monaten nach dem Index-MI einen wiederholten nicht tödlichen großherdigen Myokardinfarkt: der erste Patient – 2 Monate später, der zweite Patient – 4 Monate nach dem Index-MI.

Bei der Analyse echokardiographischer Daten wurde festgestellt, dass es in Gruppe 1 6 Monate nach dem Index-MI zu einem Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 51,5 (47,0; 59,0) % auf 58,0 (51,5; 63,5) % kam (p = 0,003), während in Gruppe 2 kein signifikanter Anstieg dieses Indikators zu verzeichnen war (p=0,506). Gleichzeitig lag dieser Indikator in beiden Gruppen innerhalb der Referenzwerte (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13 – Klinische und funktionelle Merkmale von Patientengruppen im Zeitverlauf 6 Monate nach dem Index-Myokardinfarkt, abhängig von der Art der Zeit nach dem Infarkt, Me (Q25;Q75)

Index	Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)		p1	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)		p2	P*	P**
	Ursprünglich	Durch 6 Monate		Ursprünglich	Durch 6 Monate			
SHOKS-Punktzahl, Punkte	3,5 (1,0;4,0)	2,0 (2,0;4,2)	0,816	4,0 (1,0;4,0)	4,5 (2,0;6,0)	0,122	0,818	0,179
TSHH, Meter	440 (385;493)	470 (388;500)	0,589	470 (378;518)	380 (323;473)	0,073	0,365	0,048
Echokardiographie-Indikatoren								

Fortsetzung von Tabelle 3.13

IMM, g/m <sup>2</sup>	100,0 (87;114,5)	98,0 (89;115)	0,220	109,0 (97,5;129)	100,0 (97,115)	0,069	0,072	0,312
EDV, ml	108,5 (89,3;124,3)	114,0 (91;126,5)	0,683	109,0 (91;131,5)	109,0 (98,3;136,0)	0,865	0,464	0,984
ESR, ml	50,0 (40,0;61,5)	45,0 (34,5;60,5)	0,073	49,0 (36,3;63,8)	47,5 (37,3;68,0)	0,468	0,983	0,582
PV, %	51,5 (47,0;59,0)	58,0 (51,5;63,5)	0,003	56,0 (49,3;60,8)	57,5 (45,3;63,0)	0,506	0,483	0,367
Spitzen-E/A, c.u.	0,80 (0,70;1,5)	0,92 (0,72;1,2)	0,760	0,80 (0,70;1,0)	0,81 (0,73;1,2)	0,944	0,744	0,683

Hinweis – IMI – Myokardmassenindex, EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – postsystolisches Volumen, TSH – 6-Minuten-Gehtest, EF – Ejektionsfraktion, ECS – Bewertungsskala für den klinischen Zustand, E/A – früh (E) Phasenverhältnis Füllung des linken Ventrikels zur atrialen (A) Komponente der diastolischen Füllung des linken Ventrikels, Me (Q25;Q75) – Median- und Interquartilbereich, p1 – Signifikanz der Unterschiede in Gruppe 1 zwischen dem Ausgangswert und nach 6 Monaten, p2 – Signifikanz der Unterschiede in Gruppe 2 zwischen dem Anfangswert und dem Wert nach 6 Monaten, p\* – Signifikanz der Unterschiede zwischen den Anfangswerten in den Gruppen 1 und 2, p\*\* – Signifikanz der Unterschiede zwischen den Werten nach 6 Monaten in den Gruppen 1 und 2.

Bei der Analyse der Therapie 6 Monate nach dem Index-MI wurde festgestellt, dass ein Patient der Gruppe 1 (3,4 %) und zwei Patienten der Gruppe 2 (7,7 %) unabhängig voneinander die Einnahme der verschriebenen Betablocker bei der Entlassung aus dem Krankenhaus wegen akutem THEM abbrachen. Die übrigen Patienten setzten die Einnahme dieser Medikamentengruppe in der empfohlenen Dosierung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus fort. Alle Patienten in Gruppe 1 und die Mehrheit der Patienten in Gruppe 2 (96,2 %) setzten die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern fort. Zwei Patienten in Gruppe 1 (8 %) und

ein Patient in Gruppe 2 (4,8 %) hörten in den ersten sechs Monaten nach dem Index-MI mit der Einnahme von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACEIs) auf. Alle Patienten der Gruppe mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode setzten die Einnahme von Statinen in den ersten 6 Monaten nach dem Myokardinfarkt fort, wobei das wichtigste Mittel Atorvastatin war (80 % der Fälle). Zwei Patienten aus der Gruppe mit ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode brachen unabhängig voneinander die Einnahme von Statinen in der ersten Jahreshälfte nach dem Herzinfarkt ab. Die übrigen Patienten setzten die Einnahme dieser Medikamentengruppe in der empfohlenen Dosierung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus fort. Zwei Patienten 1

Gruppe (20 % der Fälle) und zwei Patienten der Gruppe 2 (16,7 % der Fälle) brachen die Einnahme der verschriebenen Diuretika bei der Entlassung aus dem Krankenhaus ab. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus nahmen die Patienten die restlichen Medikamente in der gleichen Menge gemäß den Empfehlungen ein. Patienten mit einem günstigen und ungünstigen Verlauf der Postinfarktperiode 6 Monate nach dem Index-MI unterschieden sich nicht in der Häufigkeit der Einnahme der Hauptmedikamentengruppen (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14 – Ergebnisse einer vergleichenden Analyse der Therapie bei Patientengruppen mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode 6 Monate nach Myokardinfarkt

Index		Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)	p-Wert
Betablocker	Gesamt	28 (90,9)	24 (81,5)	0,325
	Metoprolol Succinat	6 (21,4)	6 (27,3)	0,750
	Metoprololtartrat	6 (21,4)	2 (9,1)	0,212
	Bisoprolol	16 (57,2)	14 (63,6)	0,735
Thrombozytenaggregationshemmer		33 (100)	25 (92,6)	0,198
ACEI		23 (69,7)	20 (74,1)	0,925
BH		4 (12,1)	3 (11,1)	0,999
Statine	Gesamt	30 (90,9)	25 (88,9)	0,725
	Atorvastatin	24 (80,0)	16 (64,0)	0,312
	Rosuvastatin	6 (20,0)	9 (36,0)	0,712
Diuretika		8 (24,2)	10 (37,0)	0,101
AMK		3 (9,1)	5 (18,5)	0,325
Kalziumkanalblocker		4 (12,1)	7 (25,9)	0,100
Antikoagulanzien		1 (3,0)	1 (3,7)	0,999

Hinweis – AMK – Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten, ARB – Blocker Angiotensin-II-Rezeptoren, ACE-Hemmer – Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, p-Wert – erreichte Signifikanzniveau der Unterschiede.

Somit wiesen die Gruppen der Patienten mit und ohne unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse in der Zeit nach dem Infarkt 6 Monate nach dem Index-MI keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Einnahmehäufigkeit und Dosierung der Hauptmedikamentengruppen auf. Gleichzeitig wurden Unterschiede in einigen klinischen und funktionellen Merkmalen zwischen ihnen festgestellt. So war in der Gruppe mit ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode der TSH-Abstand geringer als in der Gruppe mit günstigem Verlauf der Postinfarktperiode.

### 3.2.2 Merkmale von Patienten 12 Monate nach Myokardinfarkt

12 Monate nach dem Index-MI wurde festgestellt, dass es bei 5 von 6 Patienten, bei denen es in den ersten 6 Monaten nach dem MI zu einer Progression der Herzinsuffizienz kam, in den nächsten 6 Monaten erneut zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs der Herzinsuffizienz kam, die sich in einem Anstieg äußerte zu Kurzatmigkeit beim Gehen kürzerer Strecken und zu einer Abnahme der Toleranz gegenüber körperlicher Aktivität, was laut NYHA

mit dem Übergang der Patienten von CHF der Klasse II in die Klasse III einherging.

Bei 8 Patienten mit einem stabilen Verlauf der CHF in den ersten 6 Monaten nach dem Index-MI verschlechterte sich der klinische Verlauf der CHF in den nächsten 6 Monaten. Ein Kriterium für das Fortschreiten der CHF war bei ihnen auch ein Anstieg des FC der CHF. So kam es bei 4 Patienten zu einem Anstieg des FC von CHF I auf II und bei 4 Patienten von FC II auf III.

Somit hatten 12 Monate nach dem Index-MI 25 Patienten (75,8 %) in Gruppe 1 und 4 Patienten (14,8 %) in Gruppe 2 CHF der Klasse I, 8

Patienten (24,2 %) der Gruppe 1 und 9 Patienten (33,3 %) der Gruppe 2 hatten CHF II FC, 14 Patienten (51,9 %) der 2 Gruppen hatten CHF III FC.

All dies spiegelt sich in den klinischen und funktionellen Indikatoren wider, so dass ein Jahr nach dem Index-MI laut SCS-Daten die Punktzahl in der ungünstigen Verlaufsgruppe liegt. Die Zeit nach dem Infarkt (6,0 (1,0; 9,0) Punkte) war 6-mal höher als der gleiche Indikator in der Gruppe mit günstigem Verlauf der Zeit nach dem Infarkt (1,0 (1,0; 4,0) Punkte) ( $p=0,004$ , Tabelle 3.15). Darüber hinaus wurde bei Patienten der Gruppe 1 während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums ein Anstieg der Werte gemäß den Ergebnissen von TSH verzeichnet, der bei Patienten der Gruppe 2 nicht beobachtet wurde ( $p<0,001$ ). Darüber hinaus betrug die TSH-Distanz nach einem Jahr in Gruppe 2 315 (173;478) Meter und lag damit deutlich unter dem gleichen Indikator in Gruppe 1 - 500 (408;520) Meter ( $p<0,001$ ).

In der zweiten Jahreshälfte nach dem Index-MI wurden 2 Patienten (3,3 %) wegen einer Verschlimmerung der koronaren Herzkrankheit mit endovaskulärer Myokardrevaskularisation ins Krankenhaus eingeliefert. Bei 6 Patienten (10,0 %) wurde 12 Monate nach dem Index-MI eine Verschlechterung der Angina-FC beobachtet (um 1 weitere FC), bei 2 Patienten (3,3 %) wurden klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen verzeichnet (VES-Grad III-IV gem Lown).

Ein Patient erlitt 8 Monate nach dem Index-MI erneut einen großherdigen Myokardinfarkt mit tödlichem Ausgang.

Bei der Analyse der wichtigsten echokardiographischen Parameter wurde festgestellt, dass es in Gruppe 1 innerhalb eines Jahres nach dem Myokardinfarkt zu einer Abnahme des postsystolischen Volumens (ESV) kam ( $p = 0,03$ ), was für Gruppe 2 nicht typisch war (Tabelle 3.15). Darüber hinaus kam es in Gruppe 1 im Laufe des Jahres nach dem Index-MI zu einem Anstieg der LVEF-Werte ( $p<0,01$ ), was auch für Patienten in Gruppe 2 nicht typisch war. Ein Jahr nach dem Index-MI hatten Patienten der Gruppe 2 laut Echokardiographie eine niedrigere LVEF als Patienten der Gruppe 1, dieser Indikator entsprach jedoch den Referenzwerten. So betrug die LVEF ein Jahr nach dem Myokardinfarkt bei Patienten der Gruppe 1 60,0 (53,5; 64,5) %, während sie bei Patienten der Gruppe 2 56,0 (45,3; 60,0) % betrug ( $p = 0,028$ ; Tabelle 3.15). Gleichzeitig wurde ein Jahr nach dem Index-MI bei 2 Patienten der Gruppe 2 eine LVEF <40 % festgestellt.

Tabelle 3.15 – Klinische und funktionelle Merkmale von Patientengruppen über einen 12-monatigen Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Art der Zeit nach dem Infarkt, Me (Q25;Q75)

Index	Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)			p1	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)			p2	P*	P**	P <sup>#</sup>
	Ursprünglich	Durch 6 Monate	Nach 12 Monaten		Ursprünglich	Durch 6 Monate	Im 12 Monate				
SCHOCKS, Punkte	3,5 (1,0;4,0)	2,0 (2,0;4,2)	1,0 (1,0;4,0)	< 0,01	4,0 (1,0;4,0)	4,5 (2,0;6,0)	6,0 (1,0;9,0)	0,47	0,81	0,18	0,00
THIX, Meter	440 (385;493)	470 (388;500)	500 (408;520)	< 0,01	470 (378;518)	380 (323;473)	315 (173;478)	0,23	0,37	0,05	0,00
Echokardiographie-Indikatoren											
IMM, g/m <sup>2</sup>	100,0 (87;114,5)	98,0 (89;115)	99,5 (89,3;115)	0,16	109,0 (97,5;129)	100,0 (97.115)	102,0 (97,0;115)	0,32	0,07	0,31	0,26

KDO, ml	108,5 (89,3;124)	114,0 (91;126,5)	114,0 (91;134)	0,98	109,0 (91;131,5)	109,0 (98,3;136)	109,5 (102;141)	0,38	0,46	0,98	0,60
CSR, ml	50,0 (40,0;61,5)	45,0 (34,5;60,5)	42,0 (34,5;58,0)	0,03	49,0 (36,3;63,8)	47,5 (37,3;68,0)	51,0 (38,5;81,0)	0,50	0,98	0,58	0,25
PV, %	51,5 (47,0;59,0)	58,0 (51,5;63,5)	60,0 (53,5;64,5)	< 0,01	56,0 (49,3;60,8)	57,5 (45,3;63,0)	56,0 (45,3;60,0)	0,48	0,48	0,36	0,03
Peak E/A, a.u.	0,80 (0,70;1,5)	0,92 (0,72;1,2)	0,99 (0,73;1,2)	0,85	0,80 (0,70;1,0)	0,81 (0,73;1,2)	0,81 (0,73;1,34)	0,51	0,74	0,68	0,56

Hinweis – IMI – Myokardmassenindex, EDV – enddiastolisches Volumen, ESV – postsystolisches Volumen, TSH – 6-Minuten-Gehtest, EF – Ejektionsfraktion, ECS – Bewertungsskala für den klinischen Zustand, E/A – früh (E) Phasenverhältnis Füllung des linken Ventrikels zur atrialen (A) Komponente der diastolischen Füllung des linken Ventrikels, Me (Q25;Q75) – Median- und Interquartilbereich, p1 – Signifikanz der Unterschiede in Gruppe 1 zwischen dem Anfangswert und dem Wert danach 6 Monate. und 12 Monate, p2 – Signifikanz der Unterschiede in Gruppe 2 zwischen dem Anfangswert und dem Wert nach 6 Monaten. und 12 Monate, p\* – Signifikanz der Unterschiede zwischen den Ausgangswerten in den Gruppen 1 und 2, p\*\* – Zuverlässigkeit der Unterschiede zwischen Werten nach 6 Monaten in den Gruppen 1 und 2, p# – Zuverlässigkeit der Unterschiede zwischen Werten nach 12 Monaten. in den Gruppen 1 und 2.

Bei der Analyse der Therapie 12 Monate nach dem Index-MI wurde festgestellt, dass zwei Patienten der Gruppe 1 (6,9 % der Fälle) und 5 Patienten der Gruppe 2 (19,2 % der Fälle) die Einnahme von Betablockern in der zweiten Hälfte des Postinfarkts abbrachen. In den allermeisten Fällen wurden die Medikamente spontan abgesetzt. Letztendlich brachen im Laufe des Jahres 3 Patienten der Gruppe 1 (10,3 %) und 7 Patienten der Gruppe 2 (26,9 %) unabhängig voneinander die Einnahme der verschriebenen Betablocker bei der Entlassung aus dem Krankenhaus ab, während die Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz erreichten (p = 0,164).

Drei Patienten der Gruppe 1 (12 % der Fälle) und drei Patienten der Gruppe 2 (14,3 % der Fälle) brachen in der zweiten Jahreshälfte nach dem Herzinfarkt ebenfalls die Einnahme von ACE-Hemmern ab. Zwei Patienten der Gruppe 1 (6,7 % der Fälle) und ein Patient der Gruppe 2 (3,7 % der Fälle) beendeten die Einnahme von Statinen in der zweiten Jahreshälfte nach dem Myokardinfarkt. Fünf Patienten der Gruppe mit günstigem Verlauf der Postinfarktperiode (50 % der Fälle), denen Diuretika im Rahmen einer blutdrucksenkenden Kombinationstherapie verschrieben wurden, brachen die Einnahme in der zweiten Jahreshälfte nach dem Index-MI ab. So nahm in Gruppe 2 ein Jahr nach dem MI eine größere Anzahl von Patienten als in der ersten Gruppe Diuretika (p = 0,002) sowie Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (p = 0,008) ein, was auf das Vorliegen einer Progression zurückzuführen war von CHF bei Patienten in dieser Gruppe in den Jahren nach einem Myokardinfarkt und seltener beim Erreichen der angestrebten Blutdruckwerte (Tabelle 3.16).

Tabelle 3.16 – Ergebnisse einer vergleichenden Analyse der Therapie bei Patientengruppen mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode 12 Monate nach Myokardinfarkt

Index		Gruppe 1 Günstiger Kurs (n=33)	Gruppe 2 Ungünstiger Verlauf (n=27)	p-Wert
Betablocker	Gesamt	26 (78,8)	19 (70,4)	0,554
	Metoprololsuccinat	7 (26,9)	6 (31,6)	0,925

Fortsetzung von Tabelle 3.16

	Metoprololtartrat	6 (23,1)	2 (10,5)	0,276
	Bisoprolol	13 (50)	11 (57,9)	0,916
	Thrombozytenaggregationshemmer	33 (100)	25 (92,6)	0,198
	ACEI	20 (60,6)	17 (63,0)	0,852
	BH	4 (12,1)	4 (14,8)	0,999
Statine	Gesamt	28 (84,8)	24 (88,9)	0,719
	Atorvastatin	21 (75,0)	18 (75,0)	0,999

Rosuvastatin	7 (25,0)	6 (25,0)	0,999
Diuretika	3 (9,1)	12 (44,4)	0,002
AMK	1 (3,0)	8 (29,6)	0,008
Kalziumkanalblocker	1 (3,0)	1 (3,7)	0,999
Antikoagulanzien	-	1 (3,7)	0,999

Hinweis – MNA – Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonisten,  $\beta$ -ARM – Indikator für Beta-Adrenoreaktivität, ARB – Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, ACEI – Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, MI – Myokardinfarkt, Me (Q25; Q75) – Median und Interquartilbereich, p-Wert – erreichtes Signifikanzniveau der Unterschiede.

Somit unterschieden sich ein Jahr nach dem Index-MI die Gruppen von Patienten mit dem Fehlen oder Vorhandensein unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse in der Zeit nach dem Infarkt signifikant in den klinischen und funktionellen Merkmalen. So waren Patienten aus der Gruppe mit ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode ein Jahr nach MI im Vergleich zu Patienten aus der Gruppe mit günstigem Verlauf der Postinfarktperiode durch höhere Werte auf der SCS-Skala und niedrige TSH-Werte gekennzeichnet. Aufgrund des Fortschreitens der CHF bei einigen Patienten innerhalb eines Jahres nach dem Index-MI bestand in der Gruppe mit ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode häufiger die Notwendigkeit einer Diuretikatherapie.

### 3.2.3 Beta-Adrenoaktivität von Erythrozytenmembranen bei der Vorhersage unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres danach früherer Herzinfarkt

Die Analyse der Dynamik der Veränderungen der Beta-Adrenoreaktivitätsniveaus der Erythrozytenmembranen im Jahr nach dem Index-MI zeigte, dass in Gruppe 1 die  $\beta$ -ARM-Werte anfänglich (6 Stunden nach Beginn des MI) niedriger waren als bei Patienten in Gruppe 2 (31,8 (18,3; 38,9) konventionelle Einheiten bzw. 37,2 (29,0; 48,3) konventionelle Einheiten,  $p=0,044$ ) (Abbildung 3.2).

6 Monate nach dem Index-MI waren die  $\beta$ -ARM-Werte sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 höher als die ursprünglichen Werte ( $p=0,040$  bzw.  $p<0,001$ ). Gleichzeitig war 6 Monate nach dem Index-MI der  $\beta$ -ARM-Spiegel in Gruppe 2 (59,8 (50,1; 78,4) konventionelle Einheiten) signifikant höher als der gleiche Indikator in Gruppe 1 (43,1 (29,5); 55,6) konventionelle Einheiten) ( $p=0,001$ ).

12 Monate nach dem Index-MI hatten Patienten mit einem ungünstigen Verlauf der Postinfarktperiode immer noch signifikant höhere  $\beta$ -ARM-Spiegel (62,6 (43,4; 69,7) konventionelle Einheiten) als Patienten mit einem günstigen Verlauf der Postinfarktperiode . Zeitraum (42,1 (26,4; 52,5) konventionelle Einheiten) ( $p=0,020$ ). (Abbildung 3.2).

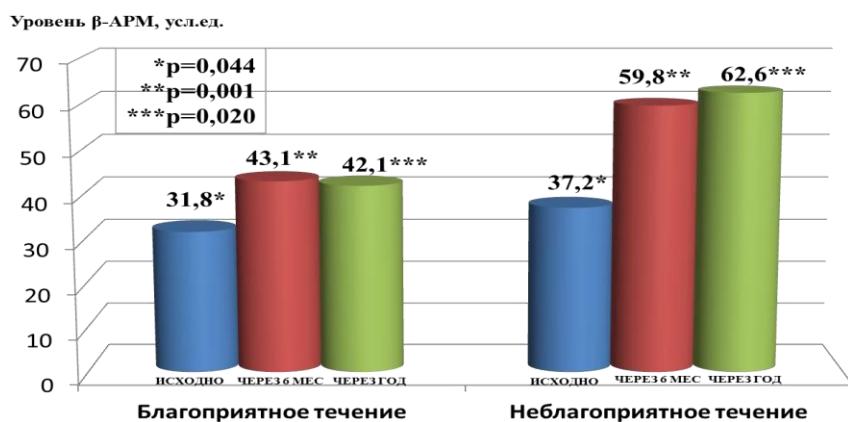


Abbildung 3.2 – Dynamik der Veränderungen des  $\beta$ -ARM in Patientengruppen mit günstigem und ungünstigem Verlauf der Postinfarktperiode über einen 12-monatigen Beobachtungszeitraum

So wurde festgestellt, dass Patienten mit unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von 12 Monaten nach MI durch höhere Anfangswerte von  $\beta$ -ARM gekennzeichnet sind als Patienten mit einem günstigen Verlauf der Post-MI-Periode (Abbildung 3.2). Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt und es wurde festgestellt, dass ein anfänglich höherer  $\beta$ -ARM-Spiegel in der akuten Phase des MI mit der Entwicklung unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres nach dem MI verbunden war (OR 1,037). ; 95 %-KI 1,003–1,073; p=0,035).

Um die Möglichkeit zu beurteilen, den  $\beta$ -ARM-Wert zur Vorhersage der Entwicklung unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres nach MI zu verwenden, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Den Ergebnissen der ROC-Analyse zufolge betrug die Fläche unter der AUC-Kurve 0,69 mit p=0,015 (95 %-KI 0,55–0,82). Bei der Analyse der Eigenschaften der ROC-Kurve wurde ein „Grenzwert“ des  $\beta$ -ARM-Indikators bei  $\geq 35,4$  konventionellen Einheiten festgelegt, der es ermöglicht, die Entwicklung unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb eines Jahres nach MI mit einer Sensitivität von 70,4 % und einer Spezifität vorherzusagen - 66,7 %. (Abbildung 3.3).

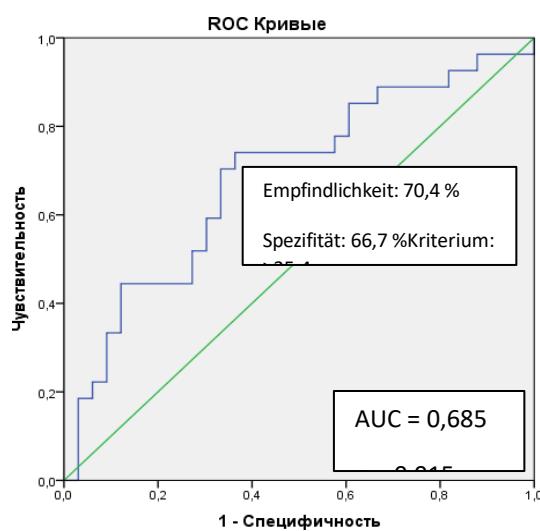


Abbildung 3.3 – Sensitivität und Spezifität des  $\beta$ -ARM-Indikators bei der Vorhersage unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 12 Monaten nach einem Myokardinfarkt (ROC-Analyse)

### Schlussfolgerungen:

1. In der akuten MI-Phase ist ein Überschreiten der etablierten Norm für die Beta-Adrenoaktivität der Erythrozytenmembranen (mehr als 20 konventionelle Einheiten) mit der Entwicklung eines akuten linksventrikulären Versagens sowie einer größeren Schädigung des Herzmuskel verbunden Laut Echokardiographie und höheren Konzentrationen von Biomarkern für Myokardnekrose im Blut (CPK, CPK-MB und hochempfindliches Troponin I) im Vergleich zu Patienten mit normalen  $\beta$ -ARM-Spiegeln.
2. Der 1165CC-Genotyp des Arg389Gly-Polymorphismus des ADRB1-Gens ist mit einem erhöhten Wert der Beta-Adrenoreaktivität von Erythrozytenmembranen in der akuten Phase des MI verbunden, während der Träger des 1165G-Allels dieses Polymorphismus typisch für Patienten mit normalen Werten ist Beta-ARM.

### Literatur

1. Shernazarov F, Tohirova J, Jalalova D. TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS. Science and innovation. 2022;1(D5):16-22.

2. Zhalalova DZ. The content of endothelin and homocysteine in blood and lacrimal fluid in patients with hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal. ISSUE. 2022;2:958-963.
3. D.Jalalova, X.Raxmonov, F.Shernazarov. THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE PATHOGENESIS OF VISUAL VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. SAI. 2022;1(8):114-121. doi:10.5281/zenodo.7335637
4. D.Jalalova, X.Raxmonov, F.Shernazarov. SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF RETINOPATHY IN PATIENTS WITH AH AND WAYS OF ITS CORRECTION. SAI. 2022;1(8):101-113. doi:10.5281/zenodo.7335616
5. Shernazarov F, Zuhridinovna JD. MICROCIRCULATION DISORDERS IN THE VASCULAR SYSTEM OF THE BULBAR CONJUNCTIVA IN THE INITIAL MANIFESTATIONS OF CEREBRAL BLOOD SUPPLY DEFICIENCY. Science and innovation. 2022;1(Special Issue 2):515-522.
6. D.Jalalova, N.Normatova, F.Shernazarov. GENETIC MARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY. SAI. 2022;1(8):919-923. doi:10.5281/zenodo.7443019
7. Нарбаев А, Джураева З, Курбонова Н, Кувондиков Г, Давранова А, Содиков С. Особенности изучения многофакторного управления сахарным диабетом 2 типа. *Журнал проблемы биологии и медицины*. 2017;(4 (97)):78-79.
8. Хамраев X, Содиков С, Хамраева Д, Собирова Д. Клинико-функциональное состояние печени у больных с сахарным диабетом. *ЖПБМ*. 2018;(1 (99)):189-191.
9. Содиков С, Каримова Н, Каримова З. Реабилитация больных пожилого возраста сахарным диабетом 2-типа. *ЖПБМ*. 2017;(4 (97)):105-106.
10. Хамидова МН, Исматова ИФ, Бердиев ЖШ, Негматова ГШ, Даминов АТ. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2022;2(13):190-204.
11. Шухратовна СД, Каҳрамонович ЮУ, Махмудович КТ. Структурные изменения сосудисто-стромального комплекса щитовидной железы при эутиреоидной и токсических формах зоба. *Научный журнал*. 2019;(10 (44)):67-69.
12. Собиржоновна КН, Саллохидинович СС, Акбаровна ОМ. Эпидемиологический Статус И Факторы Риска Сахарного Диабета На Сегодняшний День. *Miasto Przyszlosci*. 2023;32:212-219.
13. Salimova DE, Daminnov AT. A CLINICAL CASE BASED ON THE EXPERIENCE OF TREATING HYPERTENSION IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, OBESITY AND VITAMIN D DEFICIENCY. *Educational Research in Universal Sciences*. 2023;2(12):150-154.
14. Takhirovich DA. ASSESSMENT OF HEARING FUNCTION IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES. *American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences* (2993-2149). 2023;1(9):124-126.
15. Alimjanovich RJ, Babajanovich KZ, Bahadirovich SZ, Shukurullaevich AD. АНТЕГРАДНАЯ АНГИОСКЛЕРОТЕРАПИЯ ЛЕВОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ВЕНЫ. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2023;8(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/8309>
16. Ярмухамедова НА, Ризаев ЖА. ИЗУЧЕНИЕ КРАТКОСРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У СПОРТСМЕНОВ СО ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ. *Журнал гуманитарных и естественных наук*.

17. П.б Г, Ж.а Р, Н.л Х, Бобоев КТ. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR (A1298C) И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *Conferences*. Published online November 10, 2023:62-63.
18. Saadh MJ, Mustafa MA, Kumar S, et al. Advancing therapeutic efficacy: nanovesicular delivery systems for medicinal plant-based therapeutics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. Published online May 3, 2024. doi:10.1007/s00210-024-03104-9
19. Allayarov A, Rizaev J, Yusupov A. ADVANTAGES OF LASER TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY: ANALYSIS OF CLINICAL DATA. *Science and innovation*. 2024;3(D4):142-145.
20. Patel AA, Mohamed AH, Rizaev J, et al. Application of mesenchymal stem cells derived from the umbilical cord or Wharton's jelly and their extracellular vesicles in the treatment of various diseases. *Tissue and Cell*. 2024;89:102415. doi:10.1016/j.tice.2024.102415
21. Ризаев Ж, Ергашева М. Bolalarda neyroinfektsiyadan keyin kelib chiqadigan nogironlikning tibbiy jihatlarini tahlil qilish. *САЛАПКИ*. 2024;1(1):32-33.
22. Allayarov A, Rizaev J, Yusupov A. CLINICAL EFFICACY OF LASER TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY. *Science and innovation*. 2024;3(D4):138-141.
23. Alieva D, Rizaev J, Sadikov A. COVID-19 PANDEMIC AND ANALYSIS OF THE CURRENT EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN UZBEKISTAN AND NEIGHBOURING COUNTRIES OF CENTRAL ASIA AND THE WORLD (Analytical review). *Young Scholar's Academic Journal*. 2024;3(2):16-29.
24. Alimjanovich RJ, Shakirdjanovich KO, Isamiddinovich KA, Kizi RMA. Dynamics of Local Immunity of the Oral Cavity at the Stages of Treatment. *NATURALISTA CAMPANO*. 2024;28(1):2335-2337.
25. Alieva DA, Rizaev JA, Sadikov AA. EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE COVID-19 SITUATION AMONG THE SPORTS COMMUNITY. *EPRA International Journal of Research and Development (IJRD)*. 2024;9(5):376-379.
26. Blagonravova AS, А БС, Rizaev ZA, А РЖ, Gileva OS, С ГО. Horizons of international cooperation: medical science, practice and education. *Perm Medical Journal*. 2024;41(1):168-170. doi:10.17816/pmj411168-170
27. Alimjanovich RJ, Shakirdjanovich QO, Isamiddinovich KA, Kizi RMA. Stress and Periodontal Disease (Review Article). *NATURALISTA CAMPANO*. 2024;28(1):2338-2342.
28. Rizaev, J. A., Sh, A. M., Kubaev, A. S., & Hazratov, A. I. (2022). Morphological Changes in the Oral Mucous Membrane in Patients with COVID-19. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 12(5), 466-470.
29. Кубаев, А. С., Каршиев, Ш. Г., & Базаров, Б. (2022). Наш опыт хирургического лечения переломов нижней челюсти. *Журнал Биомедицины и практики*, 7(1).
30. Мақсудов, Д. Д., Кубаев, А. С., & Максудов, Д. Д. (2022). ВИРУСЛИ ГЕПАТИТНИНГ В ТУРИ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ЮЗ-ЖАФ СОҲАСИДАГИ ФЛЕГМОНАЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ ДАСТУРИ. *Биология*, (4), 137.
31. Ризаев, Ж. А., Абдуллаев, А. С., & Кубаев, А. С. (2022). ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРИТОВ В КОМПЛЕКСЕ С ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ И КОМБИЛИПЕН. In *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования* (pp. 20-24).
32. Хикматулоевна ММ, Сайдолимович КА, Исомидинович ХА. АНАЛИЗ ОККЛЮЗИОННО-АРТИКУЛЯЦИОННОГО ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У

- ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Conferencea. Published online May 26, 2022:195-196.*
33. Марупова МХ, Кубаев АС, Хазратов АИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research. 2022;2(5):109-112.*
34. Элбековна НН, Мухамедович МИ, Эмильевна ХЛ. ИЗУЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ СЪЕМНОМУ И НЕСЪЕМНОМУ ОРТОДОНТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ, ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 2022;3(2).* Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/5013>
35. Бахтиёрович ГП, Алимжанович РЖ, Лукмонович ХН, Тухтабаевич БК. ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА Ile462Val В ГЕНЕ CYP1A1 СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 2023;4(4).* Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/8226>
36. А РЖ, А МО, Р ДН. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С БЫСТОРПРОГРЕССИРУЮЩИМ ПАРОДОНТИТОМ В КОМОРБИДНОМ СОСТОЯНИИ. *Conferencea. Published online February 11, 2023:40-44.*
37. А РЖ, А СМ, О ХФ. Оценка Осведомлённости Семейных Врачей Поликлиник, Кардиологов И Терапевтов О Высокотехнологичной Медицинской Помощи С Использованием Телемедицинских Технологий В Самаркандской Области. *JSML. 2023;1(2):102-105.*
38. Ж.а Р, А РД, А МО, Н.р Д. ПАРАЛЛЕЛИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ РТА. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development. 2023;12:96-103.*
39. Бахтиёрович ГП, Алимжанович РЖ, Лукмонович ХН, Тухтабаевич БК. ПОЛИМОРФНЫЕ ГЕНЫ ЦИКЛА ФОЛАТОВ И ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 2023;4(4).* Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/8220>
40. Sarkhadovich AA, Saidalimovich KA, Alimjanovich RJ. ПОРОГ ВОЗБУДИМОСТИ ПРИ НЕВРИТЕ НИЖНЕАЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. 2022;7(4).* Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/5521>
41. Марупова МХ, Кубаев АС, Хазратов АИ. УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук. 2022;2(5):164-167.*
42. Ризаев ЖА, Ахророва МШ, Кубаев АС, Хазратов АИ. CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANES OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS DEPENDING ON THE CLINICAL COURSE OF COVID-19. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 2022;3(1).* Accessed June 14, 2024.

43. Alimjanovich RJ, Shavkatovna AM, Saidolimovich KA, Isamiddinovich KA. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE RELATIONSHIP OF THE ORAL CAVITY AND COVID-19. *Thematics Journal of Education*. 2022;7(2). Accessed June 14, 2024. <https://thematicsjournals.in/index.php/tjed/article/view/1024>
44. Marupova MH, Kubaev AS, Khazratov AI. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PAIN SYNDROME TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION SYNDROME. *Вестник магистратуры*. 2022;(5-1 (128)):10-11.
45. Alimdjanovich RJ, Yakubovna EM. MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF CHILDHOOD DISABILITY. *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2023;8(3). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/biomedicine/article/view/7705>
46. Ghasemi Darestani N, Gilmanova AI, Al-Gazally ME, et al. Mesenchymal stem cell-released oncolytic virus: an innovative strategy for cancer treatment. *Cell Communication and Signaling*. 2023;21(1):43. doi:10.1186/s12964-022-01012-0
47. Исамиддинович МФ, Сайдолимович КА, Журахановна ПБ. МЕТАБОЛИК СИДРОМ БИЛАН КЕЧАЙОТГАН ЎЗ-ЈАГ‘ СОHASI FLEGMONALARINING KLINIKO-IMMUNOLOGIK XUSUSIYATLARI. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(4). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/7016>
48. Алимджанович РЖ, Сайдолимович КА. ORTTIRILGAN YUZ-JAG‘ NUQSONLARI BO‘LGAN BEMORLARGA ORTOPEDIK STOMATOLOGIK YORDAMNI TASHKIL ETISHNI SOTSILOGIK BAHOLASH. *ЖУРНАЛ СТОМАТОЛОГИИ И КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ*. 2022;3(3). Accessed June 14, 2024. <https://tadqiqot.uz/index.php/oral/article/view/7123>
49. A.s K, Sh.G K. PATIENTS ASSOCIATED INJURIES WITH FRACTURES OF THE MAXILLOFACIAL REGION: 118 PATIENTS REVIEW. *Достижения науки и образования*. 2022;(1 (81)):90-94.
50. Alimdjanovich RJ, Hayitqulovich KJ, Jumayevna YR. SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF ORGANIZATIONAL FORMS OF ACTIVITY OF NURSING STAFF OF REHABILITATION DEPARTMENTS (Review of literature). *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*. 2023;12:208-211.
51. Marupova MH, Kubaev AS, Khazratov AI. THE ESSENTIAL ROLE OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS FOR PATIENTS WITH TEMPOROMANDIBULAR JOINT PAIN DYSFUNCTION SYNDROME. *World Bulletin of Public Health*. 2022;10:141-142.
52. Jasur R, Farangiza V. The Use of Modern Technologies in the Diagnosis of Functional Disorders of the Temporomandibular Joint (Literature Review). *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. 2023;4(5):593-597. doi:10.17605/cajmns.v4i5.1875