

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ  
– АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚУРБОНОВ АБДУҚОДИР КЕНЖАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ТУРЛИ  
ГЕМОДИНАМИК ФЕНОТИПЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ АЙРИМ  
ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИНИ БАҲОЛАШ ВА УНДА  
ДАВОЛАШНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Қурбонов Абдукодир Кенжаевич**

Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг айрим патогенетик механизмларини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштириш ..... 3

**Қурбонов Абдукодир Кенжаевич**

Оценка некоторых патогенетических механизмов развития различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и оптимизация её лечения..... 29

**Qurbonov Abdukodir Kenjaevich**

Assessment of some mechanisms of the development of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure and optimization of its treatment..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 59

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ  
– АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ҚУРБОНОВ АБДУҚОДИР КЕНЖАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ТУРЛИ  
ГЕМОДИНАМИК ФЕНОТИПЛАРИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ АЙРИМ  
ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИНИ БАҲОЛАШ ВА УНДА  
ДАВОЛАШНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2020**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib415 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Гадаев Абдиғаффор Гадаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Абдуллаев Тимур Атаназарович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Абдуллаев Акбар Хотамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Мухамедов Рустам Султанович**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**М. В. Ломоносов номли Москва Давлат университети**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ да соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо - Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./факс: (99871) 237-31-57, e-mail: [Info@cardiocenter.uz](mailto:Info@cardiocenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт марказининг Ахборот - ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо - Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./факс: (99871) 237-31-57.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кун тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Р.Д. Курбанов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, академик

**Г.У. Муллабаева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори

**А.Б. Шек**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ҳозирги кунда жаҳон аҳолиси орасида кенг тарқалган ҳасталиклардан бири ҳисобланади. «Дунё аҳолисининг 2 - 4% СЮЕ билан ҳасталанган бўлиб, ушбу ташхис аниқлангандан сўнгги 5 йил ичида юзага келадиган ўлим ҳолати аёлларда 45, эркакларда 60% гача етиб бормоқда, яқин 20 йил ичида унинг аҳоли орасида тарқалганлиги 25%га ошиш эҳтимоли мавжуд...»<sup>1</sup>. Сўнгги йилларида касалликни даволашда самараси исботланган дори воситаларини амалиётда кенг қўлланилишига қарамасдан СЮЕ Ўзбекистонда ҳам энг кўп тарқалган касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. «...Республикамизда юрак қон - томир касалликларидан юзага келган ногиронлик ва ўлим ҳолатлари ҳозирги кунда 59 - 60% ни ташкил этади...»<sup>2</sup>. Бу эса СЮЕнинг гемодинамик фенотипларини эрта аниқлаш, муқобил даволаш ва самарали профилактикасини таъминлаш зурурлигини тақозо қилади.

Жаҳонда СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари юзага келиши ва ривожланиб боришида нейрогормонларнинг сурункали фаоллашиши билан бир қаторда генетик омилларнинг тутган ўрнини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштиришга қаратилган қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада ўзбек миллатига мансуб СЮЕ мавжуд беморларда касалликнинг турли гемодинамик фенотиплари шаклланишининг молекуляр - генетик асосларини аниқлаш, хусусан ангиотензинга айлантирувчи фермент (АСЕ) генини I/D, ангиотензиноген (АГТ) генини M235T, ангиотензин (АТ) II АТ<sub>1</sub> рецепторлари (АТ1R1) генини A1166C ва бета<sub>1</sub> - адренорецепторлар (АДРВ1) генининг Gly389Arg полиморфизмларини касалликнинг турли гемодинамик фенотипларида тарқалганлиги, уларни СЮЕ кечиши ва нохуш асоратлари ривожланишидаги ўрнини асослаш, генетик ва нейрогормонал омилларни аниқлаш орқали касалликни эрта даврларда ташхислаш ва муқобил даво усулларини ишлаб чиқиш йўналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади. Дарҳақиқат, СЮЕни нохуш кечиши ва турли асоратларини ривожланишига сабабчи бўлган фиброз жараёнларини камайтириш, беморларнинг клиник ҳолати ҳамда ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш мазкур муаммога оид илмий изланишларнинг долзарб йўналиши бўлиб қолмоқда.

2017 – 2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига<sup>3</sup> мувофиқ, мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ва ижтимоий - тиббий хизмат кўрсатишни қўлайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом

<sup>1</sup> Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО -РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. - Т. 58 (6S). - С.8 - 158.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Давлат статистика қўмитаси, 2019 йил.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947 - сонли Фармони, ЎзР. Қонун Ҳужжатлари тўплами, 2017 йил.

турмуш тарзини шакллантириш, замонавий ташхислаш ва даволаш усулларини амалиётга тадбиқ этилишини кенгайтириш бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда ҳозирги кунда ўзбек миллатида СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари юзага келишида номзод генлар полиморфизмларини учраш даражасини аниқлаш, уларни касалликни оғир кечиши ва асоратлари ривожланишини англатувчи ҳавфли комбинацияларини саралаш, касалликнинг турли гемодинамик фенотиплари кечишига салбий таъсир кўрсатувчи фиброз жараёнларини эрта аниқлаш, генетик ва нейрогормонлар фаоллашишини тахлили ҳисобига муқобил даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилиши долзарб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора - тадбирлари тўғрисида» ги ПФ-5590-сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 - 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора - тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-3071 – сонли қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий - ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий - тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** СЮЕнинг гемодинамик фенотиплари ривожланишини клиник – патогенетик ва генетик жиҳатларини башоратлаш дунё мамлакатларининг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан The Medical University of South Carolina, The National Institutes of Health, University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia (Америка қўшма штатлари), Leipzig Heart Institute ва Goethe - University (Германия), Queen Mary University of London (Буюк британия), University of Groningen (Нидерландия), Taipei Medical University (Хитой), И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети, Россия тиббиёт академияси ва А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт - стоматология университети (Россия), Харьков тиббиёт академияси (Украина), Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий - амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Ушбу йўналишда самарадорликка эришиш мақсадида СЮЕ мавжуд беморларда юрак - қон томир тизимидаги фиброз жараёнларини қон зардобидидаги галектин (Г) - 3 миқдорини аниқлаш орқали фарқлаш мумкин -

---

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий - тадқиқотлар шарҳи <http://www.sc.edu>, [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu), <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, [www.rug.nl](http://www.rug.nl), [www.tmu.edu.tw](http://www.tmu.edu.tw), [www.mma.ru](http://www.mma.ru), [www.tma.uz](http://www.tma.uz) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

лиги асосланган (University of Groningen, Нидерландия; Leipzig Heart Institute, Германия), СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида Г-3ни фиброз маркери ва даволаш жараёни мониторингида нишон сифатида фойдаланиш мумкинлиги исботланган (И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети, Россия тиббиёт академияси ва А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт - стоматология университети, Россия), ACE генини I/D, AGT генини M235T, AT1R1 генини A1166C, ADRB1 генининг Gly389Arg полиморфизмини юрак - қон томир касалликлари, жумладан юрак ишемик касаллиги (ЮИК), артериал гипертензия (АГ) ва кардиомиопатия (КМП) лар юзага келишидаги аҳамияти асосланган (The Medical University of South Carolina, The National Institutes of Health, University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia, Америка қўшма штатлари). Шунингдек, юрак - қон томир тизими касалликлари юзага келиши ва авж олиб боришида муҳим ҳисобланган миокардиал фиброз ва номзод генлар полиморфизмларини учраш даражаси бўйича мамлакатимизда ҳам қатор илмий изланишлар олиб борилган (Республика ихтисослаш - тирилган кардиология илмий - амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси).

Бугунги кунда дунё мамлакатларида юрак - қон томир касалликларини эрта ташхислаш, самарали даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш мақсадида қатор, жумладан куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари юзага келиши ва ривожланиб боришида номзод генлар полиморфизмини аҳамиятини баҳолаш; ўзбек миллатига мансуб беморларда касаллик ривожланишига сабабчи генотипик ва фенотипик ҳавф омиллар гуруҳини асослаш; СЮЕнинг кечиши ва нохуш асоратлари ривожланиш ҳавфини англатувчи нейрогормонлар - биологик маркерларни аниқлаш орқали касалликни клиник белгилари намоён бўлгунга қадар эрта ташхислаш, муқобил даволаш ва самарали профилактикасини таъминлашга эришиш; СЮЕни турли гемодинамик фенотипларини муқобил даволашда самараси исботланган дори воситаларини фармакогенетика ва фармакогеномика асосларига таянган ҳолда индивидуал танлаш; СЮЕни даволашда биологик маркерлардан терапевтик нишон сифатида фойдаланиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Қатор мамлакатларда ўтказилган тадқиқотларда СЮЕни эрта ташхислаш ва даволаш бўйича эришилган ютуқларга қарамадан, касалликнинг турли гемодинамик фенотиплари шаклланишини айрим патогенетик механизмлари, хусусан турли биологик маркерлар ҳамда генетик омилларни касаллик юзага келиши ва кечишидаги тутган ўрни, уларни эрта даврларда аниқлаш орқали СЮЕнинг гемодинамик фенотипларини муқобил даволаш ва самарали профилактика усулларини танлашга қаратилган ёндашувлар тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (Мареев В.Ю., 2018; Фомин И.В., 2016, Гадаев А.Г., 2019). Бугунги кунда СЮЕнинг чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) паст, оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларини клиник - патогенетик механизмлари, патофизиологияси, уларда юрак

ремоделланишини бир биридан фарқланишини ўрганишга бағишланган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда ва бу адабиётларда кенг ёритилмоқда (Chionel O., 2017; Metra M., 2017; Pascual - Figal D.A., 2017; Драпкина О.М., 2020; Аляви А.Л., 2017; Абдуллаев Т.А., 2019). Сўнгги йилларда ўтказилган кўплаб тадқиқотлар йўналиши юрак - қон томир касалликлари, жумладан ЮИК, АГ ва КМПда симпатoadренал (СА) ва ренин - ангиотензин - альдостерон (РАА) тизимини кодловчи генлар полиморфизминини тарқалганлиги, уларни ушбу касалликлар юзага келиши ва кечишидаги аҳамиятига бағишланган бўлиб, бироқ СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари шаклланишида номзод генлар полиморфизмларинини ўзбек миллатига мансуб СЮЕ мавжуд беморларда тарқалганлиги, касалликни гемодинамик фенотиплари юзага келишидаги тутган ўрни тўлақонли ўрганилмаган (Гадаев А.Г., 2019; Д.Р.Курбанова, 2010).

Шунингдек, ўтказилган тадқиқотларда организмда коллаген алмашинувида бевосита иштирок этувчи биологик маркерлар, хусусан галектин (Г)-3ни СЮЕ мавжуд беморларда турли фаолликда учраши, уни аниқлаш орқали фиброз жараёнлари фаоллигига баҳо бериш, танланган фармакологик давони мувофиқлаштириш мумкинлиги кўрсатилган, лекин уни касалликнинг турли гемодинамик фенотипларинини фарқлашдаги аҳамияти ёритилмаган (Березин А.Е., 2015; Вататун Н.Т., 2017; Гадаев А.Г., 2018; Драпкина О. М., 2018).

Замонавий тавсияларга кўра, СЮЕни даволашда касалликнинг кечиши ва оқибатига ижобий таъсир қилувчи ААФИ ёки ангиотензин рецепторлари антагонисти (АРА), бета - адреноблокатор ( $\beta$ -АБ) ва минералокортикоид рецепторлари антагонисти (МКРА) дан кенг кўламда фойдаланилмоқда (Мареев В.Ю., 2018; Фомин И.В., 2016). Касалликни даволашга бағишланган жуда кўплаб тадқиқотларда ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморлар иштирок этган бўлиб, уни даволаш бўйича аниқ ва исботланган амалий тавсиялар ишлаб чиқилган (McMurray J.J., 2015). Бироқ, клиник амалиётда касалликнинг сақланган ва оралик гемодинамик фенотипларинини кўп учраётганлиги уларни даволаш жараёнинини муқобиллаштириш лозимлигинини кўрсатади. Касаллик оқибатида аҳоли орасида эрта ногиронлик ва ўлим ҳолати юзага келиши эҳтимоли юқорилиги ушбу соҳада илмий изланишлар олиб борилиши долзарблигинини билдиради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усулларинини ишлаб чиқиш» (2016 - 2019 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** СЮЕнинг гемодинамик фенотиплари юзага келиши ва ривожланиб боришида ген полиморфизмининг ўрни, касалликнинг айрим клиник - патогенетик механизмларинини баҳолаш орқали уни эрта аниқлаш ва асоратларинини олдини олиш ҳамда даволашни муқобиллаштиришдан иборат.



### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбек миллатига мансуб беморларда СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари юзага келиши ва кечишида нейрогуморал тизим генлари - ACE генини I/D, AGT генини M235T, AT1R1 генини A1166C, ADRB1 генини Gly389Arg полиморфизмларини учраш даражасини баҳолаш;

номзод ген полиморфизмларини СЮЕнинг фенотиплари (ЧҚҚОФ паст, оралик, сақланган) нинг кечиши ва оғирлик даражаси билан ҳамжиҳатлигини тахлил қилиш ҳамда уларни нохуш асоратлар ривожланиш ҳавфини англлатувчи ҳавфли комбинацияларини аниқлаш;

ўрганилаётган ген полиморфизмларини юракдаги тўзилмавий ўзгаришлар, гемодинамик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

СЮЕнинг гемодинамик фенотипларида альдостерон ва Г-3 миқдорларини аниқлаш ҳамда уларни касаллик кечиши, нохуш асоратлар ҳавфини белгилаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашдаги башоратлаш аҳамиятини асослаш;

СЮЕнинг гемодинамик фенотипларида альдостерон, Г-3ни юракдаги тўзилмавий ўзгаришлар ва марказий гемодинамика кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

СЮЕни узоқ муддатли даволашда стандарт дори воситалари, хусусан ААФИ, АРА ва β-АБ ни ўрганилаётган ген полиморфизмларига боғлиқ ҳолда фармакогенетик таъсир самарасини баҳолаш;

ўтказилган молекуляр - генетик тадқиқот натижаларига таяниб, СЮЕнинг фенотипларини эрта ташхислаш, нохуш асоратлари ҳавфини белгилаш ва даволашни муқобиллаштириш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017 - 2019 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академиясининг 3 - клиникаси кардиология ва кардиореанимация бўлимларида даволанган 210 нафар ЮИК ва АГ негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморлар ва 40 нафар соғлом кўнгилли шахслар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети**ни веноз қондаги – фиброз маркерлари – альдостерон, Г-3, РАА тизими ген полиморфизмлари - ACE генини I/D, AGT генини M235T, AT1R1 генини A1166C, ADRB1 генини Gly389Arg полиморфизмларини аллел ва генотиплари, ЭхоКГ, клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, 6-дақиқалик юриш синамаси ва ҳаёт сифатини аниқлаш бўйича сўровнома ташкил этди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида клиник, биокимёвий, иммунофермент, асбобий, генетик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат.

илк бора ўзбек миллатига мансуб беморларда молекуляр - генетик тахлил асосида СЮЕнинг гемодинамик фенотиплари юзага келиши, кечиши ҳамда юракни патологик ремоделланиши ва марказий гемодинамика кўрсаткичларини бузилиши билан ҳамоҳанг генетик маркерлар ва уларнинг ҳавфли гуруҳлари аниқланган;

илк бора ўзбек миллатига мансуб СЮЕ мавжуд беморларда касалликни кечиши, нохуш асоратлари ривожланиши ва даволаш жараёни

самрадорлигини баҳолашда ACE, AGT, ATIIR1 ва ADRB1 генларини алоҳида ва ўзаро таъсири хусусиятлари очиб берилган;

галектин-3ни СЮЕнинг ЧҚҚОФ оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида яққол ошиши ва уни касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳамоҳанглиги аниқланиб, касалликни кечиши ва ноҳуш асоратлари ривожланиши ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолашдаги башоратлаш аҳамияти асосланган;

СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини даволашда азилсартан медоксомил ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши натижасида фиброз жараёнлари фаоллигини пасайиши ҳисобига юрак ремоделланиши кўрсаткичларини ишонарли регрессияси, беморларнинг клиник ҳолати ва ҳаёт сифатини яхшиланиши ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши исботланган;

иммунофермент ва молекуляр – генетик таҳлил хулосаларига таяниб, СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини эрта ташхислаш бўйича диагностик алгоритм ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

СЮЕнинг гемодинамик фенотипларининг кечиши, ноҳуш оқибатлари юзага келишини олдини олиш, муқобиллаштирилган патогенетик даво буюрилишини таъминлаш мақсадида СА ва РАА тизимларини кодловчи генлар полиморфизмининг таҳлил қилиш муҳим ўрин тутиши исботланган;

СЮЕнинг гемодинамик фенотипларида қон зардобидаги альдостерон ва Г-3ни миқдорий кўрсаткичларига қараб касалликни кечиши, ноҳуш асоратлари ривожланиш ҳавфи ва даво самарасига баҳо бериш мумкинлиги асосланган;

СЮЕ мавжуд беморларда номзод генлар полиморфизмларини учраши ва Г-3 миқдорий кўрсаткичларига қараб, патогенетик даво сифатида ААФИ, АРА, β-АБ ва МКРАни биргаликда муқобил миқдорларда қўлланилиши натижасида гемодинамик кўрсаткичлар яхшиланиши, ЧҚнинг патологик ремоделланиши регрессияси, трансмитрал қон оқими (ТМҚО) кўрсаткичларининг ижобий ўзгариши, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифатини яхшиланиши ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, асбобий, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, СЮЕни турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг клиник - патогенетик ва генетик жиҳатларини таҳлил қилиш, касалликни ташхислаш ва даволашни муқобиллаштиришга қаратилган тадбирларни изоҳлашда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст, оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида ААФ генини I/D, АГТ генини М235Т, АТІІR1 генини А1166С, АDRB1 генини Arg389Gly полиморфизмлари полимераз занжирли реакция орқали, иммунофермент тахлил усулида альдостерон, Г-3 миқдори аниқланиши касалликни кечишини башоратлаш, нохуш асоратлари ҳавфини белгилаш ва буюрилган патогенетик дори воситларини самарасини баҳолаш имконияти яратилиши билан изоҳланади.

СЮЕнинг ҳар учала гемодинамик фенотипларини даволашда ААФИ, АРА, β-АБ ва МКРА ни қўлланилиши ижобий гемодинамик ва нейрогуморал самара бериши, касаллик авж олиб боришини секинлаштириши, ген полиморфизмларини комбинацияси ва учраш сонига қараб, СЮЕнинг гемодинамик фенотипларида юрак ремоделлашиши кўрсаткичларини пасайиши ва ҳаёт сифатини яхшиланиши яққол намоён бўлди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар асосида шаклланган амалий тавсиялардан СЮЕни турли гемодинамик фенотипларини ташхислашни такомиллаштириш, касаллик кечишини баҳолаш ва нохуш асоратларни олдини олиш ҳамда даволашни муқобиллаштириш ва тегишли йўналишлар бўйича таълим, шунингдек илмий фаолиятда фойдаланиш мумкин.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида ген полиморфизмларининг генотип ва аллелларини учраши ҳамда ҳавфли комбинацияси, Г-3 миқдорий кўрсаткичларига қараб, беморларда ААФИ, АРА, β-АБ ва МКРАни муқобил миқдорларда қўлланилиши натижасида юрак ремоделланиши кўрсаткичларини ижобий динамикаси ва беморлар клиник ҳолатини баҳолаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқот хулосалари асосида:

“Сурункали юрак етишмовчилиги ва миокардиал фиброз” мавзусида монография тасдиқланди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29 октябрдаги 8н-з/130 сонли хулосаси). Мазкур монографияда СЮЕ нинг турли гемодинамик фенотипларида фиброз жараёнларининг ўрни, уни эрта ташхислаш ва муқобил даволаш усуллари ёритилган. Монографиядаги услуб ва тавсияларни амалиётда қўлланилиши СЮЕнинг нохуш асоратлари профилактикаси ва даво муолажаларини муқобиллаштириш имкониятини яратади;

“Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотиплари кечишида фиброз жараёнларини ўрни ва уни даволаш самарадорлигини баҳолаш” мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29 октябрдаги 8н-з/130 сонли хулосаси). Мазкур услубий тавсиянома СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида Г-3 миқдорий кўрсаткичларини касаллик оғирлик даражасига қараб ўзгариб бориши, уни СЮЕ мавжуд беморларда аниқланиши касаллик фенотипларини дифференциал ташхислаш, уларни кечиши ҳамда даволаш жараёнини мониторинг қилиш имкониятини беради.

СЮЕнинг гемодинамик фенотипларида генлар полиморфизмларининг генотип ва аллеларини учраши ҳамда Г-3 миқдорий кўрсаткичларига қараб, ААФИ, АРА, β-АБ ва МКРАни қўлланилиши натижасида касалликнинг фенотиплари давосини муқобиллаштириш, беморлар умрини узайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижаларни соғлиқни сақлаш амалиёти, жумладан Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) кўп тармоқли клиникасининг кардиология ва кардиореанимация бўлими, 2 - Республика клиник шифохонасида соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 29 октябрдаги 8н-з/130 сонли хулосаси). Шу нуқтаи назардан, олинган натижалар ТТАнинг 3 - сон ички касалликлар кафедрасида магистр, клиник ординатор ва талабаларга семинар машғулотлар ўтказилишида фойдаланилмоқда.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 253 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация ишининг долзарблиги ҳамда зарурати асосланган, унинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари республика фан ва технологиянинг ривожланишининг устувор йўналишига мос келиши тавсифланган, диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар шарҳи келтирилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари, натижаларнинг ишончлилиги, назарий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши, эълон қилинганлиги, ишнинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилигини юзага келиши ва кечишига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг таҳлили келтирилган. Бунда СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини ривожланиши ва авж олиб боришининг энг муҳим клиник - патогенетик ва генетик бўғинлари, жумладан касаллик ривожланишида нейрогормонларнинг сурункали фаоллашиши, уларда фиброз жараёнларининг фаоллиги турлича бўлиши, СЮЕ шаклланиши ва кечишига таъсир қилувчи генларнинг тутган ўрни, хусусан ўзбек миллатига мансуб беморларда касаллик ривожланиш учун жавобгар номзод генларни аниқлаш ва молекуляр - генетик механизмлар таҳлили ёритилган, изчил ўрганишни

талаб қилувчи саволлар жамланмаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш муҳимлиги асосланган.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотиплари ривожланишини клиник - патогенетик ва генетик жиҳатларини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлар ва тадқиқот усуллари ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотга 210 нафар СЮЕ ташхиси қўйилган, ўзбек миллатига мансуб беморлар ва 40 нафар соғлом кўнгилли шахслар жалб қилинди. СЮЕ ташхиси беморларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор - асбобий текширишлар натижаларига кўра Европа кардиологлар жамияти томонидан 2016 йилда қабул қилинган «Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар» асосида қўйилди. Унинг функционал синфлари (ФС) Нью - Йорк кардиологлар ассоциацияси (New - York Heart Association, 1964) таснифи ҳамда 6 дақиқалик юриш синамаси натижаси асосида аниқланди. Беморлар клиник - гемодинамик ҳолати ва ЭхоКГ кўрсаткичларига кўра, 3 гуруҳга ажратилиб, биринчи гуруҳни 59 нафар (32 - СЮЕ II ФС, ўртача  $62,3 \pm 1,2$  ёш, 15 эркак ва 17 аёл; 27 - СЮЕ III ФС, ўртача  $67,4 \pm 2,5$  ёш, 15 эркак ва 12 аёл) ЧҚҚОФ (<40%) паст СЮЕ, иккинчи гуруҳни 56 нафар (28 - СЮЕ II ФС, ўртача  $65,5 \pm 1,7$  ёш, 21 эркак ва 7 аёл; 28 - СЮЕ III ФС, ўртача  $61,4 \pm 1,7$  ёш, 23 эркак ва 5 аёл) ЧҚҚОФ (41-49%) оралик СЮЕ, учинчи гуруҳни 95 нафар (41 - СЮЕ II ФС, ўртача  $64,7 \pm 1,3$  ёш, 20 эркак ва 21 аёл; 54 - СЮЕ III ФС, ўртача  $64,6 \pm 0,9$  ёш, 20 эркак ва 34 аёл) ЧҚҚОФ (>50%) сақланган СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этди. Тадқиқотга жалб этилган барча беморларда СЮЕ ривожланишига ЮИК ва АГ сабаб бўлган. 1- , 2- ва 3 - гуруҳдаги беморларда мос равишда 6 ой олдин МИ ўтказганлар 38,9; 82,1 ва 33,7, аорта коронар шунтлаш ёки стентлаш амалиёти ўтказганлар 11,9; 16,9 ва 7,4, ритм бузилиши ва қамаллар қайд этилганлар 28,8; 25,0 ва 18,9, юрак аневризмаси 1,7; 19,6 ва 2,1% ни ташкил этиб, уларда мос равишда коморбид хасталиклар, хусусан II типли қандли диабет 30,5; 39,3 ва 24,2, семизлик 37,3; 42,9 ва 15,8, камқонлик 13,6; 21,4 ва 15,8 % беморларда аниқланди.

Дастлаб барча беморларда қон зардобидидаги альдостерон ва Г-3 миқдорий кўрсаткичлари, ACE генини I/D, AGT генини M235T, AT1R1 генини A1166C, ADRB1 генини Gly389Arg полиморфизмларини учраш сони полимераз занжирли реакция (ПЗР) орқали аниқланди. Беморларнинг барчасида даволашдан олдин ва 6 ой кейин қон зардобидидаги альдостерон ва Г-3 миқдорий кўрсаткичлари, ЭКГ, ЭхоКГ текширишлари ўтказилиб, уларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилиги баҳоланди. ЭхоКГ трансоракал услубда PHILIPS Affiniti 70 ускунаси (Германия), секторли S 5 - 1 Мгц ли ўзатгичда амалга оширилди. Иммунофермент таҳлиллар Республика педиатрия илмий – амалий тиббиёт марказида, генетик таҳлиллар Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлигининг Илғор технологиялар марказининг биотехнология лабораториясида

бажарилди. Беморларга стандарт даво сифатида - ААФИ, АРА (азилсартан медоксомил),  $\beta$ -АБ ва  $\alpha$ -,  $\beta$ -АБ, МКРА вакили эплеренон буюрилди.

Генетик текшириш натижаларини тахлил қилиш мақсадида тадқиқот якунида барча жалб этилган беморлар икки: И - касаллик ижобий кечган беморлар ва Н - касаллик нохуш кечган гуруҳларга ажратилиб, номзод генлар полиморфизми аллел ва генотипларини учраш даражаси, касалликни кечиши ва оғирлик даражаси билан боғлиқ ҳавфли гуруҳлари аниқланди.

Назорат гуруҳидаги беморларда уларнинг шикоятлари, анамнези, клиник ҳолати баҳоланиб, лаборатор - асбобий текширишлар ўтказилди. Текширув хулосаларига кўра, уларни амалий соғлом деб топилгач, фиброз маркерлари - Г-3, альдостерон ҳамда номзод ген полиморфизмларини учраш сонини аниқлаш учун қон (генетик материал) олинди.

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2010) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ( $M \pm m$ ) ҳисобланилди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Гуруҳларда сифат белгиларини ўчраш сонини фарқлаш Хи квадрат мезонлари орқали амалга оширилди. Номзод генларни касаллик юзага келишидаги иштирокини баҳолашда 95%ли ишонч интервали орқали имкониятлар нисбати ҳамда нисбий ҳавф аниқланди. Корреляцион тахлил Пирсон корреляцион коэффициентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларнинг клиник - функционал ҳолати билан генетик тахлил натижаларини ўзаро боғлиқлигини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст, оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида беморларнинг шикоятлари, касалликнинг клиник белгиларини учраши, юрак ремоделланиши кўрсаткичларини фарқи тахлил қилинди (1 - жадвал).

СЮЕнинг асосий шикоятларидан бири бўлган хансираш тадқиқотга жалб этилган барча беморларда учради. Тахикардия ва юрак уриб кетиши 1 - гуруҳда 2 - гуруҳга нисбатан мос равишда 4 ва 4,8%, 3 - гуруҳга нисбатан мос равишда 47,3% ( $p < 0,001$ ) ва 35,5% ( $p < 0,01$ ) кўп қайд этилди. Тез чарчаш ва шиш синдроми гуруҳларда мос равишда 79,7; 75 ва 37,9% ( $p < 0,01$ ) ҳамда 35,6; 23,2 ва 17,9 % ( $p < 0,05$ ) учраб, ушбу шикоятлар 1- ва 2 - гуруҳдаги беморларда яққол намоён бўлди. ЧҚҚОФ глобал пасайиши ( $< 40\%$ ) аниқланган 1 - гуруҳдаги беморларда йўтал, бўйин веналарини шиши ва ўпканинг пастки бўлақларидаги жарангсиз нам хириллашларни мос равишда 2 - гуруҳга нисбатан 2,4 ( $p < 0,01$ ), 1,8 ва 2,4 ( $p < 0,001$ ), 3 - гуруҳга нисбатан 5,4; 3,8 ва 4,8 баробар ( $p < 0,001$ ) кўп учраши қайд этилди. Кардиомегалия 1 - гуруҳдаги барча беморларда, 2 - гуруҳда 35,7% ( $p < 0,001$ ) ва 3 - гуруҳда 7,4% ( $p < 0,001$ ) ҳолатда учради. Беморларда КХБШ, Миннесот сўровномаси ва 6ДЮС натижалари 1 - гуруҳда мос равишда  $6,8 \pm 0,2$ ,  $54,5 \pm 1,3$  ва  $274,4 \pm 10,1$  ни ташкил этиб, ушбу гуруҳда касалликнинг клиник кўриниши 2 - (мос равишда  $6,7 \pm 0,2$  ( $p < 0,01$ ),

51,7±1,2 ва 280,5±10,4) ва 3 - гуруҳ (мос равишда 6,3±0,2 (p<0,001), 48,2±0,9 (p<0,001) ва 289,7±8,1) даги беморларга нисбатан оғирроқ эканлиги маълум бўлди.

1 – жадвал

Сурункали юрак етишмовчилигининг гемодинамик фенотипларини  
клиник кўринишлари

Кўрсаткичлар	1 – гуруҳ, ЧҚҚОФ <40%, n=59	2 – гуруҳ, ЧҚҚОФ, 41-49%, n=56	3 – гуруҳ, ЧҚҚОФ >50%, n=95
Хансираш, n (%)	59 (100)	56 (100)	95 (100)
Тахикардия, n (%)	54 (91,5)	49 (87,5)	42 (44,2)###
Юрак уриб кетиши, n (%)	44 (74,4)	39 (69,6)	37 (38,9)##
Тез чарчаш, n (%)	47 (79,7)	42 (75)	36 (37,9)##
Шиш, сони, n (%)	21 (35,6)	13 (23,2)*	17 (17,9)#
Йўтал, n (%)	23 (38,9)	9 (16,1)**	7 (7,4)###
Буйин веналари шиши, n (%)	19 (32,2)	10 (17,8)**	8 (8,4)###
Ўпкада нам хириллаш, n (%)	24 (40,1)	10 (17,8)***	8 (8,4)###
Кардиомегалия (>50%), n (%)	59 (100)	20 (35,7)***	7 (7,4)###
Жигар катталашини, n (%)	25 (42,4)	21 (37,5)	34 (35,8)
КХБШ, балл	6,8±0,2	6,7±0,2**	6,3±0,2###
Ҳаёт сифати кўрсаткичи, балл	54,5±1,3	51,7±1,2	48,2±0,9###
6ДЮС, метр	274,4±10,1	280,5±10,4	289,7±8,1

**Изоҳ:** 1 – ва 2 - гуруҳларда кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001; 1 – ва 3 - гуруҳларда кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: # - p < 0,05; ## - p < 0,01; ### - p < 0,001; n – сон, КТИ - кардиоторакал индекс, КХБШ - клиник холатни баҳолаш шкаласи, 6ДЮС - 6 дақиқалик юриш синамаси.

Кузатувдаги ҳар учала гуруҳдаги беморларда юракнинг ремоделланиши кўрсаткичлари бир - биридан ишонarli фарқланди (2 - жадвал). 1 - гуруҳ беморларининг барчасида чап қоринча (ЧҚ) нинг эксцентрик гипертрофияси (ЭГ) қайд этилиб, ушбу гуруҳда ЧҚҚОФ 2 - гуруҳга нисбатан 9,4% (p<0,001), 3 - гуруҳга нисбатан 23,5% (p<0,001)га камлиги маълум бўлди. 2- ва 3- гуруҳда мос равишда ЧҚнинг ЭГ 20 ва 38, концентрик гипертрофия 34 ва 54 хамда концентрик ремоделланиш 2 ва 3 нафар беморларда аниқланди. Гуруҳларда миокарднинг патологик ремоделланиши кўрсаткичларини меъерий кўрсаткичлардан статистик ишонarli даражада оғиши, жумладан 1 - гуруҳда СДЎ ва СДХ мос равишда 13,5 ва 44,5%, 2 - гуруҳда 10,5 ва 25,2% га ошганлиги қайд этилди. СЮЕнинг нохуш асоратлари ривожланиши хавфидан дарак берувчи ЧҚМВИни 1- гуруҳдаги беморларда 2- ва 3- гуруҳдаги беморларга нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,4 баробар (p<0,001) ошганлиги қайд этилиб, унда миокарднинг оғир патологик ремоделланиши ривожланганлиги маълум бўлди. 3-гуруҳдаги беморларда СДЎ, СДХ ва ССХ меъерида бўлсада, ҚАТҚ ва ЧҚОДҚ меъерий кўрсаткичлардан 1,2, ЧҚМВИ эса 1,6 баробарга ишонarli ошганлиги қайд этилди (p<0,001). ЧҚМВИ 1-гуруҳдаги беморларда 2-, 3-гуруҳларга нисбатан юқори кўрсаткичга эга бўлишига қарамасдан, унда ЧҚДНҚ 0,34, 2 – гуруҳдаги беморларда ушбу

кўрсаткич 0,42 ва учинчи гуруҳда эса 0,44 ни ташкил этди. Бу эса 1-гуруҳдаги беморларда ЧҚнинг ЭГ, 2 - ва 3 - гуруҳдаги беморларда миокардни қалинлашиши ҳисобига ЧҚнинг концентрик гипертрофияси ва ремоделланиши, фиброз жараёнлари яққол ривожланганлигини англатади. Гуруҳларда СЮЕнинг патогенезида муҳим ўрин тутган ЧҚ ДД даражаси ўрганилганда, ДД нинг рестриктив типи 1 - гуруҳдаги беморларнинг барчаси, 2 - гуруҳда 16,1 ва 3 – гуруҳда 7,4%, псевдомеъерий тип 2 - гуруҳда 23,2, 3 - гуруҳда 17,9%, ЧҚ релаксациясини бузилиши 2 - гуруҳда 60,7, 3 – гуруҳда 74,7% беморларда учради.

## 2 - жадвал

### Сурункали юрак етишмовчилигининг гемодинамик фенотипларида юрак ремоделланиши кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1 - гуруҳ, ЧҚҚОФ паст (<40%), n=59	2 - гуруҳ, ЧҚҚОФ оралиқ (41 – 49%), n=56	3 - гуруҳ, ЧҚҚОФ сақланган (>50%), n=95
СДЎ, см	6,7±0,07	6,2±0,1***	5,2±0,03###
СДХ, мл	224,4±5,4	194,2±8,7**	130,1±1,8###
ССЎ, см	5,5±0,07	4,7±0,1***	3,4±0,03###
ССХ, мл	143,3±4,1	104,8±5,5***	50,8±1,0###
ЧҚҚОФ, %	36,7±0,3	46,1±0,3***	60,2±0,4###
Е/А, бирлик	2,03±0,06	1,08±0,1***	0,93±0,06###
ҚАТҚ, мм	10,3±0,1	10,6±0,2	11,3±0,2###
ЧҚОДҚ, мм	11,2±0,2	12,1±0,2**	12,4±0,2###
ЧҚМВИ, г/м <sup>2</sup>	258,9±6,3	223,4±6,7***	188,2±3,9###
ЧҚДНҚ, бирлик	0,34±0,006	0,42±0,01***	0,44±0,005###

**Изоҳ:** - 1 – ва 2 – гуруҳлар кўрсаткичлари фарқи ишончилиги: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; 1 – ва 3 – гуруҳлар кўрсаткичлари фарқи ишончилиги: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001; СДЎ – сўнгги диастолик ўлчам; СДХ – сўнгги диастолик ҳажм; ССЎ – сўнгги систолик ўлчам; ССХ – сўнгги систолик ҳажм; ЧҚҚОФ – чап қоринча қон отиш фракцияси; Е/А – эрта ва кечки диастолик тўлиш нисбати; ҚАТҚ – қоринчалараро тўсик қалинлиги; ЧҚОДҚ – чап қоринча орқа девори қалинлиги; ЧҚМВИ – чап қоринча миокарди вазни индекси; ЧҚДНҚ – чап қоринча девори нисбий қалинлиги

Олти ой давомида проспектив кузатувда бўлган беморлар икки: И – касаллик ижобий кечган беморлар ва Н – касаллик нохуш кечган беморлар гуруҳига ажратилди. Беморларда қуйидаги мезонлар аниқланилганда, касаллик ижобий кечган, - деб ҳисобланилди:

кузатувдаги СЮЕнинг стандарт давосини қабул қилган беморларда касаллик клиник белгиларини авж олиши кузатилмаган ёки илгари мавжуд бўлган шикоятларини камайганлиги, касалликнинг NYHA бўйича ФС ўзгармаган / ёки камайганлиги, гемодинамик кўрсаткичларини турғунлиги, лаборатор - асбобий текшириш натижаларида салбий ўзгаришлар йўқ ёки ижобий ўзгарганлиги, шифохонага ётиш сони йилига 1 маротабадан ошмаган / ёки умуман стационар давога ётиш муҳтожлиги бўлмаган ҳолатлар;



касалликни ноҳуш кечишида: кузатув давомида буюрилган стандарт даво қабул қилинишига қарамасдан беморларнинг клиник ҳолати оғирлашуви, касалликнинг НУНА бўйича ФС ошганлиги, шифохонага қайта ётиш сонини йилига 1 ва ундан ортиқ бўлганлиги, лаборатор – асбобий текширувларда патологик оғишлар кучайганлиги, кузатув давомида турли фатал ва нофатал асоратлар ривожланган ҳолатлар аниқланди.

Кузатувдаги Н гуруҳни 69 нафар, жумладан 24 нафар (34,7%) 1 – гуруҳ, 19 нафар (27,5%) 2 – гуруҳ, 26 нафар (37,8%) 3 – гуруҳдаги беморлар, И гуруҳни 141 нафар: 1 - гуруҳдан 35 (24,8%), 2 – гуруҳдан 37 (26,2%) ва 3 – гуруҳдан 69 (49,0%) нафар беморлар ташкил этди.

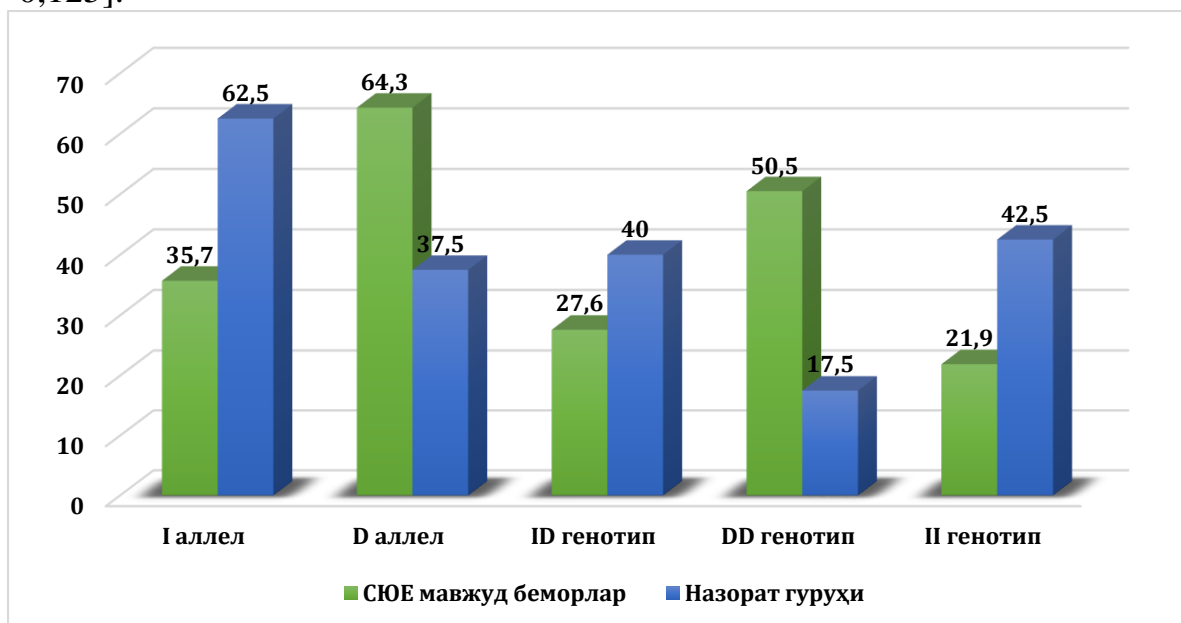
И ва Н гуруҳдаги беморларнинг клиник - функционал ҳолати динамикаси таҳлил қилинганда, СЮЕ мавжуд беморларда энг кўп учрайдиган шикоятлардан бири бўлган хансираш даво негизида И гуруҳдаги беморларда Н гуруҳга нисбатан 1,8 ( $p<0,05$ ), тахикардия 10 ( $p<0,01$ ), тез чарчаш 18 ( $p<0,05$ ) баробарга ишонарли қамайган. И гуруҳда юрак уриб кетиши 51,8 дан 26,3% га қамайган бўлса, аксинча, Н гуруҳда ушбу шикоят 68,1 дан 69,6 % га ошган. СЮЕнинг патогенезида муҳим ҳисобланган РАА ва иммун яллиғланиш тизимининг сурункали фаоллашиши ҳисобига организмда ортиқча суюқликнинг ушланиб қолиши И гуруҳда 35,6 дан 23,2% га қамайган бўлса, даво негизида Н гуруҳда 49,3 ўрнига 52,2% беморларда шиш қайд этилди. Динамикада И гуруҳда йўтал (7,1 дан 2,1%га), бўйин веналари шиши (7,8 дан 2,1% га), ўпкада нам хириллаш (9,9 дан 6,4% га) каби шикоятлар қамайган бўлса, Н гуруҳда худди шундай шикоятлар, жумладан йўтал (42,1 дан 43,5% га), ўпкада нам хириллаш (40,6 дан 43,5%га) кўпроқ беморларда қайд этилган, бўйин венларини шиши динамикада ўзгармаган. Юқоридагиларга монанд 6 ой патогенетик даво негизида И гуруҳдаги беморларда КХБШ ( $6,7\pm 0,2$  дан  $5,7\pm 0,2$ ,  $p<0,01$ ), ҳаёт сифати кўрсаткичи ( $49,7\pm 0,9$  дан  $38,3\pm 1,0$ ,  $p<0,01$ ) ва 6ДЮС ( $289,0\pm 11,4$  дан  $319,3\pm 9,2$ ,  $p<0,05$ ) натижалари ижобий томонга ўзгарган бўлса, Н гуруҳда ушбу кўрсаткичлар салбий томонга силжиган.

Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг И гуруҳида даво негизида марказий гемодинамика кўрсаткичларида ҳам ижобий силжишлар кузатилди. Ушбу гуруҳда СДХ  $174,4 \pm 3,6$  дан  $161,4 \pm 3,3$  мл,  $p<0,01$ , ССХ  $92,7 \pm 2,9$  дан  $82,6 \pm 2,5$  мл,  $p<0,01$  га ишонарли қамайди, Н гуруҳда аксинча СДХ  $182,5\pm 3,9$  дан  $191,6\pm 3,7$  мл,  $p<0,05$ , ССХ  $97,9\pm 2,2$  дан  $102,2\pm 2,9$  мл га ошди. ҚАТҚ динамикада И гуруҳдаги беморларда 0,3 мм га ишонарли қамайган бўлса, Н гуруҳда миокарднинг ушбу соҳаси худди шунча миқдорга қалинлашган. Миокарднинг инотроп хусусияти ҳам И гуруҳда ижобий (ЧҚҚОФ  $49,2\pm 0,9$  дан  $52,3\pm 1,0\%$ ,  $p<0,01$ га ошган) ўзгариб, ЧҚМВИ  $222,7\pm 4,5$  дан  $220,4\pm 4,6$  г/м<sup>2</sup> га қамайган. Н гуруҳда даво негизида ЧҚҚОФ  $48,9\pm 1,0$  дан  $45,7\pm 0,9\%$ ,  $p<0,01$  га қамайиб, ЧҚМВИ  $226,6\pm 5,8$  дан  $228,8\pm 6,1$ г/м<sup>2</sup> га ошган. Ушбу ўзгаришларга монанд ЧҚ ДД И гуруҳда  $1,19\pm 0,06$  дан  $1,11\pm 0,05$  га қамайган бўлса, Н гуруҳда  $1,24\pm 0,09$  дан  $1,32\pm 0,08$  га ошган.

Даво негизида кузатувдаги беморларнинг шикоятлари, клиник – функционал ҳолати ҳамда марказий гемодинамика кўрсаткичлари

динамикасини бир бирдан фарқ қилиши, II гуруҳдаги беморларда ушбу кўрсаткичларни ижобий ўзгарганлиги, III гуруҳда эса патогенетик даволашга қарамасдан уларни салбий томонга силжиши СЮЕ мавжуд беморларни даволашда персонифицирланган ёндашиш лозимлиги, нейрогормонал омилларни касаллик кечишига таъсирини чуқурроқ тушуниш мақсадида СЮЕнинг патогенетик механизмларини молекуляр – генетик даражада ўрганиш устиворлигини белгилайди.

Кузатувдаги СЮЕ мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан ACE генининг I/D полиморфизмини II, ID ва DD генотиплари учраш сони мос равишда 21,9га қарши 42,5, 27,6га қарши 40,0 ва 50,5га қарши 17,5%ни ташкил қилди. СЮЕ мавжуд беморларда I аллел 35,7, D аллел 64,3% ҳолатларда учраган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар тескари нисбатда, яъни I аллел 62,5, D аллели 37,5 % ҳолларда аниқланди (1 - расм). D аллел [ $\chi^2=20,1$ ; нисбий имконият (OR) – 3,0; 95%ли ишонч оралиғи (C.I.) - 1,829 - 4,920;  $P<0,001$ ] ва DD генотип [ $\chi^2=16,1$ ; OR - 4,8; C.I. - 2,035-11,347;  $P<0,001$ ] кузатувдаги беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда 1,7 ва 2,9 баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада юқорилиги маълум бўлди. I аллел [ $\chi^2=19,6$ ; OR– 0,3; C.I.- 0, 203 - 0,547;  $P<0,001$ ] ва II генотип [ $\chi^2=7,6$ ; OR– 0,4; C.I.- 0,187 - 0,770;  $P=0,006$ ] СЮЕ мавжуд беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда 1,8 ва 1,9 баробар кам учраб, уларни касаллик юзага келишида ишончли даражада протектив самарага эгалиги маълум бўлди. ID генотипни учраш даражаси касалликни юзага келиши ва кечишида оралиқ ҳолатни эгаллаб, уни СЮЕ ривожланиш ҳавфи билан ишончли боғлиқлиги аниқланмади [ $\chi^2=2,4$ ; OR– 0,6; C.I.- 0,284 – 1,154;  $P=0,125$ ].



**1 – расм. ACE генини I/D полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг СЮЕ мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида учраш даражаси**

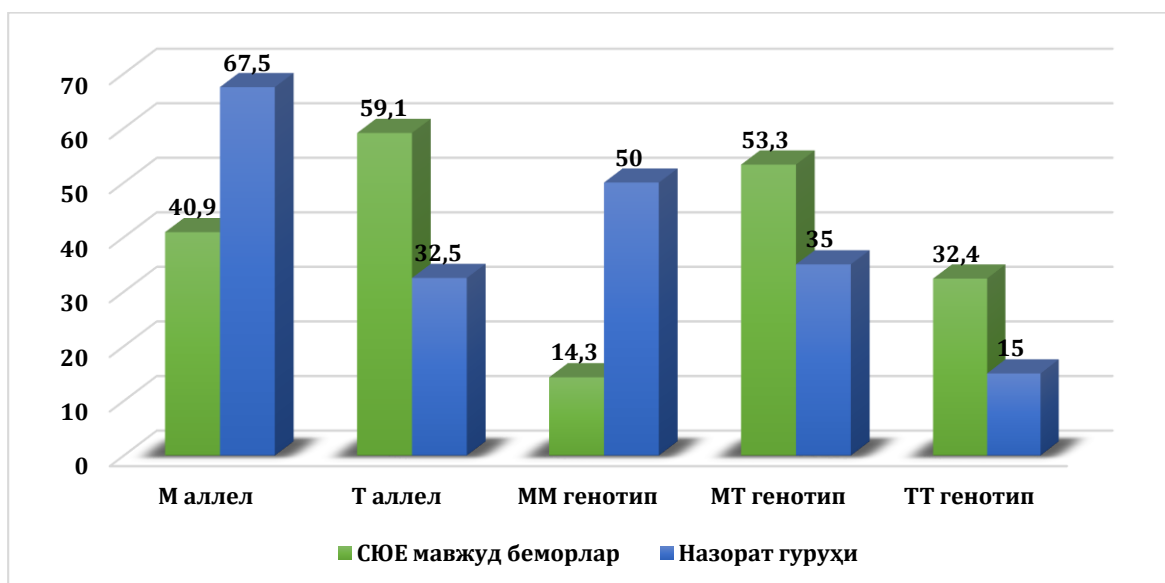
АСЕ гени I/D полиморфизмини I аллели ва II генотипини СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст, оралиқ ва сақланган гемодинамик фенотипида тарқалганлик даражаси қиёсланганда, 1 - гуруҳда I аллели ва II генотипи мос равишда 2 - гуруҳга нисбатан 2,6% ( $p<0,05$ ) ва 2,8 % ( $p<0,05$ ), 3 – гуруҳга нисбатан 6,2 ва 5,6% ( $p<0,01$ ) кам учради. D аллел ва DD генотип мос равишда 1- гуруҳда 2 - гуруҳга қараганда 2,6 ва 2,4% ( $p<0,05$ ), 3 - гуруҳга нисбатан 6,2 ва 6,8 % ( $p<0,01$ ) га ишонарли тарзда кўп учради.

Беморларда I аллел ва II генотип касалликнинг энгил ФСда кўпроқ учраши, D аллел ва DD генотип касалликни оғир ФС юзага келиши билан ҳамоҳанглиги аниқланди ( $p<0,01$ ). D аллел ва D/D генотип тадқиқотга жалб этилган беморлар орасида эркакларда аёлларга нисбатан мос равишда 9,8 ва 15,3% кўп учраши ( $p<0,01$ ), I аллел ва II генотип аёлларда эркакларга нисбатан мос равишда 9,8 ва 4,2% кўп учраши маълум бўлди ( $p<0,05$ ). DD генотипини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда I/D ва II генотипини ташувчи беморларга нисбатан СДЎ ва ССЎ мос равишда 5 ( $p<0,05$ ) ва 8,8 ( $p<0,001$ ) ҳамда 4,6 ва 7,1% ( $p<0,05$ )га юқорилиги, ЧҚҚОФ, ҚАТҚ мос равишда 3,8 ( $p<0,05$ ); 4,6 ( $p<0,01$ ) ва 4,7 ( $p<0,05$ ); 3,6 % га ҳамда ЧҚДНҚ хар иккала гуруҳдагиларга қараганда 7,6% ( $p<0,05$ ) га камлиги маълум бўлди. ЧҚМВИ DD генотипини ташувчи беморларда ID ва II генотипини ташувчи беморларга нисбатан мос равишда 1,3 ва 4,0% га юқорилиги, ушбу гуруҳдаги беморларда ЧҚнинг ЭГ ID ва II генотипларини сақловчи беморларга нисбатан 3,3 ва 6,1% га кўп учради. Шунингдек, DD генотипни юрак – қон томир тизимида ўткир фатал ва нофатал асоратлар ривожланиши ҳавфи билан ҳамоҳанглиги маълум бўлди [ $\chi^2=7,7$ ; OR-2,2; С.І.-1,249-3,766;  $p=0,006$ ].

Демак, I аллел ва II генотип СЮЕнинг энгил ФС ва аёлларда кўпроқ учраб, касаллик юзага келиши ва кечишида протектив самарага эгалиги, D аллел ва DD генотип касалликнинг оғир ФС ҳамда эркакларда кўпроқ учраши, уларни касалликнинг паст ва оралиқ гемодинамик фенотипларида сақланган фенотипига нисбатан кўп тарқалганлиги, ушбу беморларда II ва ID генотипини ташувчиларга нисбатан юрак ремоделланишининг чуқур патологик оғишлари юзага келиши ва касалликни нохуш ҳамда оғир кечиши маълум бўлди. Тадқиқотга жалб этилган СЮЕ мавжуд беморларда AGT гени M235T полиморфизмининг MM, MT ва TT генотиплари назорат гуруҳидагиларга нисбатан мос равишда 50,0 га қарши 14,3, 35,0 га қарши 53,3 ва 15,0 га қарши 32,4 % ҳолатларда учради (2 - расм).

TT генотип [ $\chi^2=5,4$ ; OR - 2,7; С.І. - 1,087 - 6,774;  $p=0,02$ ] ва T аллел [ $\chi^2=19,1$ ; OR - 3,0; С.І. - 1,804 - 4,970;  $p<0,001$ ] кузатувдаги беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан мос равишда 2,2 ва 1,8 баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликни ривожланиш ҳавфи 5,4 ва 3,0 баробар юқорилиги аниқланди. MM генотипи [ $\chi^2=22,5$ ; OR - 0,2; С.І. - 0,080 - 0,346;  $p<0,001$ ] ва M аллели [ $\chi^2=19,2$ ; OR - 0,3; С.І. - 0,201 - 0,551;  $p<0,001$ ] кузатувдаги беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 3,5 ва 1,7 баробар кам учраб, касаллик кечишида протектив самарага эгалиги маълум бўлди. Ушбу полиморфизмнинг MT генотипи [ $\chi^2=4,6$ ; OR - 2,1; С.І. - 1,050 - 4,291;  $p=0,033$ ] беморларда назорат гуруҳига қараганда 1,5 баробар кўп учраб, касаллик юзага

келиши ҳавфидан дарак беришини аниқлатди. Кузатувдаги барча беморларида ТТ генотиби назорат гуруҳидагиларга нисбатан кўп учради, ММ генотипини ташувчилар сони эса аксинча, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишонарли пастлиги аниқланиб, Т аллел кузатувдаги 1 - ( $p=0,048$ ) ва 2 - гуруҳ ( $p=0,033$ ) да монозигот, 3 – гуруҳ ( $p=0,033$ ) даги беморларда гетерозигот ҳолатда касаллик юзага келиши ва ноҳуш кечиши билан ҳамроҳанглиги, М аллел ҳар учала гуруҳда ҳам монозигот ҳолатда протектив самарага эгаллиги маълум бўлди,  $p<0,001$ .



**2 - расм. AGT гени M235T полиморфизми аллел ва генотипларини СЮЕ мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида учраш даражаси**

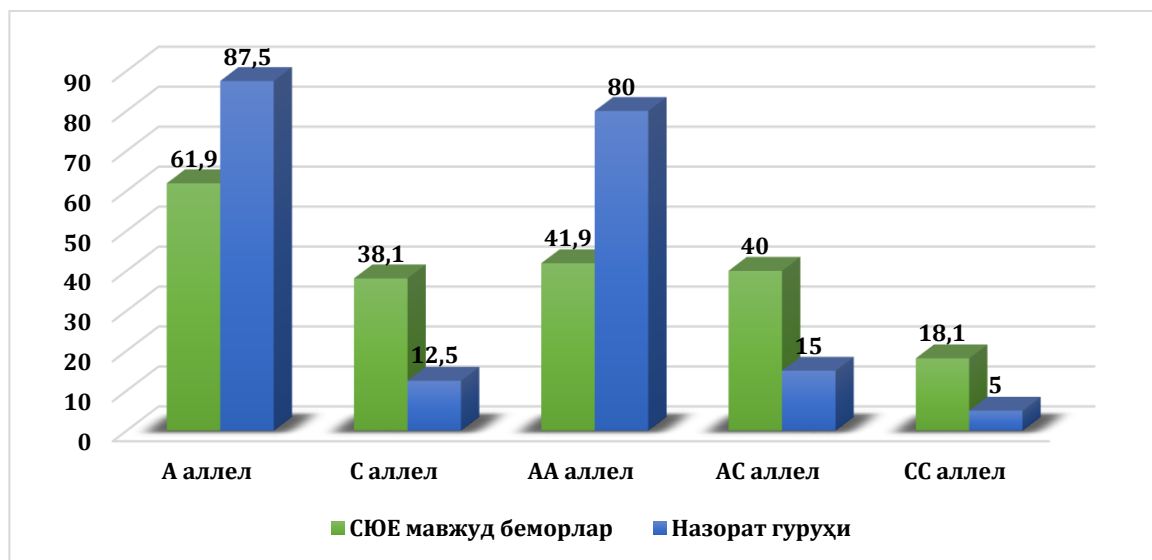
М аллел ва ММ генотип 1 -, 2 - ва 3 - гуруҳдаги беморларнинг II ФСда III ФСга қараганда мос равишда 1,2 ва 1,7 ( $p<0,05$ ); 1,3 ва 1,7 ( $p<0,01$ ) ҳамда 1,3 ва 2 баробар ( $p<0,01$ ), Т аллел ва ТТ генотип ушбу гуруҳдаги беморларнинг III ФСда II ФС га қараганда мос равишда 1,2 ва 1,5 ( $p<0,05$ ); 1,2 ва 1,4 ( $p<0,01$ ) ҳамда 1,2 ва 1,6 баробар ( $p<0,01$ ), эркаклар орасида ММ генотиби (1,9 баробар,  $p<0,05$ ), аёлларда эса МТ генотиби (1,2 баробар,  $p<0,05$ ) кўпроқ учраши аниқланди.

МТ ва ТТ генотипларини ташувчи беморларда ММ генотипини ташувчиларга нисбатан СДЎ, ССХ, ССЎ ҳамда ССХ кўрсаткичлари мос равишда 5,3 ( $p<0,05$ ) ва 8,9% ( $p<0,001$ ), 8,0 ва 17,5% ( $p<0,05$ ), 12,8 ( $p<0,05$ ) ва 17,9% ( $p<0,01$ ) ҳамда 22,8 ( $p<0,05$ ) ва 40,6% ( $p<0,01$ )га юқорилиги, ЧҚҚОФ мос равишда 7,7% ( $p<0,05$ ) ва 14,2% ( $p<0,001$ )га пастлиги аниқланди. ЧҚМВИнинг энг юқори кўрсаткичи ТТ генотипли беморларда қайд этилиб, ММ ва МТ генотипли беморларга нисбатан мос равишда 10% ( $p<0,05$ ) ва 13,5% юқорилиги аниқланди. ЧҚнинг ЭГ ТТ генотип ташувчиларда ММ ва МТ генотипларини сақловчи беморларга нисбатан 29,4 ва 17% га кўп учраши маълум бўлди.

Демак, AGT гени M235T полиморфизмининг М аллели ва ММ генотиби касалликнинг энгил ФСда кўпроқ учраши уларнинг ҳимояловчи таъсир

самарасига эгалиги, ушбу полиморфизмнинг Т аллели, МТ ва ТТ генотиплари касалликни оғир ФС ва юракни оғир даражадаги ремоделланиши юзага келиши, касалликни нохуш кечиши билан ҳамоҳанглиги маълум бўлди.

Тадқиқотимизга жалб этилган беморларда АТІІR1 гени А1166С полиморфизмининг АА, АС ва СС генотипларини учраши назорат гуруҳи билан қиёсланганда, мос равишда 80,0 га қарши 41,9; 15,0 га қарши 40,0 ҳамда 5,0 га қарши 18,1% нисбатда қайд этилди (3 - расм).



**3-расм. АТІІR1 гени А1166С полиморфизми аллел ва генотипларини СЮЕ мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида тарқалганлиги**

Ушбу полиморфизмнинг СС [ $\chi^2=5,4$ ; OR - 4,2; С.І.- 1,970 – 18,160;  $p=0,021$ ] ва АС генотипи [ $\chi^2=10,2$ ; OR – 3,8; С.І.- 1,519 - 9,392;  $p=0,002$ ] СЮЕ мавжуд беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда 3,6 ва 2,7 баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли [мос равишда 4,2 ( $p=0,021$ ) ва 3,8 ( $p=0,002$ ) баробар] ишончли даражада юқорилиги маълум бўлди. АА генотипи [ $\chi^2=20,6$ ; OR– 0,2; С.І.- 0,079 - 0,410;  $p<0,001$ ] эса назорат гуруҳида СЮЕ мавжуд беморларга қараганда 1,9 баробар кўп учраб, касаллик юзага келишида ишончли даражада протектив самарага эгалиги маълум бўлди.

СС генотип ва С аллел ЧҚҚОФ паст ва оралиқ СЮЕ мавжуд беморларда касалликнинг сақланган фенотипига қараганда кўпроқ учраши уни касалликни эрта юзага келиши ва оғир кечиши, кардиомиоцитлар апоптози ҳамда некрози ҳисобига миокарднинг эксцентрик ремоделланиши ривожланиши ҳавфидан хабар беришини исботлади,  $p<0,05$ . Аксинча, А аллели ва АА генотипи касалликнинг назорат гуруҳи ва ЧҚҚОФ сақланган гемодинамик фенотипида паст ва оралиқ фенотипига қараганда кўп миқдорда учраши уларни протектив самаралигини англатди,  $p<0,05$ .

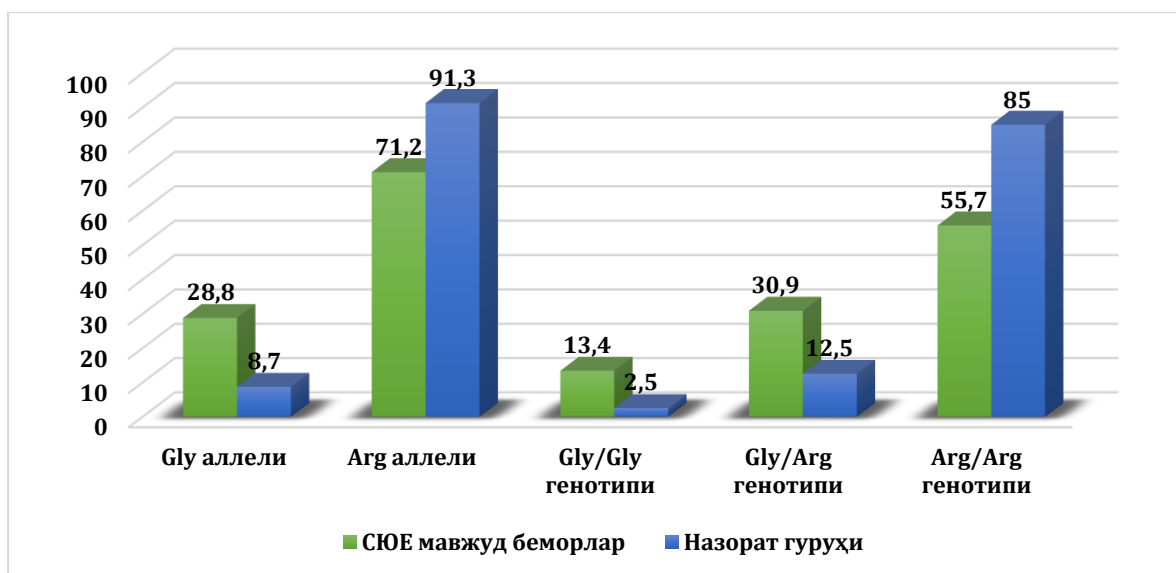
А аллел гомозигот ҳолатда ҳар учала гуруҳдаги беморларда касалликнинг энгил ФСда кўпроқ учраши, С аллелни гомо - ва гетерозигот ҳолатда касалликни оғир ФСда кўп учраши қайд этилди. А аллел эркакларда (аёлларга

нисбатан 3,5%), С аллели худди шундай миқдорда аёлларда кўп учраши қайд этилди ( $p < 0,01$ ). АС генотип ушбу ажойиб жинс вакилларида эркакларга қараганда 3,8% кўпроқ тарқалганлиги маълум бўлди.

АС ва СС генотип ташувчи беморларда ЧҚҚОФ АА генотип ташувчиларга нисбатан мос равишда 3,2 ( $p < 0,05$ ) ва 4,4% ( $p < 0,01$ ) га пастлиги, ЧҚОДҚ, ЧҚМВИ ва ЧҚДНҚ СС генотип ташувчи беморларда АА генотипли беморларга нисбатан 9,0 ( $p < 0,001$ ), 6,3 ва 2,4 % га юқорилиги қайд этилиб, унда ЧҚнинг оғир патологик ремоделланиши аниқланди. ЧҚнинг ЭГ АС ва СС генотипларини ташувчи беморларда АА генотипини ташувчиларга нисбатан 10,8%га кўп учради. Концентрик гипертрофия АА генотип ташувчиларда АС ва СС генотипли беморларга нисбатан 13,2 ва 10,8% кўп учраб, АС генотип ташувчиларнинг 2,4%да ЧҚнинг концентрик ремоделланиши кузатилди.

Демак, АТІІR1 гени А1166С полиморфизмининг А аллели фақат гомозигот ҳолатда СЮЕ юзага келиши ва кечишида протектив самарага эгаллиги, С аллели гомо - ва гетерозигот ҳолатда касалликни юзага келиши ва нохуш кечишига сабаб бўлиши, АС ва СС генотипларини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда АА генотип ташувчиларга нисбатан юрак ремоделланиш кўрсаткичларида чуқурроқ патологик оғишлар юзага келиши ва касалликни оғир кечиши исботланди.

СЮЕ мавжуд беморларда АDRB1 гени Gly389Arg полиморфизмининг Gly/Gly, Gly/Arg ва Arg/Arg генотиплари назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 13,4 га қарши 2,5; 30,9 га қарши 12,5 ҳамда 55,7 га қарши 85,0% нисбатда учради (4 - расм).



**4 - расм. АDRB1 генининг Gly389Arg полиморфизми генотип ва аллелларини СЮЕ мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида учраш даражаси**

Gly/Gly [ $\chi^2=5,1$ ; OR-6,0; C.I.- 2,792 – 45,432;  $p=0,024$ ], Gly/Arg генотипи [ $\chi^2=6,5$ ; OR – 3,1; C.I.- 1,176 - 8,375;  $p=0,011$ ] ва Gly аллели [ $\chi^2=17,0$ ; OR-4,2; C.I.-1,889-9,428;  $p < 0,001$ ] СЮЕ мавжуд беморларда назорат гуруҳига

караганда 5,4, 2,5 ва 3,3 баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли (Gly/Gly генотипини ташувчиларда 6 ( $p=0,024$ ), Gly/Arg генотипини ташувчиларда 3,1 ( $p=0,011$ ) баробар) ишончли даражада юқорилиги маълум бўлди. Arg/Arg генотиби [ $\chi^2=13,5$ ; OR- 0,2; С.И.- 0,089 - 0,551;  $p<0,001$ ] ва Arg аллели [ $\chi^2=14,2$ ; OR- 0,2; С.И.- 0,106 - 0,529;  $P<0,001$ ] назорат гуруҳида СЮЕ мавжуд беморларга караганда мос равишда 1,5 ва 1,3 баробар кўп учраб, касаллик юзага келишида ишончли даражада протектив самарага эгаллиги исботланди.

Gly аллели 1 - гуруҳда 2 - ва 3 - гуруҳга нисбатан 1,9 ва 3,1% ( $p<0,05$ ) кўп учради. Gly/Gly генотиби энг кўп тарқалган ҳолат оралиқ гемодинамик фенотипда аниқланиб, унда ушбу генотипни учраши паст ва сақланган гемодинамик фенотипларга нисбатан 0,7 ва 1,7% кўплиги, Arg/Arg генотиби 3-гуруҳдаги беморларда 1 - ва 2 - гуруҳдагилар [мос равишда 5,4 ( $p<0,05$ ) ва 2,6%, ( $p<0,05$ )] га нисбатан энг кўп учради. Ушбу босқичда олинган натижаларга кўра, Gly/Gly, Gly/Arg генотиби ва Gly аллелини ЧҚҚОФ паст ва оралиқ СЮЕ мавжуд беморларда касалликнинг сақланган фенотипига караганда кўпроқ учраши касалликни юзага келиши ва оғир кечиши, миокарднинг эксцентрик ремоделланиши билан ҳамоҳанглигини кўрсатди. Arg/Arg генотип ва Arg аллел касалликнинг назорат гуруҳи ва ЧҚҚОФ сақланган гемодинамик фенотипида паст ва оралиқ фенотипига караганда кўпроқ учраши уларни ЧҚҚОФ ҳамда миокардни эксцентрик ремоделланишига нисбатан протектив самарали эканлигини англатди. Arg аллели ва Arg/Arg генотипини аёлларда эркакларга нисбатан мос равишда 9,4 ва 11,7%, Gly аллели, Gly/Gly ва Gly/Arg генотипларини эркакларда ушбу ажойиб жинс вакилларига нисбатан мос равишда 9,4; 7,0 ва 4,7% кўп учраши қайд этилиб, Gly аллели ( $p<0,001$ ) ва Gly/Gly генотиби ( $p<0,01$ ) эркакларда, аёлларда эса фақат Gly аллели ( $P=0,003$ ), Gly/Arg генотиби ҳам аёл ( $p=0,038$ ) ҳам эркак ( $p=0,009$ ) ларда касаллик юзага келиши ва салбий кечиши билан ишончли боғлиқлиги маълум бўлди. Arg аллели ва Arg/Arg генотипини протектив самарасини жинсга боғлиқлиги фарқланмади.

Arg аллели ва Arg/Arg генотип эркак ва аёлларда протектив самарага эгаллиги, Gly аллели ва Gly/Arg генотиби ҳар иккала жинс вакилларида, Gly/Gly генотип эса фақат эркакларда СЮЕни ривожланиши ва касаллик кечишига салбий таъсир кўрсатиши тасдиқланди. Gly/Gly ва Gly/Arg генотипларини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда СДЎ ва СДХ, ССЎ ва ССХ кўрсаткичлари Arg/Arg генотипини ташувчи беморларга нисбатан юқорилиги, ЧҚҚОФ Arg/Arg генотипли беморларда Gly/Gly ва Gly/Arg генотипларини ташувчиларга нисбатан мос равишда 4,4 ( $p<0,05$ ) ва 5,6% юқорилиги қайд этилди. ЧҚМВИ Gly/Gly ва Gly/Arg генотипларини ташувчиларда Arg/Arg генотипли беморларга нисбатан 3,7 ва 2,5% га юқорилиги қайд этилиб, ЧҚнинг ЭГ Gly/Gly генотипини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда Gly/Arg ва Arg/Arg генотипларини ташувчиларга нисбатан 5,8 ва 19% га кўп учради. Концентрик гипертрофия эса Arg/Arg генотип ташувчиларда Gly/Gly ва Gly/Arg генотипли беморларга нисбатан 17,3 ва 13% га кўп учради. Шунингдек, Gly/Gly генотипини юрак - қон томир тизимида ўткир фатал ва

нофатал асоратлар ривожланиш ҳавфи билан ҳамоҳанглиги маълум бўлди [ $\chi^2 = 5,1$ ; OR-2,6; C.I.- 1,106-5,994;  $p=0,024$ ].

Демак, СЮЕ мавжуд беморларда ADRB1 гени Gly389Arg полиморфизмининг Arg аллели фақат гомозигот ҳолатда протектив самарага эгаллиги, Gly аллели гомо - ва гетерозигот ҳолатда касаллик юзага келиши ҳавфи билан ҳамоҳанглиги, Gly/Gly ва Gly/Arg генотипларини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда Arg/Arg генотиби ташувчиларга нисбатан юрак ремоделланиш кўрсаткичларида чуқурроқ патологик оғишлар юзага келиши ва касалликни ноҳуш кечиши исботланди.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида номзод ген полиморфизмларининг клиник – диагностик аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида касалликни кечиши ва ноҳуш оқибатлари ривожланиши ҳамда даволашда номзод ген полиморфизмларининг тутган ўрни ёритилган.

СЮЕ ижобий кечган гуруҳда ААФ гени I/D полиморфизмининг I аллели ва II генотиби (мос равишда 1,9 ва 2,7 баробар,  $p<0,001$ ), AGT гени M235T полиморфизмининг M аллели ва MM генотиби (1,4 ва 2,4 баробар,  $p<0,001$ ), AT2R1 гени A1166C полиморфизмининг A аллели ва AA генотиби (1,3 ва 1,6 баробар,  $p<0,001$ ), ADRB1 гени Gly389Arg полиморфизмининг Arg аллели ва Arg/Arg генотиби (1,3 ва 1,5 баробар,  $p<0,001$ ) касаллик ноҳуш кечган гуруҳига нисбатан ишонарли кўп учраши, ушбу аллел ва генотипларни касалликни тез ривожланиб бориши ҳамда ноҳуш асоратлари юзага келишига тўсқинлик қилиб, протектив самара беришини яна бир бор исботлади. Аксинча, II гуруҳда I гуруҳга нисбатан ушбу полиморфизмларнинг D аллели ва DD генотиби (мос равишда 1,3 ва 1,5 баробар,  $p=0,002$ ), T аллели ва TT генотиби [мос равишда 1,2 ( $p<0,001$ ) ва 1,6 ( $p=0,042$ ) баробар], C аллели, AC ва CC генотиплари [мос равишда 1,4 ( $p<0,001$ ), 1,8 ( $p<0,02$ ) ва 1,1 ( $p<0,001$ ) баробар], Gly аллели ва Gly/Gly ҳамда Gly/Arg генотиплари [мос равишда 1,7; 2,3 ва 1,3 баробар,  $p<0,05$ ] кўп учраши аниқланиб, ушбу генетик детерминантлар касалликни эрта ривожланиши, ноҳуш кечиши ва турли фатал ҳамда нофатал асоратлар ривожланиши ҳавфидан дарак бериши исботланди.

СЮЕни даволашда дори воситалари самарадорлиги ўрганилганда, ААФ гени I/D полиморфизмининг ID ва DD генотипини ташувчи СЮЕ мавжуд беморларда II генотипини ташувчиларга нисбатан, AGT гени M235T полиморфизмининг MM ва MT генотипини ташувчиларда TT генотипини ташувчиларга нисбатан, AT2R1 гени A1166C полиморфизмининг AA генотиби ташувчиларда AC ва CC генотипларини ташувчиларга нисбатан, ADRB1 гени Gly389Arg полиморфизмининг фақат Arg/Arg генотипини ташувчи беморларни даволашда буюрилган стандарт дори воситаларининг ижобий самараси қайд этилди.

Диссертация ишининг «**Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда клиник – лаборатор ва асбобий текшириш натижаларини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида организмда коллаген алмашинуви бузилиши ҳамда фиброз жараёнлари жадаллигини англатувчи Г-3 ва альдостеронни СЮЕнинг кечишига таъсирини баҳоладик. Тадқиқотимизга жалб этилган беморларда СЮЕ ФС ошиб боришига ҳамоҳанг тарзда қон



зардобидаги Г-3 миқдорини референс кўрсаткичлардан юқорилиги аниқланиб, хусусан Г-3 миқдори ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,7 - 2,5 баробар, ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган СЮЕ мавжуд беморларда мос равишда 1,8 - 2,8 ва 2,1 - 3,1 баробарга юқорилиги аниқланиб, касалликнинг оғир ФСда яллиғланиш ва фиброз жараёнлари жадал тусдалигини англатди. Бу кўрсаткич 1-гуруҳдаги беморларда кўпроқ организмдаги сурункали тизимли гипоксия ва секин кечувчи яллиғланиш ҳамда эндотелиал дисфункция, 2- ва 3 - гуруҳдаги беморларда фиброз жараёнларини яққол ривожланганлигидан далолат беради. Хар учала гуруҳдаги беморларда қон зардобидаги альдостерон миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли даражада юқори эканлиги аниқланиб, у ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларнинг II-III ФСда 4,1-5,9, оралиқ ва сақланган гемодинамик фенотипларнинг II - III ФСда мос равишда 5,6 - 6,8 ва 6,1 - 6,9 баробар референс кўрсаткичдан юқорилиги қайд этилди. Беморларда Г-3 билан бошқа нейрогуморал омиллар орасида ўртача ва кучли ижобий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги, СЮЕнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанг тарзда ушбу боғланишни кучайиб бориши касалликнинг патогенезида ушбу биологик фаол моддаларни ўзаро ҳамжиҳатликдаги иштирокини англатди.

Дарҳақиқат, ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган СЮЕ ҳамда улар коморбид касалликлар - II тип қандли диабет, камқонлик, семизлик билан бирга кечганда Г-3 миқдорини юқори бўлиши ва бошқа нейрогуморал омиллар, жумладан фиброз маркерлари ҳамда ЧҚ гипертрофияси белгилари билан ишонарли ижобий корреляцион боғлиқлиги ундан ушбу тоифадаги беморларда миокардиал фиброз ва юрак ремоделланишини эрта даврларда аниқлаш, касаллик ҳавф омилларини саралаш, унинг кечиши ва оқибати ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолашда фойдаланиш мумкинлигини билдиради.

Кейинги босқичда биз АРА вакили азилсартан медоксомил ва МКРА вакили эплеренонни СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида беморларнинг клиник - гемодинамик кўрсаткичлари ҳамда қон зардобидаги Г-3 ва альдостерон миқдorigа таъсир самарасини ўргандик. Даво негизида кузатувдаги беморлар қон зардобидаги Г-3 ва альдостерон миқдорини мос равишда: 1 - гуруҳда 9,1 ва 14,2%, 2 - гуруҳда 12,4 ва 18,6%, 3 - гуруҳда 16,1 ва 22,5% га ишонарли камайиши ЧҚ ремоделланиш кўрсаткичларини регрессиясига олиб келди. Жумладан, 1 - гуруҳдаги беморларда ЧҚ СДХ 7,4 ССХ 13,5% га камайиб, ЧҚҚОФ 8,5% га ошди. 2 - гуруҳда ЧҚ СДХ 10, ССХ 16,6% га камайиб, ЧҚҚОФ 7,6% га ошди. 3 - гуруҳдаги беморларда фиброз маркерларининг миқдори кузатувдаги бошқа гуруҳларга нисбатан юқорилиги, ЧҚнинг систолик ва диастолик ҳажми дастлаб меъерий кўрсаткичдалиги миокардда яққол ривожланган фиброз жараёнлари ҳисобига уни қаттиқлашганлигини англатади, даво негизида қон зардобидаги фиброз маркерларини камайиши ССХ 5,3% га пасайтириб, СДХни 1,5%, ЧҚҚОФ 4,1% га оширди. Бу эса ушбу гуруҳдаги беморларда фиброз жараёнлари авжини камайиши ҳисобига ЧҚнинг релаксацияси ва тўлақонли қисқариши яхшиланганлигидан далолат беради.

Даво негизда 1 - гуруҳда ЧҚДНК, ЧҚОДҚ ва ҚАТҚ статистик аҳамиятли даражада ўзгармади, бироқ 2 – ва 3 – гуруҳдаги беморларда қон зардобдаги фиброз маркерлари ЧҚДНК ҳамда ЧҚМВИ билан ҳамоҳанг равишда (мос равишда 4,6 ҳамда 2,0 ва 6,5 ва 3,8% га) ишонарли пасайиши кузатилди,  $p < 0,05$ , бу эса СЮЕ кечишида миокард вазни ошиши ва қалинлашишига нафақат кардиомиоцитлар гипертрофияси, балки интерстициал тўқимада меъеридан ортиқча коллагенлар тўпланиб бориши сабабчилиги, ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган СЮЕ мавжуд беморларда даво негизда ушбу кўрсаткичларни пасайиши экстрацеллюляр матриксда коллагенлар алмашинуви мувозанати бузилишини жадаллиги камайганлигини кўрсатади.

Кузатувга жалб этилган ТМҚО кўрсаткичларини рестриктив типи аниқланган беморларда ЧҚ ремоделланиши эксцентрик типда бўлиб, бунга ўтказилган МИ, юрак аневризмалари, турли ритм бузилиши ҳамда коморбид хасталиклар декомпенсацияси сабаб бўлганлиги аниқланди. Ушбу беморларда даволаш негизда фақат ЧҚни диастола даврида эрта тўлиши 3,8% га ошди, бошқа ТМҚО кўрсаткичлари статистик аҳамиятли даражада ўзгармади. ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган СЮЕ мавжуд беморларда ЧҚ ДД нинг фақат I типда ишонарли ижобий ўзгаришлар қайд этилди. Ушбу натижани биз миокардиал фиброз авжи камайиши ҳисобига ЧҚни диастола даврида релаксацияси ва эрта ҳамда кечки тўлиш шароитини яхшиланганлиги билан боғладик. Беморларда ЧҚ ДДнинг псевдомеъерий типда фақат 2 – гуруҳда E ни 2,4% га ошиши кузатилди, бошқа статистик аҳамиятли силжишлар аниқланмади.

Даво негизда беморларда РАА тизимини таркибий қисми бўлган альдостерон ва организмда коллагенлар алмашинуви бузилишини англатувчи Г-3 миқдорини камайиши ЧҚ ремоделланиши ва ТМҚО кўрсаткичлари регрессияси, беморларнинг клиник ҳолати ва ҳаёт сифатини яхшиланиши ҳамда жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши билан ҳамоҳанглиги миокардда ортиқча коллагенлар ҳосил бўлиши жадаллиги камайганлигини ифодалайди, бу эса СЮЕ мавжуд беморларни даволашда азилсартан медоксомил ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши мақсадга мувофиқлигини белгилайди. Кузатув натижаларига таянган ҳолда ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган СЮЕ да фиброз жараёнлари яққол ривожланганлигини инобатга олиб, ушбу беморларни даволашда юқоридаги дори воситаларини биргаликда қўлланилиши ижобий гемодинамик, нейрогуморал ва кардиопротектив самара беради.

## ХУЛОСАЛАР

«Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишини айрим патогенетик механизмларини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштириш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Илк бора ўзбек миллатига мансуб беморларда молекуляр - генетик таҳлил асосида СЮЕнинг гемодинамик фенотиплари юзага келиши, кечиши

хамда юракни патологик ремоделланиши ва марказий гемодинамика кўрсаткичларини бузилиши билан ҳамоҳанг генетик маркерлар ва уларнинг ҳавфли гуруҳлари аниқланди.

2. СЮЕ мавжуд беморларда ACE генини I/D, AGT генини M235T, AT1R1 генини A1166C, ADRB1 генини Gly389Arg полиморфизмларини мос равишда DD генотиби ва D аллели, TT, MT генотиблари ва T аллели, CC, AC генотиблари ва C аллели, Gly/Gly, Gly/Arg генотиблари ва Gly аллели СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиблари юзага келиши, ноҳуш кечиши ва касалликнинг оғир ФС ривожланиши ҳавфини англантиши, шунингдек ACE гени I/D полиморфизмининг DD генотиби ( $p=0,006$ ) ва ADRB1 генини Gly389Arg полиморфизмининг Gly/Gly генотиби ( $p=0,024$ ) ўткир миокард инфаркти ривожланиши ҳавфидан дарак бериши исботланди.

3. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ мавжуд беморларда ACE гени I/D полиморфизмининг I, AGT гени M235T полиморфизмининг M, AT1R1 гени A1166C полиморфизмининг A, ADRB1 гени Gly389Arg полиморфизмининг Arg аллеллари гомозигот ҳолатда касалликни юзага келиши ва кечишида протектив самарага эгаллиги, уларни касалликнинг енгил ФСда кўпроқ учраши қайд этилди.

4. Ўзбекистонда илк бора СЮЕ мавжуд беморларда ACE гени I/D полиморфизмининг тарқалганлигини гендер фарқланиши, хусусан эркакларда DD генотип ва D аллел мос равишда 9,8 ва 15,3, аёлларда II генотип ва I аллел мос равишда 4,2 ва 9,8% кўпроқ учраши исботланди.

5. СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотибида оралиқ ва сақланган фенотибига нисбатан мос равишда I/D полиморфизмининг D аллели 2,6 ва 6,2, A1166C полиморфизмининг CC генотиби 11,6 ва 12,1 ҳамда Gly389Arg полиморфизмининг Gly аллели 1,9 ва 3,1% кўпроқ учраши аниқланди.

6. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ мавжуд беморларни даволашда I/D полиморфизмининг ID ва DD, M235T полиморфизмининг MM ва MT, A1166C полиморфизмининг AA ва Gly389Arg полиморфизмининг Arg/Arg генотибининг ташувчиларда стандарт дори воситаларининг самарадорлиги ушбу полиморфизмларнинг бошқа генотибларини ташувчиларга нисбатан юқорилиги исботланди.

7. СЮЕ мавжуд беморларда миокардиал фиброз жараёнларини англатувчи Г-3ни ЧҚҚОФ оралиқ ва сақланган гемодинамик фенотибларида яққол ошиши ва касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳамоҳанглиги аниқланиб, касалликни кечиши ва ноҳуш асоратлари ривожланиши ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолашдаги башоратлаш аҳамияти исботланди.

8. Иммунофермент ва молекуляр - генетик таҳлил хулосаларига таяниб, СЮЕнинг турли гемодинамик фенотибларини эрта ташхислаш бўйича диагностик алгоритм ишлаб чиқилган.

9. ЧҚҚОФ паст, оралиқ ва сақланган СЮЕнинг II-III ФС мавжуд беморларни даволашда азилсартан медоксомил ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши фиброз жараёнлари фаоллигини англатувчи Г-3 ва альдостерон миқдорини мос равишда 7,5 ва 14,2; 14,0 ва 18,6 ҳамда 16,1 ва 22,5%га камайтирди ва даво негизда ортикча коллагенлар ҳосил бўлишини пасайиши

ҳисобига беморларда юрак ремоделланиши кўрсаткичларини ишонарли регрессияси, касалликнинг оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида ЧҚнинг диастола пайтида бўшашиши ҳамда ТМҚО кўрсаткичларини ижобий динамикаси кузатилди.

10. ЧҚҚОФ оралик ва сақланган СЮЕ мавжуд беморларда стандарт даво негизида кунига азилсартан медоксомил 40 – 80 мг ва эплеренон 25 – 50 мг дан биргаликда буюрилиши миокарддаги фиброз жараёнлари жадаллигини пасайтириб, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифатини яхшиланиши ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Тib. 64.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**КУРБОНОВ АБДУКОДИР КЕНЖАЕВИЧ**

**ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ  
РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ЕЁ ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Докторской диссертации (DSc) по медицинским наукам**

**ТАШКЕНТ-2020**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № B2020.2.DSc/Tib415.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Гадаев Абдигаффор Гадаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Абдуллаев Тимур Атаназарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Абдуллаев Акбар Хотамович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Мухамедов Рустам Султанович**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Московский Государственный университет имени М. В. Ломоносова**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре Кардиологии (Адрес:100052, г. Ташкент, Мирзо - Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 237-31-57, e-mail: Info@cardiocenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно - практического медицинского центра Кардиологии (зарегистрирована за №\_\_\_\_). (Адрес:100052, г. Ташкент, Мирзо - Улугбекский район ул. Осиё, 4. Тел./факс: (99871) 237-31-57).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Р.Д. Курбанов**

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, академик

**Г.У. Муллабаева**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**А.Б. Шек**

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых распространенных заболеваний среди населения. «От 2% до 4% населения мира страдает ХСН, и за пять лет, прошедших с момента выявления диагноза, уровень смертности вырос до 45% среди женщин и 60% среди мужчин, а его распространенность среди населения, вероятно, увеличится на 25% в течение следующих 20 лет...»<sup>1</sup>. Несмотря на широкое применение в последние годы препаратов доказанной эффективности для лечения заболевания, ХСН остается одним из самых распространенных заболеваний в Узбекистане. «...В настоящее время инвалидность и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) в республике составляет 59 - 60%...»<sup>2</sup>. Все это определяет востребованность выявления, дифференцированного лечения и эффективной профилактики различных гемодинамических фенотипов ХСН.

Сегодня во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по разработке дифференцированного лечения, оценки роли хронической активации нейрогормонов, а также генетических факторов в возникновении и развитии различных гемодинамических фенотипов ХСН. В связи с этим, необходимо определить молекулярно - генетические основы формирования различных гемодинамических фенотипов ХСН у пациентов узбекской национальности, в частности распределение полиморфизм I/D гена ангиотензин превращающего фермента (ACE), полиморфизм M235T гена ангиотензиногена (AGT), полиморфизм A1166C гена AT<sub>1</sub> рецепторов ангиотензина (AT) II (AT1R1) и полиморфизма Gly389Arg гена бета<sub>1</sub>-адренорецептора (ADRB1) при различных гемодинамических фенотипах заболевания, обосновать их роль в развитии ХСН и неблагоприятных осложнений, выявить генетические и нейрогормональные факторы, связанные с риском развития и прогрессирования заболевания, разработать алгоритм ранней диагностики и дифференцированных методов лечения заболевания. Действительно, уменьшение фиброзных процессов, являющихся основной причиной развития и прогрессирования течения ХСН, приводят к улучшению клинического состояния пациентов и в настоящее время исследования по улучшению качества жизни пациентов остаются актуальным направлением.

В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы<sup>3</sup> определены важные задачи по повышению доступности и качества медицинских и медико - социальных услуг в стране, пропаганде здорового

---

<sup>1</sup> Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. И др. Клинические рекомендации ОССН – РКО -РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. - Т. 58 (6S). - С.8 - 158.

<sup>2</sup> Государственный комитет по статистике Республики Узбекистан, 2019 год.

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021годах», Сборник законодательных актов.

образа жизни среди населения, а также расширению применения современных методов диагностики и лечения. Исходя из этого, в настоящее время актуальным является проведение научных исследований по определению степени встречаемости полиморфизмов генов - кандидатов при различных гемодинамических фенотипах ХСН у лиц узбекской национальности, выявлению их опасных комбинаций, представляющих тяжесть течения болезни и развитие осложнений, раннему выявлению фиброзных процессов, негативно влияющих на течение различных гемодинамических фенотипов заболевания, разработке дифференцированного метода лечения на основе анализа генетических факторов и активации нейрогормонов.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит для реализации задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и других нормативных правовых актах, связанных с этой деятельностью.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.** Прогнозирование клинико - патогенетических и генетических аспектов развития гемодинамических фенотипов ХСН проводится в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях стран мира, включая The Medical University of South Carolina, The National Institutes of Health, University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia (Соединенные Штаты Америки), Leipzig Heart Institute и Goethe Университет (Германия), Queen Mary University of London (Великобритания), University of Groningen (Нидерланды), Taipei Medical University (Китай), Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Российскую медицинскую академию и Московский государственный медико - стоматологический университет имени А. И. Евдокимова (Россия), Харьковскую медицинскую академию (Украина), Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр кардиологии и Ташкентскую медицинскую академию (Узбекистан).

Для достижения эффективности в данной области обоснована возможность выявления фиброзных процессов в сердечно - сосудистой системе у пациентов с ХСН путем определения количества галектина (Г-3) в сыворотке крови (University of Groningen, Нидерландия; Leipzig Heart Institute,

---

<sup>4</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании <http://www.sc.edu>, [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu), <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, [www.rug.nl](http://www.rug.nl), [www.tnu.edu.tw](http://www.tnu.edu.tw), [www.mma.ru](http://www.mma.ru), [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и др. источников.



Германия), доказана возможность использования Г-3 как маркера фиброза при различных гемодинамических фенотипах ХСН и как мишень при мониторинге лечебного процесса (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Российская медицинская академия и Московский государственный медико - стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Россия), обосновано значение полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма M235T гена AGT, полиморфизма A1166C гена AT1R1, полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в развитии сердечно - сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертензию (АГ) и кардиомиопатию (КМП) (The Medical University of South Carolina, The National Institutes of Health, University of California, University of Texas, University of Arkansas, University of Virginia, Соединенные Штаты Америки). Кроме того, в нашей стране были проведены ряд научных исследований по изучению полиморфизма генов – кандидатов и фиброзного процесса, которые являются важными факторами в развитии и прогрессировании ССЗ (Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр кардиологии и Ташкентская медицинская академия).

На сегодняшний день по всему миру с целью улучшения ранней диагностики, оценки эффективности лечения и профилактики ССЗ проводится ряд исследований, в частности по следующим приоритетным направлениям: оценка роли полиморфизма генов - кандидатов в развитии и прогрессировании различных гемодинамических фенотипов ХСН; обоснование группы генотипических и фенотипических факторов риска, способствующих развитию заболевания у пациентов узбекской национальности; ранняя диагностика заболевания до появления клинических симптомов путем выявления нейрогормонов – биологических маркеров, влияющих на течение и риск развития неблагоприятных осложнений ХСН; обеспечение дифференцированного лечения и эффективной профилактики; индивидуальный подбор препаратов на основе фармакогенетики и фармакогеномики, доказавших свою эффективность в лечении различных гемодинамических фенотипов ХСН; использование биологических маркеров в качестве терапевтической мишени при лечении ХСН.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на достигнутые успехи проводимых в ряде стран многоцентровых исследованиях по диагностике и лечению ХСН, некоторые патогенетические механизмы формирования различных гемодинамических фенотипов заболевания, в частности роль различных биологических маркеров и генетических факторов в развитии и течении заболевания, подходы к выбору методов профилактики остаются неизученными, и являются одной из актуальных проблем современной медицины (Мареев В.Ю., 2018; Фомин И.В., 2016, Гадаев А.Г., 2019). В зарубежной литературе широко описываются проводимые многочисленные исследования по изучению клинических и патогенетических механизмов, патофизиологии низких, промежуточных и сохраненных гемодинамических фенотипов ХСН, при которых ремоделирование сердца резко отличается друг

от друга (Chionel O., 2017; Metra M., 2017; Pascual - Figal D.A., 2017; Драпкина О.М., 2020; Аляви А.Л., 2017; Абдуллаев Т.А., 2019). В последние годы многочисленные исследования были сосредоточены на изучении распространенности полиморфизма генов, кодирующих симпатoadреналовые (СА) и ренин – ангиотензин - альдостероновые (РАА) системы при ССЗ, включая ИБС, АГ и КМП, но их роль в развитии и течении различных гемодинамических фенотипов ХСН у пациентов узбекской национальности, полноценно не изучены.

Исследования также показали, что биологические маркеры, непосредственно участвующие в метаболизме коллагена в организме, в частности Г-3, могут быть определены у пациентов с ХСН для оценки активности фиброзных процессов, для мониторинга эффективности назначенного лечения, но его значимость для дифференциации различных гемодинамических фенотипов заболевания до конца не освящены (Березин А.Е., 2015; Вататун Н.Т., 2017; Гадаев А.Г., 2018; Драпкина О.М., 2018).

Согласно современным рекомендациям, при лечении ХСН широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), бета1-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АРМК), которые положительно влияют на течение и исход заболевания (Мареев В.Ю., 2018; Фомин И.В., 2016). В многочисленных исследованиях, посвященным лечению этого заболевания, которые в основном включали пациентов ХСН с пониженной ФВЛЖ, были разработаны четкие и проверенные практические рекомендации (Mc Murray J.J., 2015). Однако, преобладание в клинической практике сохраненных и промежуточных гемодинамических фенотипов заболевания свидетельствует о необходимости выявления дифференцированного лечения данных больных. Вместе с тем, высокая вероятность ранней инвалидности и смерти населения в вследствие вышеуказанного заболевания, требуют продолжение проведения научных исследований в этой области.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно - исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Разработка новых методов повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2016 - 2019).

**Цель исследования.** Изучение роли полиморфизма генов в развитии и прогрессировании гемодинамических фенотипов ХСН, а также раннее выявление и профилактика осложнений, оптимизация лечения путем оценки некоторых клинических и патогенетических механизмов заболевания.

**Задачи исследования:**

оценить степень встречаемости генов нейрогуморальной системы – полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма M235T гена AGT, полиморфизма A1166C гена AT1R1, полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в развитии и

течении различных гемодинамических фенотипов ХСН у пациентов узбекской национальности;

провести анализ особенности действия полиморфизма генов - кандидатов на течение и тяжесть заболевания, а также определить их опасные комбинации, означающие риск развития неблагоприятных осложнений заболевания;

оценить взаимодействие полиморфизмов исследуемых генов со структурными изменениями и параметрами центральной гемодинамики сердца;

определить уровень альдостерона и Г-3 при гемодинамических фенотипах ХСН, а также обосновать их значения в прогнозировании течения заболевания, стратификации риска развития неблагоприятных осложнений и при оценке эффективности проводимого лечения;

оценить взаимосвязи альдостерона, Г-3 со структурными изменениями и параметрами центральной гемодинамики сердца при гемодинамических фенотипах ХСН;

оценить фармакогенетическую эффективность стандартных препаратов, применяемых при длительном лечении ХСН, в частности ИАПФ, АРА ва β-АБ, в зависимости от полиморфизмов исследуемых генов;

разработать практические рекомендации по ранней диагностике, оптимизации лечения и оценке риска нежелательных осложнений фенотипов ХСН на основе результатов молекулярно - генетических исследований.

**Объектом исследования** стали 210 больных с ИБС и АГ, находившихся на лечении в отделениях кардиологии и кардиореанимации 3-й клиники Ташкентской медицинской академии с 2017 по 2019 годы, а также контрольная группа 40 здоровых добровольцев.

**Предметом исследования** явились венозная кровь, в которой определяли содержание маркеров фиброза – альдостерона, Г-3, полиморфизмы генов системы РАА - аллели и генотипы полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма M235T гена AGT, полиморфизма A1166C гена AT1R1, полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1, ЭхоКГ, шкала оценки клинического состояния, тест 6 - минутной ходьбы и анкета для определения качества жизни.

**Методы исследования.** Исследования в диссертации проведены с использованием клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, генетических, а также статистических методов.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые в республике на основе молекулярно - генетического анализа выявлены генетические маркеры и их группы риска, взаимосвязанные с возникновением, течением заболевания, а также патологическим ремоделированием сердца и нарушением показателей центральной гемодинамики при различных гемодинамических фенотипах ХСН у пациентов узбекской национальности;

впервые раскрыты особенности отдельного и взаимного действия генов ACE, AGT, AT1R1 и ADRB1 на течение заболевания, развитие

неблагоприятных осложнений с оценкой эффективности лечения пациентов с ХСН;

выявлено явное увеличение концентрации Г-3 в сыворотке крови у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ, где данный маркер представляет собой активность процесса миокардиального фиброза и ассоциируется с прогрессированием тяжести (или ФК ХСН) заболевания, а также доказана его важная роль в прогнозировании течения заболевания, риске развития неблагоприятных осложнений и оценке эффективности проводимого лечения.

доказано, что комбинированное применение азилсартана медоксомила и эплеренона при лечении различных гемодинамических фенотипов ХСН обеспечивает достоверную регрессию показателей ремоделирования сердца за счет снижения активности фиброзных процессов и приводит к улучшению клинического состояния, качества жизни пациентов ХСН и повышению толерантности к физическим нагрузкам.

на основе результатов иммуноферментного и молекулярно-генетического анализа разработан диагностический алгоритм раннего выявления различных гемодинамических фенотипов ХСН.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

доказано, что анализ полиморфизма генов, кодирующих СА и РАА системы играет важную роль при предотвращении усугубления течения, возникновении неблагоприятных осложнений, назначении дифференцированного патогенетического лечения гемодинамических фенотипов ХСН;

обоснована возможность оценки течения заболевания, риска развития нежелательных осложнений и эффективности лечения в зависимости от концентрации альдостерона и Г-3 в сыворотке крови при гемодинамических фенотипах ХСН;

доказано улучшение гемодинамических показателей, регрессии патологического ремоделирования ЛЖ, положительных изменений показателей транзитрального потока крови (ТМПК), улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов, повышение устойчивости к физическим нагрузкам в зависимости от встречаемости полиморфизма генов - кандидатов и количественных показателей Г-3 у пациентов с ХСН, в результате комплексного применения дифференцированного подбора доз иАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ и АМКР в качестве патогенетического лечения.

**Достоверность результатов исследования** заключается в теоретическом подходе и методах, применяемых в работе, методической правильности проведенных исследований, достаточном выборе материала, достаточного числа пациентов, применения необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, генетических современных методов и их статистической обработке, анализе клинико-патогенетических и генетических аспектов развития различных гемодинамических фенотипов ХСН, в сравнении с зарубежными и местными исследованиями при интерпретации данных, направленных на диагностику и

альтернативную терапию заболевания, подтвержденных в выводах и полученных результатах исследования.

**Научно-практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется возможностью прогнозирования течения заболевания, установления риска развития неблагоприятных осложнений и оценки эффективности назначенных патогенетических препаратов путем определения количества альдостерона, Г-3 методом иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма M235T гена AGT, полиморфизма A1166C ген AT1R1, полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 в пониженных, промежуточных и сохраненных гемодинамических фенотипах ХСН.

Применение иАПФ, АРА, β-АБ и АМКР в лечении всех трех гемодинамических фенотипов ХСН дает положительный гемодинамический и нейрогуморальный эффект, а также замедляет прогрессирование заболевания, приводит к регрессии показателей ремоделирования сердца и улучшает качество жизни при различных гемодинамических фенотипах ХСН в зависимости от комбинации и количества встречаемости полиморфизма гена.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что рекомендации, сформированные на основе полученных результатов, могут быть использованы для улучшения диагностики различных гемодинамических фенотипов ХСН, оценки течения заболевания и профилактики неблагоприятных осложнений, для оптимизации лечения данного заболевания, а также в обучении и научной деятельности согласно соответствующим направлениям.

**Внедрение результатов исследования.** На основании выводов проведенных научных исследований, согласно положительной динамике показателей ремоделирования сердца и клинического состояния пациентов в зависимости от встречаемости и опасной комбинации генотипов и аллелей генных полиморфизмов, а также количественных показателей Г-3 в результате комплексного применения дифференцированного подбора доз иАПФ, АРА, β-АБ и АМКР в различных гемодинамических фенотипах ХСН:

утверждена монография на тему «Хроническая сердечная недостаточность и миокардиальный фиброз» (заключение Министерства здравоохранения от 29 октября 2020 года № 8н-з/130). В монографии освящена роль фиброзных процессов при развитии различных гемодинамических фенотипов ХСН, их ранняя диагностика и дифференцированные методы лечения. Применение в практике рекомендаций и методов исследования, которое изложены в монографии, дает возможность оптимизировать лечение, профилактику неблагоприятных осложнений ХСН;

утверждена методическая рекомендация на тему «Роль фиброзных процессов при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности и оценка эффективности её лечения» (заключение Министерства здравоохранения от 29 октября 2020 года № 8н-з/130). Данная методическая рекомендация позволяет дифференциально диагностировать различные гемодинамические фенотипы ХСН; выявлено, что повышение

уровней Г-3 в крови, ассоциировано со степенью тяжести заболевания, а определение его уровня в динамике у больных с ХСН, даёт возможность мониторинга течения заболевания и оценки эффективности лечения.

Результаты исследований по дифференцированному лечению гемодинамических фенотипов заболевания, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов вследствие применения ИАПФ, АРА, β-АБ и АМКР в зависимости от встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов и количественных показателей Г-3 при гемодинамических фенотипах ХСН, были внедрены в практическую работу отделения кардиологии и кардиореанимации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА), а также 2 - Республиканской клинической больницы (заключение Министерства здравоохранения от 29 октября 2020 года № 8н-з/130). Полученные результаты используются в учебном процессе для магистров, клинических ординаторов и студентов кафедры Внутренних болезней №3 ТМА.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования, изложенные в диссертации, доложены и обсуждены на 6 научно – практических конференциях, в том числе на 3-х международных и 3-х республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 13 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 8 в республиканских и 5 зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 253 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведений по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на возникновение и течение ХСН**» проведен анализ зарубежной и отечественной литературы. Рассмотрены важнейшие клиничко-патогенетические и генетические звенья развития и прогрессирования различных гемодинамических фенотипов ХСН, в том числе роль хронической активации нейрогормонов в развитии болезни, активность фиброзных процессов и генов, влияющих на формирование и

течение ХСН, в частности, определение генов - кандидатов, ответственных за развитие болезни у пациентов узбекской национальности, а также освещен анализ генетических механизмов развития заболевания, и определены вопросы, требующие последовательного изучения, обоснована актуальность работы и важность разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинко-патогенетических и генетических аспектов развития различных гемодинамических фенотипов ХСН»** представлены объект исследования, предметы и методы исследования, а также используемые статистические методы.

В исследовании приняли участие 210 человек с диагнозом ХСН, пациенты узбекской национальности и 40 здоровых лиц. Диагноз ХСН был поставлен на основе «Рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности», принятых в 2016 году Европейским обществом кардиологов на основании жалоб, анамнеза, объективных обследований и лабораторно-инструментальных исследований пациентов. Функциональные классы (ФК) были определены на основе классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, 1964), а также результатов теста 6-минутной ходьбы.

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с их клинко-гемодинамическими параметрами и показателями ЭхоКГ, так в первую группу вошли 59 пациентов (32 - ХСН II ФК, средний возраст  $62,3 \pm 1,2$  лет, 15 мужчин и 17 женщин; 27 - ХСН III ФК, средний возраст  $67,4 \pm 2,5$  лет, 15 мужчин и 12 женщин) ХСН с пониженной ФВЛЖ ( $<40\%$ ), вторую группу составили 56 пациентов (28 - ХСН II ФК, в средний возраст  $65,5 \pm 1,7$  года, 21 мужчина и 7 женщин; 28 - ХСН III ФК, в средний возраст  $61,4 \pm 1,7$  года, 23 мужчины и 5 женщин) ХСН с промежуточной ФВЛЖ ( $41-49\%$ ), в третью группу вошли 95 человек (41 ХСН II ФК, в средний возраст  $64,7 \pm 1,3$  года, 20 мужчин и 21 женщин; 54 ХСН III ФК, в средний возраст  $64,6 \pm 0,9$  года, 20 мужчин и 34 женщины) пациентов ХСН с сохраненной ФВЛЖ ( $>50\%$ ). У всех пациентов, включенных в исследование, ХСН развивалась на фоне ИБС и АГ. Пациенты в 1-, 2- и 3- группах, перенесли ИМ 6 месяцев назад - 38,9; 82,1 и 33,7; аортокоронарное шунтирование или стентирование - 11,9; 16,9 и 7,4; имели аритмии и блокады - 28,8; 25,0 и 18,9, а также аневризма сердца выявлена у - 1,7; 19,6 и 2,1% больных соответственно. Кроме того, были выявлены коморбидные состояния: диабет II типа - 30,5; 39,3 и 24,2; ожирение - 37,3; 42,9 и 15,8; анемия - 13,6; у 21,4 и 15,8% пациентов соответственно.

Первоначально с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли количественные показатели сывороточного альдостерона и Г-3, количество встречаемости полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма M235T гена AGT, полиморфизма A1166C гена AT1R1, полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1. Всем пациентам проводились количественные определения уровня альдостерона и Г-3 в сыворотке крови, ЭКГ, ЭхоКГ до и через 6 месяцев после лечения, оценка клинического состояния, качества жизни и их толерантности к физическим нагрузкам. ЭхоКГ выполнен

трансторакальным способом на оборудовании PHILIPS Affinity 70 (Германия), секторальном датчике с S 5-1 МГц. Иммуноферментные анализы выполнены в Республиканском научно-практическом медицинском центре педиатрии, генетические анализы – в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий Министерства инновационного развития Республики Узбекистан. Пациентам в качестве стандартного лечения был назначен представитель МКРА – эплеренон, также иАПФ, АРА (азилсартан медоксомил),  $\beta$ -АБ и  $\alpha$ - и  $\beta$ -АБ.

Для анализа результатов генетического обследования все вовлеченные в исследование пациенты были разделены на две группы: пациенты с положительным течением заболевания (И) и группы с неблагоприятным (Н) течением, в которых были выявлены аллели и генотипы полиморфизма генов кандидатов, связанные с риском развития заболевания, тяжестью течения и развитием неблагоприятных осложнений.

Пациенты контрольной группы обследованы по жалобам, анамнезу, клиническому состоянию, и прошли лабораторно - инструментальные исследования. По результатам исследования, они были признаны практически здоровыми, далее была взята кровь (генетический материал) для количественного определения маркеров фиброза Г-3 и альдостерона в сыворотке крови и полиморфизма генов-кандидатов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетной компьютерной программы MS Excel (2010). Были рассчитаны среднее арифметические и стандартные отклонения ( $M \pm m$ ) значений, приведенных во всех таблицах. Достоверность межгруппового различия определялась с использованием критерия Стюдента для парных и непарных различий. Дифференциация количества встреч качественных признаков в группах проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ -квадрат. При оценке участия генов - кандидатов отношение шансов и относительный риск в развитии заболевания определялись через доверительный интервал 95%. Корреляционный анализ проводился путем применения коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основе таблиц достоверности.

В третьей главе диссертации **«Оценка взаимосвязи результатов генетического анализа с клинико-функциональным состоянием больных с ХСН»** проанализированы жалобы пациентов, клинические проявления заболевания, ремоделирования сердца при ХСН с пониженной, промежуточной и сохраненной ФВЛЖ (таблица 1).

Одышка, являющиеся одной из основных жалоб ХСН, наблюдалась у всех пациентов, участвовавших в исследовании. Тахикардия и частота сердцебиения были отмечены в 1-й группе соответственно 4 и 4,8% больше, чем в 2-й группе, а также соответственно 47,3% ( $p < 0,001$ ) и 35,5% ( $p < 0,01$ ) больше, чем в 3-й группе. В 3-х группах вовлеченных в исследование быстрая утомляемость и отечный синдром наблюдался, соответственно 79,7; 75 и 37,9% ( $p < 0,01$ ) и 35,6; 23,2 и 17,9% ( $p < 0,05$ ), и эти жалобы были более выражены у пациентов в 1-й и 2-й группе. У пациентов 1-й группы, у которых



было обнаружено глобальное снижение ФВЛЖ (<40%) были отмечены кашель, отек шейных вен и незвонкие влажные хрипы в нижних отделах легких в 2,4 (p<0,01), 1,8 и 2,4 (p<0,001) раза больше, соответственно, чем 2-й группе, а также 5,4; 3,8 и 4,8 раза (p<0,001) больше, соответственно, чем 3-й группе. Кардиомегалия отмечена в 1-й группе у всех больных, во 2-й группе у 35,7% (p<0,001) и в 3-й группе у 7,4% (p<0,001) пациентов. Во 1-й группе больных показатели ШОКС, Минесотского опросника и результаты Т6МХ составили 6,8±0,2, 54,5±1,3 и 274,4±10,1, соответственно, в то время как течение заболевания в этой группе было тяжелее, чем у пациентов 2-й (6,7±0,2 (p<0,01), 51,7±1,2 и 280,5±10,4, соответственно) и 3-й группы (6,3±0,2 (p<0,001), 48,2±0,9 (p<0,001) и 289,7±8,1, соответственно).

**Таблица 1.**

**Клинические проявления гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности**

Показатели	1-я группа, ФВЛЖ<40%, n=59	2-я группа, ФВЛЖ, 41-49%, n=56	3-я группа, ФВЛЖ>50%, n=95
Одышка, n (%)	59 (100)	56 (100)	95 (100)
Тахикардия, n (%)	54 (91,5)	49 (87,5)	42 (44,2)###
Сердцебиение, n (%)	44 (74,4)	39 (69,6)	37 (38,9)##
Быстрая утомляемость, n (%)	47 (79,7)	42 (75)	36 (37,9)##
Отек, число, n (%)	21 (35,6)	13 (23,2)*	17 (17,9)#
Кашель, n (%)	23 (38,9)	9 (16,1)**	7 (7,4)###
Отек шейных вен, n (%)	19 (32,2)	10 (17,8)**	8 (8,4)###
Влажные хрипы в легких, n (%)	24 (40,1)	10 (17,8)***	8 (8,4)###
Кардиомегалия (КТИ>50%), n (%)	59 (100)	20 (35,7)***	7 (7,4)###
Увеличение печени, n (%)	25 (42,4)	21 (37,5)	34 (35,8)
ШОКС, балл	6,8±0,2	6,7±0,2**	6,3±0,2###
Показатель качества жизни, балл	54,5±1,3	51,7±1,2	48,2±0,9###
Т6МХ, метр	274,4±10,1	280,5±10,4	289,7±8,1

**Примечание:** Достоверность разницы показателей в 1-й и 2-й группах: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; Достоверность разницы показателей в 1-й и 3-й группах: # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; n – число, КТИ – кардиоторакальный индекс, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбе.

Одновременно, у пациентов всех трех групп показатели ремоделирования сердца также достоверно различались друг от друга (таблица 2).

У всех пациентов 1-й группы отмечалась эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) левого желудочка (ЛЖ) и в этой же группе ФВЛЖ была на 9,4% (p<0,001) ниже, чем во 2-й группе, на 23,5% (p<0,001) ниже, чем в 3-й группе. ЭГ ЛЖ во 2-й и 3-й группах были выявлены у 20 и 38 пациентов, соответственно, концентрическая гипертрофия определена у 34 и 54 пациентов, соответственно, а также концентрическое ремоделирование выявлено у 2 и 3 пациентов, соответственно. Отмечены статистически достоверные отклонения от нормативных показателей патологического ремоделирования миокарда в группах, в том числе увеличение КДР и КДО в 1-й группе на 13,5 и 44,5%,

соответственно, а во 2-й группе на 10,5 и 25,2%, соответственно. Известно, что ИММЛЖ, часто ассоциируется с риском развития неблагоприятных осложнений у пациентов ХСН. У пациентов 1-й группы ИММЛЖ повысился в 1,2 и 1,4 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами 2-х и 3-х групп, при этом в первой группе пациентов выявлено более тяжелое патологическое ремоделирование миокарда. У пациентов 3-й группы показатели КДР, КДО и КСР были в пределах нормальных значений, но показатели ТМЖП и ТЗСЛЖ были достоверно увеличены в 1,2 раза, а ИММЛЖ в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с нормальными показателями. Несмотря на то, что ИММЛЖ имеет более высокий показатель у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й, 3-й группами, при этом в этой группе ИОТСЛЖ составила 0,34, у пациентов 2-й группы этот показатель составил 0,42, а в 3-й группе - 0,44. Это свидетельствует, о том что в 1-й группе больных развилась ЭГ ЛЖ, в 2-х и 3-х группах больных наблюдалась концентрическая гипертрофия и ремоделирование ЛЖ, за счет выраженного прогрессирования фиброзных процессов и утолщения миокарда. При исследовании уровня ДДЛЖ в группах, занимающего важное место в патогенезе ХСН, было установлено, что рестриктивный тип ДД обнаружен у всех пациентов 1-й группы, 16,1% во 2-й группе и 7,4% в 3-й группе, псевдонормальный тип наблюдался 23,2% во 2-й группе, 17,9% в 3-й группе, нарушение релаксации ЛЖ выявлено 60,7% у пациентов 2 - й группе, 74,7% у пациентов 3-й группе.

**Таблица 2.**

**Показатели ремоделирования сердца при гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности**

Показатели	1-я группа, низкая ФВЛЖ (<40%), n=59	2-я группа, промежуточная ФВЛЖ (41 – 49%), n=56	3-я группа, сохраненная ФВЛЖ (>50%), n=95
КДР, см	6,7±0,07	6,2±0,1***	5,2±0,03###
КДО, мл	224,4±5,4	194,2±8,7**	130,1±1,8###
КСР, см	5,5±0,07	4,7±0,1***	3,4±0,03###
КСО, мл	143,3±4,1	104,8±5,5***	50,8±1,0###
ФВЛЖ, %	36,7±0,3	46,1±0,3***	60,2±0,4###
Е/А, единица	2,03±0,06	1,08±0,1***	0,93±0,06###
ТМЖП, мм	10,3±0,1	10,6±0,2	11,3±0,2###
ТЗСЛЖ, мм	11,2±0,2	12,1±0,2**	12,4±0,2###
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	258,9±6,3	223,4±6,7***	188,2±3,9###
ИОТСЛЖ, единица	0,34±0,006	0,42±0,01***	0,44±0,005###

**Примечание:** – достоверность различия показателей 1-х и 2-х групп: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Достоверность различия показателей 1-х и 3-х групп: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ ; КДР - конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСР - конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – коэффициент раннего и позднего диастолического наполнения; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТСЛЖ - индекс относительной толщины стенок левого желудочка.

В течение шести месяцев пациенты, находящиеся под проспективным наблюдением, были разделены на две группы: И – пациенты с положительным течением заболевания и Н – пациенты с неблагоприятным течением заболевания. Считалось, что при выявлении у пациентов следующих критериев болезнь протекала положительно:

у пациентов, получающих стандартное лечение ХСН при наблюдении, не наблюдалось обострения клинических признаков заболевания или уменьшались ранее имеющиеся жалобы, не изменялось и/или уменьшался ФК по NYHA, не наблюдалось застойных гемодинамических показателей, отсутствовали отрицательные изменения или положительные изменения в результатах лабораторных исследований, не превышало 1 раз в год количества госпитализаций/или вообще не нуждались в стационарном лечении;

при неблагоприятном течении заболевания: несмотря на принятие стандартного лечения, назначенного в ходе наблюдения, отмечались ухудшение клинического состояния больных, увеличение ФК по NYHA, увеличение числа госпитализаций в стационаре 1 и более раз в год, повышение патологических отклонений в лабораторно-инструментальных исследованиях, при наблюдении обнаружены различные фатальные и не фатальные осложнения.

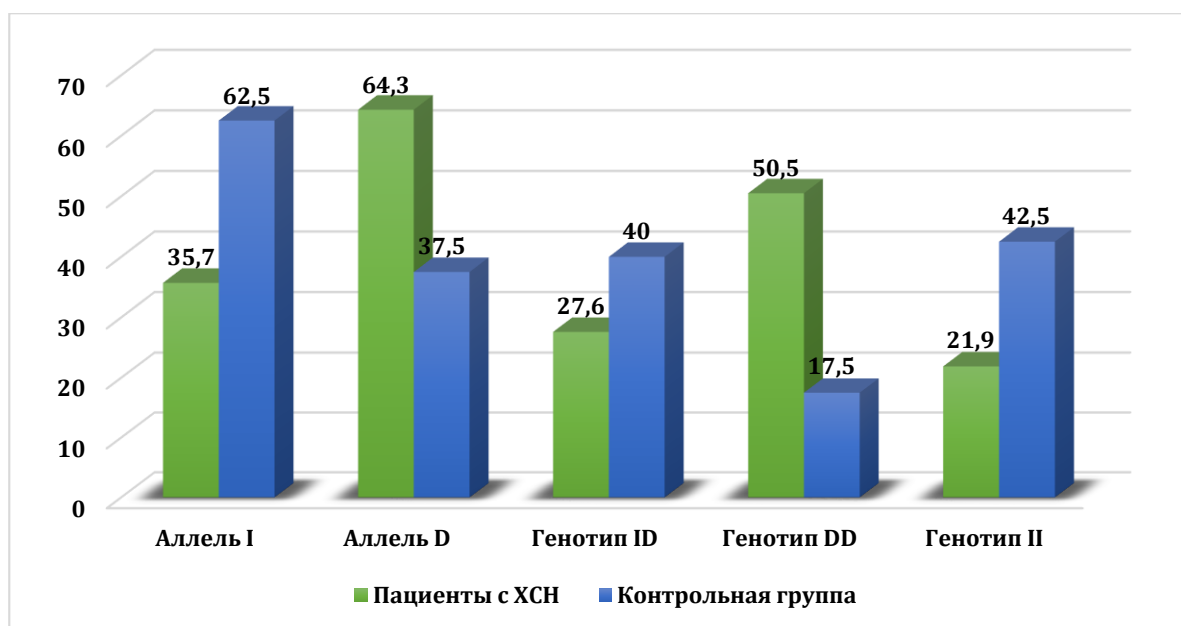
В наблюдении группы Н составили 69 пациентов, в том числе 24 пациента (34,7%) в 1-й группе, 19 пациентов (27,5%) в 2-й группе, 26 пациентов (37,8%) в 3-й группе; 141 пациент в группе И: 35 пациентов из 1-й группы (24,8%), 37 пациентов из 2-й группы (26,2%) и 69 пациентов из 3-й группы (49,0%).

При анализе динамики клинико - функционального статуса пациентов группы И и Н, на фоне лечения, одышка, которая является одной из наиболее частых жалоб у больных с ХСН, у пациентов И группы по сравнению с группой Н 1,8 ( $p < 0,05$ ) раз, тахикардия 10 ( $p < 0,01$ ) раз, быстрая утомляемость в 18 ( $p < 0,05$ ) раз достоверно снизились. В I группе частота сердечных сокращений снизилась с 51,8 до 26,3%, а в группе Н встречаемость этой жалобы увеличилась с 68,1 до 69,6%. За счет хронической активации иммунной воспалительной и РАА системы, являющейся важной в патогенезе ХСН, задержка избытка жидкости в организме (отечный синдром) снизился с 35,6 до 23,2% в группе И, в то время как на фоне лечения в группе Н был отмечен отек у 49,3% пациентов вместо 52,2%. В динамике в группе И уменьшились жалобы на кашель (с 7,1 до 2,1%), отек шейных вен (с 7,8 до 2,1%), влажные хрипы в легких (с 9,9 до 6,4%), в группе Н аналогичные жалобы, в том числе кашель (от 42,1 до 43,5%), влажные хрипы в легких (от 40,6 до 43,5%), были зарегистрированы у большего числа пациентов, набухание шейных вен в динамике не изменилось. Аналогичным образом на фоне патогенетического лечения в течение 6 месяцев у пациентов И группы ШОКС (от  $6,7 \pm 0,2$  до  $5,7 \pm 0,2$ ,  $p < 0,01$ ), качество жизни (от  $49,7 \pm 0,9$  до  $38,3 \pm 1,0$ ,  $p < 0,01$ ) и 6МПТ (от  $289,0 \pm 11,4$  до  $319,3 \pm 9,2$ ,  $p < 0,05$ ) изменились в положительную сторону, в то время как, эти показатели приобрели отрицательный характер в группе Н.

У пациентов группы И, участвовавших в исследовании, также наблюдались положительные изменения показателей центральной гемодинамики в результате проведенного лечения. В этой группе отмечено достоверное снижение КДО с  $174,4 \pm 3,6$  до  $161,4 \pm 3,3$  мл,  $p < 0,01$ ; КСО с  $92,7 \pm 2,9$  до  $82,6 \pm 2,5$  мл ( $p < 0,01$ ), напротив, в группе Н, КДО достоверно увеличился с  $182,5 \pm 3,9$  до  $191,6 \pm 3,7$  мл,  $p < 0,05$ , КСО с  $97,9 \pm 2,2$  до  $102,2 \pm 2,9$  мл. В динамике у пациентов в группе И наблюдалось достоверное снижение ТМЖП на 0,3 мм, напротив этого в группе Н эта область миокарда утолщена примерно настолько же. Инотропные свойства миокарда также положительно изменились в группе И (ФВЛЖ увеличилась с  $49,2 \pm 0,9$  до  $52,3 \pm 1,0$  %,  $p < 0,01$ ), а ИММЛЖ уменьшился с  $222,7 \pm 4,5$  до  $220,4 \pm 4,6$  г/м<sup>2</sup>. В группе Н на фоне лечения ФВЛЖ снизилась с  $48,9 \pm 1,0$  до  $45,7 \pm 0,9$  %,  $p < 0,01$ , а ИММЛЖ увеличилась с  $226,6 \pm 5,8$  до  $228,8 \pm 6,1$  г/м<sup>2</sup>. Подобно этим изменениям, показатели ДД ЛЖ снизились с  $1,19 \pm 0,06$  до  $1,11 \pm 0,05$  в группе И и увеличились с  $1,24 \pm 0,09$  до  $1,32 \pm 0,05$  в группе Н.

Жалобы пациентов, клинично - функциональное состояние и динамика показателей центральной гемодинамики на фоне лечения несколько отличаются друг от друга, у пациентов группы И эти показатели изменялись положительно, в то время как в группе Н, несмотря на патогенетическое лечение, их сдвиг в отрицательную сторону при ХСН определяет необходимость персонифицированного подхода к лечению исследованных пациентов, приоритетного изучения патогенетических механизмов ХСН на молекулярно-генетическом уровне с целью более глубокого понимания влияния нейроромональных факторов на течение болезни.

У пациентов с ХСН, находящихся под наблюдением, количество встречающихся генотипов II, ID и DD полиморфизма I/D гена ACE по сравнению с контрольной группой составило соответственно 21,9% против 42,5%; 27,6% против 40,0% и 50,5% против 17,5%. У пациентов с ХСН аллель I был обнаружен в 35,7%, а аллель D – в 64,3% случаев, тогда как в контрольной группе эти значения были обратно пропорциональны аллели I 62,5%, аллели D 37,5% (рисунок 1). Было обнаружено, что аллель D [ $\chi^2=20,1$ ; относительный риск (OR) – 3,0; 95% доверительный интервал (С.І.) – 1,829–4,920;  $P < 0,001$ ] и генотип DD [ $\chi^2=16,1$ ; OR-4,8; С.І.-2,035–11,347;  $P < 0,001$ ] были соответственно в 1,7 и 2,9 раза чаще у наблюдаемых пациентов, чем в контрольной группе и вероятность развития заболевания была достоверно выше. Аллель I [ $\chi^2=19,6$ ; OR-0,3; С.І.-0, 203–0,547;  $P < 0,001$ ] и генотип II [ $\chi^2=7,6$ ; OR-0,4; С.І.-0,187–0,770;  $P=0,006$ ] встречались соответственно в 1,8 и 1,9 раза реже у пациентов с ХСН, чем в контрольной группе, и имели достоверный защитный эффект при возникновении заболевания (рисунок 1). Степень встречаемости генотипа ID заняв промежуточное положение в возникновении и течении заболевания, недостоверно коррелировала с риском развития ХСН [ $\chi^2=2,4$ ; OR-0,6; С.І.-0,284-1,154;  $p=0,125$ ].



**Рисунок 1. Степень встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена ACE у пациентов с ХСН и в контрольной группе**

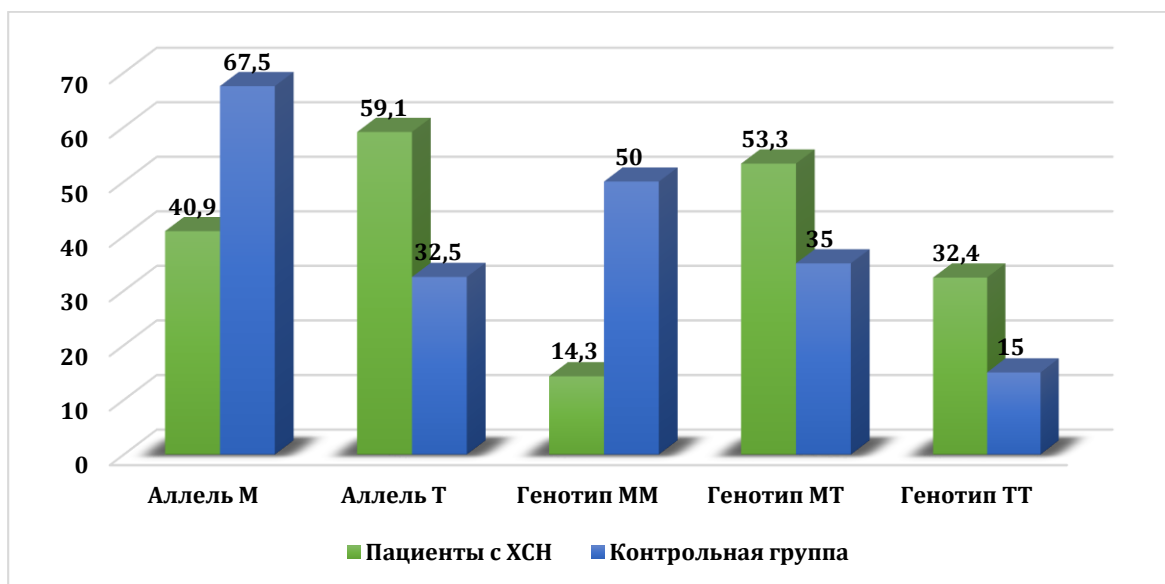
При сравнении распространенности аллели I и генотипа II полиморфизма I/D гена ACE при сниженном, промежуточном и сохраненном гемодинамическом фенотипе ХСН, аллель I и генотип II в 1-й группе наблюдались 2,6% ( $p < 0,05$ ) и 2,8% ( $p < 0,05$ ), соответственно меньше по сравнению с 2-й группой, и на 6,2 и 5,6% ( $p < 0,01$ ) меньше, соответственно, чем в 3-й группе. Во 1-й группе аллель D и генотип DD были на 2,6 и 2,4% ( $p < 0,05$ ), соответственно выше, чем в 2-й группе, и на 6,2 и 6,8% ( $p < 0,01$ ), соответственно, достоверно выше, чем в 3-й группе.

У пациентов было обнаружено, что аллель I и генотип II больше встречаются при легком ФК заболевания, а аллель D и генотип DD ассоциируются с возникновением тяжелого ФК болезни ( $p < 0,01$ ). Среди пациентов, участвующих в исследовании аллель D и генотип D/D были на 9,8 и 15,3%, соответственно, выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,01$ ), в то время как аллель I и генотип II составили 9,8 и 4,2%, соответственно, больше у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). Оказалось, что КДР и КСР у пациентов с ХСН, несущих генотип DD по сравнению с пациентами, несущими генотип I/D и II на 5 ( $p < 0,05$ ) и 8,8 ( $p < 0,001$ ) и 4,6 и 7,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно выше, ФВЛЖ, ТМЖП на 3,8 ( $p < 0,05$ ); 4,6 ( $p < 0,01$ ) и 4,7 ( $p < 0,05$ ); 3,6% соответственно ниже и ОТСЛЖ тоже меньше на 7,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с обеими группами. ИММЛЖ у пациентов с генотипом DD был на 1,3 и 4,0%, соответственно выше, чем у пациентов с генотипами ID и II, ЭГЛЖ у этой группы пациентов был на 3,3 и 6,1% выше, чем у пациентов, несущих генотипы ID и II.

Таким образом, стало известно, что генотип II и аллель I встречаются чаще при легком ФК ХСН у женщин, и имеют протективный эффект в возникновении и течении заболевания, а аллель D и генотип DD встречаются чаще при тяжелом ФК болезни у мужчин, и они более распространены по

сравнению с фенотипом, встречающимся в более низких и промежуточных гемодинамических фенотипах болезни, и у этих же пациентов наблюдаются глубокие патологические отклонения ремоделирования сердца, неблагоприятное и тяжелое течение заболевания по сравнению с носителями генотипа II и ID.

Генотипы MM, MT и TT полиморфизма M235T гена AGT у пациентов с ХСН, участвовавших в исследовании, составили соответственно 14,3 против 50,0, 53,3 против 35,0 и 32,4 против 15,0%, по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).



**Рисунок 2. Степень встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма M235T гена AGT у пациентов с ХСН и в контрольной группе**

Было обнаружено, что генотип TT [ $\chi^2=5,4$ ; OR-2,7; C.I.-1,087-6,774;  $p=0,02$ ] и T аллель [ $\chi^2=19,1$ ; OR-3,0; C.I.-1,804-4,970;  $p<0,001$ ] у пациентов участвовавших в исследовании, в 2,2 и 1,8 раза, соответственно больше, чем в контрольной группе, с участием которых риск развития заболевания был в 5,4 и 3,0 раза выше. У пациентов, находящихся под наблюдением, было обнаружено, что генотип MM [ $\chi^2=22,5$ ; OR-0,2; C.I.-0,080-0,346;  $p<0,001$ ] и аллель M [ $\chi^2=19,2$ ; OR-0,3; C.I.-0,201-0,551;  $p<0,001$ ] в 3,5 и 1,7 раза соответственно реже, чем показатели контрольной группы, и оказывает протективный эффект на течение болезни. Генотип MT этого полиморфизма [ $\chi^2=4,6$ ; OR-2,1; C.I.-1,050-4,291;  $p=0,033$ ] встречался у пациентов в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе, что указывает на повышенный риск возникновения заболевания. У всех пациентов, находящихся под наблюдением, генотип TT встречался чаще, чем в контрольной группе, а число носителей генотипа MM, наоборот, было достоверно ниже по сравнению с показателем контрольной группы. Аллель T в 1-й ( $p=0,048$ ) и 2-й группах ( $p=0,033$ ) в гомозиготном, у 3-й группы ( $p=0,033$ ) в гетерозиготном состоянии ассоциировался с риском развития и неблагоприятным течением заболевания,

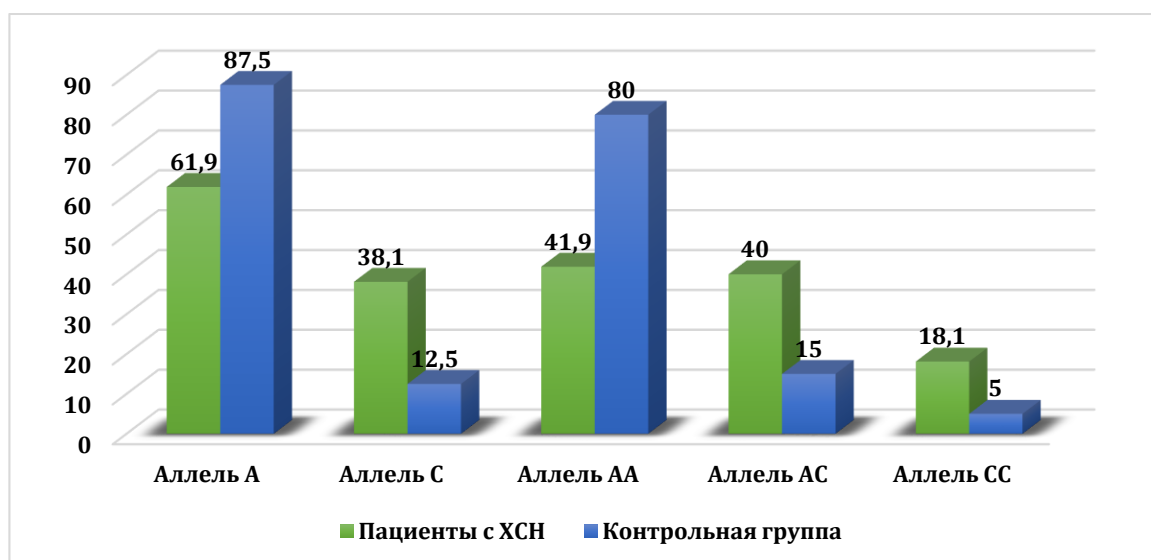
а аллель М обнаружен в каждой из трех групп в монозиготном состоянии с протективным эффектом ( $p<0,001$ ).

Аллель М и генотип ММ у пациентов 1-, 2- и 3-й групп со II ФК по сравнению с III ФК на 1,2 и 1,7 ( $p<0,05$ ); 1,3 и 1,7 ( $p<0,01$ ) и 1,3 и 2 раза ( $p<0,01$ ), аллель Т и генотип ТТ в этой группе пациентов с III ФК по сравнению со II ФК соответственно на 1,2 и 1,5 ( $p<0,05$ ); 1,2 и 1,4 ( $p<0,01$ ) и 1,2 и 1,6 раза ( $p<0,01$ ) соответственно, генотип ММ у мужчин (в 1,9 раза,  $p<0,05$ ) и генотип МТ у женщин (1,2 раза,  $p<0,05$ ) оказались более распространенными.

Было определено, что у пациентов с генотипами МТ и ТТ КДР, КСО, КСР и КСО составили на 5,3 ( $p<0,05$ ) и 8,9% ( $p<0,001$ ), 8,0 и 17,5% ( $p<0,05$ ), 12,8 ( $p<0,05$ ) и 17,9% ( $p<0,01$ ) и 22,8 ( $p<0,05$ ) и 40,6% ( $p<0,01$ ) соответственно больше по сравнению с носителями генотипа ММ, а ФВЛЖ у этих группах оказалась низкой на 7,7% ( $p<0,05$ ) и 14,2% ( $p<0,001$ ), соответственно по сравнению с носителями ММ. Самый высокий показатель ИММЛЖ был зафиксирован у пациентов с генотипом ТТ и был на 10% ( $p<0,05$ ) и 13,5% соответственно выше, чем у пациентов с ММ и МТ генотипом. ЭГЛЖ у пациентов с генотипом ТТ оказался на 29,4% и 17% соответственно выше, чем у пациентов с ММ и МТ генотипами.

Таким образом, было выявлено, что аллель М и генотип ММ полиморфизма М235Т гена АГТ обладают защитным эффектом при легком ФК заболевания, аллель Т, генотипы МТ и ТТ этого полиморфизма сочетаются с более высоким ФК и тяжелым сердечным ремоделированием.

У пациентов, вовлеченных в наше исследование, была отмечена встречаемость генотипов АА, АС и СС полиморфизма А1166С гена АТ1Р1, в пропорции 80,0% против на 41,9%; 15,0% против на 40,0% и 5,0% против на 18,1%, соответственно по сравнению с контрольной группой (рисунок 3).



**Рисунок 3. Распространенность аллелей и генотипов полиморфизма А1166С гена АТ1Р1 у пациентов с ХСН и контрольной группе**

Генотип СС [ $\chi^2=5,4$ ; OR-4,2; С.І.-1,970–18,160;  $p=0,021$ ] и АС [ $\chi^2=10,2$ ; OR-3,8; С.І.-1,519–9,392;  $p=0,002$ ] данного полиморфизма у пациентов с ХСН

встречался в 3,6 и 2,7 раза выше, по сравнению с контрольной группой и вероятность развития заболевания с их участием в 4,2 ( $p=0,021$ ) и 3,8 ( $p=0,002$ ) раза оказалась достоверно выше. В то время как генотип AA [ $\chi^2=20,6$ ; OR-0,2; С.І.-0,079–0,410;  $p<0,001$ ] в контрольной группе встречался чаще в 1,9 раза, чем у пациентов с ХСН и имеет достоверный протективный характер в развитии заболевания.

Было доказано, что генотип СС и аллель С чаще встречаются у пациентов ХСН с низкой и промежуточной ФВЛЖ, чем при сохраненном фенотипе заболевания, и это свидетельствует, что у пациентов несущих этих генотипы и аллели часто развивается эксцентрическое ремоделирование миокарда за счет раннего развития и тяжелого течения заболевания, апоптоза кардиомиоцитов и их некроза ( $p<0,05$ ).

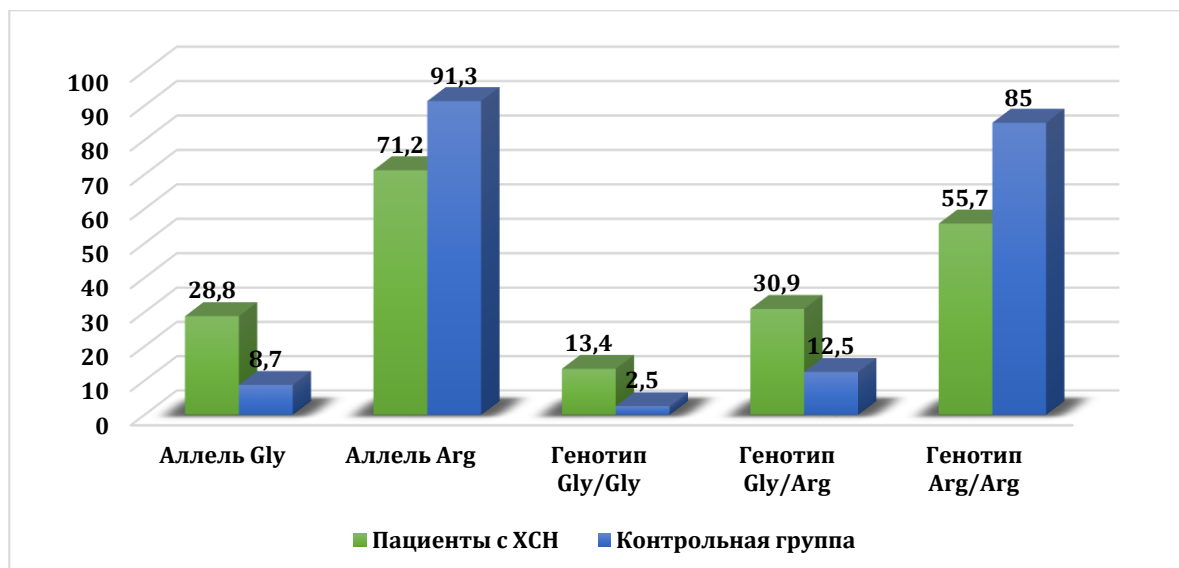
В гомозиготном состоянии аллели А, заболевание чаще наблюдалось у пациентов с легким ФК во всех трех группах, а аллель С при гомо- и гетерозиготном состоянии, чаще встречался в тяжелом ФК заболевания. Было отмечено, что аллель А больше встречается (3,5% по сравнению с женщинами) у мужчин, а аллель С больше с аналогичным количеством у женщин ( $p<0,01$ ). Как выяснилось, генотип АС распространен у представителей женского пола на 3,8% больше, чем у мужчин.

Было выявлено, что у пациентов, несущих генотип АС и СС, ФВЛЖ ниже на 3,2 ( $p<0,05$ ) и 4,4% ( $p<0,01$ ) соответственно, чем у носителей генотипа АА; ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, ИОТСЛЖ у пациентов, с генотипом СС выше на 9,0 ( $p<0,001$ ), 6,3 и 2,4% соответственно, чем у пациентов с генотипом АА и проявились более тяжелым патологическим ремоделированием ЛЖ. У пациентов, несущих генотипы АС и СС ЭГЛЖ наблюдалась на 10,8% больше по сравнению с носителями генотипа АА. У носителей генотипов АА концентрическая гипертрофия наблюдалась на 13,2 и 10,8% соответственно больше, чем у пациентов с генотипами АС и СС, а концентрическое ремоделирование ЛЖ встречалось только 2,4% у пациентов носителей генотипа АС.

Таким образом, было доказано, что аллель А полиморфизма А1166С гена АТІR1 имеет протективный характер в развитии и течении ХСН только в гомозиготном состоянии, аллель С вызывает возникновение и неблагоприятное течение заболевания в гомо- и гетерозиготном состоянии, более глубокие патологические отклонения в показателях ремоделирования сердца у пациентов с ХСН, несущих генотипы АС и СС по сравнению с носителями генотипа АА.

У пациентов с ХСН генотипы Gly/Gly, Gly/Arg и Arg/Arg полиморфизма Gly389Arg гена АDRB1 по сравнению с контрольной группой наблюдались в соотношении 13,4 против на 2,5; 30,9 против на 12,5 и 55,7 против на 85,0%, соответственно (рисунок 4).





**Рисунок 4. Степень встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 у пациентов с ХСН и в контрольной группе**

Было выявлено, что у пациентов ХСН генотип Gly/Gly [ $\chi^2=5,1$ ; OR-6,0; C.I.-2,792-45,432;  $p=0,024$ ], Gly/Arg [ $\chi^2=6,5$ ; OR-3,1; C.I.-1,176-8,375;  $p=0,011$ ] и аллель Gly [ $\chi^2=17,0$ ; OR-4,2; C.I.-1,889-9,428;  $p<0,001$ ] встречаются чаще в 5,4, 2,5 и 3,3 раза соответственно, чем показатели в контрольной группе, у носителей генотипа Gly/Gly в 6 раза ( $p=0,024$ ), генотипа Gly/Arg 3,1 раза ( $p=0,011$ ) было отмечена достоверно выше вероятность развития заболевания. Было доказано, что в контрольной группе генотип Arg/Arg [ $\chi^2=13,5$ ; OR-0,2; C.I.-0,089-0,551;  $p<0,001$ ] и аллель Arg [ $\chi^2=14,2$ ; OR-0,2; C.I.-0,106-0,529;  $p<0,001$ ] встречаются в 1,5 и 1,3 раза чаще, чем у пациентов с ХСН, и обладают достоверно протективным эффектом при возникновении заболевания.

Аллель Gly был на 1,9 и 3,1% ( $p<0,05$ ), соответственно выше в 1-й группе, чем в 2-х и 3-х группах. Наиболее распространенным случаем генотипа Gly/Gly является промежуточный гемодинамический фенотип, в котором встречаемость этого генотипа составляет 0,7 и 1,7%, что больше по сравнению с пониженной и сохраненной ФВ, генотип Arg/Arg наиболее распространен у пациентов 3-й группы [5,4 ( $p<0,05$ ) и 2,6% ( $p<0,05$ ), соответственно] по сравнению с 1-й и 2-й группами. Результаты, полученные на этом этапе, показали, что генотип Gly/Gly, Gly/Arg и аллель Gly чаще встречались у пациентов ХСН с пониженной и промежуточной ФВЛЖ по сравнению с сохраненным фенотипом заболевания, что связано с развитием и тяжелым течением болезни, эксцентрическим ремоделированием миокарда. Частая встречаемость генотипа Arg/Arg и аллели Arg в контрольной группе и сохраненном гемодинамическом фенотипе ФВЛЖ по сравнению с пониженным и промежуточным фенотипом означает, что они являются протективно эффективными в отношении ФВЛЖ и эксцентрического ремоделирования миокарда. Было отмечено, что у женщин аллель Arg и генотип Arg/Arg встречается на 9,4 и 11,7% соответственно больше, чем у мужчин, также у мужчин аллель Gly, генотипы Gly/Gly и Gly/Arg встречаются на 7,0 и 4,7% соответственно больше, чем у представителей прекрасного пола.

Определено, что у мужчин аллель Gly ( $p < 0,001$ ) и генотип Gly/Gly ( $p < 0,01$ ), а у женщин только аллель Gly ( $p = 0,003$ ) и генотип Gly/Arg и у женщин ( $p = 0,038$ ) и у мужчин ( $p = 0,009$ ) были достоверно связаны с развитием и отрицательным течением заболевания. Защитный эффект аллели Arg и генотипа Arg/Arg не дифференцировался по полу.

Было подтверждено, что аллель Arg и генотип Arg/Arg имеют защитный эффект у мужчин и женщин, аллель Gly и генотип Gly/Arg у представителей обоих полов, в то время как генотип Gly/Gly только у мужчин отрицательно влияет на прогрессирование ХСН и течение болезни. Было отмечено, что у пациентов с ХСН, несущих генотипы Gly/Gly и Gly/Arg, показатели КДР и КДО, КСР и КСО выше, чем у пациентов, несущих генотип Arg/Arg, также ФВЛЖ у пациентов с генотипом Arg/Arg выше на 4,4 ( $p < 0,05$ ) и 5,6%, соответственно по сравнению у носителями генотипов Gly/Gly и Gly/Arg. Было отмечено, что ИММЛЖ у носителей генотипов Gly/Gly и Gly/Arg увеличился на 3,7 и 2,5%, соответственно по сравнению с пациентами с генотипом Arg/Arg, ЭГ ЛЖ у пациентов с ХСН несущих генотип Gly/Gly встречается на 5,8 и 19% соответственно больше, по сравнению с носителями генотипов Gly/Arg и Arg/Arg. В то время как, концентрическая гипертрофия у носителей генотипа Arg/Arg встречается на 17,3 и 13%, соответственно чаще, чем у пациентов с генотипами Gly/Gly и Gly/Arg.

Таким образом, было доказано, что у пациентов с ХСН аллель Arg полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 имеет защитный эффект только в гомозиготном состоянии, аллель Gly в гомо- и гетерозиготном состоянии сочетается с риском развития болезни, в то время как у пациентов с ХСН, несущих генотипы Gly/Gly и Gly/Arg по сравнению с носителями генотипа Arg/Arg имеются более глубокие патологические отклонения в показателях ремоделирования сердца и неблагоприятном течении заболевания.

В четвертой главе диссертации под названием **«Клинико-диагностическое значение полиморфизмов генов-кандидатов в течении хронической сердечной недостаточности»** описывается течение заболевания и развитие побочных эффектов, а также роль полиморфизмов генов-кандидатов в лечении.

В группе, где ХСН протекает положительно, аллель I и генотип II полиморфизма I/D гена ААФ (соответственно в 1,9 и 2,7 раза,  $p < 0,001$ ), аллель M и генотип MM полиморфизма M235T гена AGT (в 1,4 и 2,4 раза,  $p < 0,001$ ), аллель A и генотип AA полиморфизма A1166C гена AT2R1 (1,3 и 1,6 раза,  $p < 0,001$ ), аллель Arg и генотип Arg/Arg полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 (в 1,3 и 1,5 раза,  $p < 0,001$ ) достоверно выше встречаются по сравнению с группой заболеваний, которые протекают неблагоприятно, и это еще раз доказывает, что эти аллели и генотипы обладают защитным действием, препятствуя быстрому прогрессированию заболевания и возникновению неблагоприятных осложнений. Напротив, было выявлено, что относительно группы II в группе H аллель D и генотип DD этих полиморфизмов (соответственно 1,3 и 1,5 раза,  $p = 0,002$ ), аллель T и генотип TT (соответственно 1,2 ( $p < 0,001$ ) и 1,6 ( $p = 0,042$ ) раза), аллель C, генотипы AC и

СС (соответственно 1,4 ( $p<0,001$ ), 1,8 ( $p<0,02$ ) и 1,1 ( $p<0,001$ ) раза), аллель Gly и генотипы Gly/Gly и Gly/Arg (соответственно 1,7; 2,3 и 1,3 раза,  $p<0,05$ ) встречаются чаще, и это доказывает, что эти генетические детерминанты указывают на риск раннего прогрессирования заболевания, неблагоприятных проявлений и развития различных фатальных и не фатальных осложнений.

При исследовании эффективности лекарственных средств в лечении ХСН, было отмечено положительное влияние стандартных лекарственных средств назначаемых при лечении пациентов, несущих генотип ID и DD полиморфизма I/D гена ACE по сравнению с носителями генотипа II, несущих генотип MM и MT полиморфизма AGT гена M235T по сравнению с носителями генотипа TT, несущих генотип AA полиморфизма A1166C гена ATR1 по сравнению с носителями AC и CC, несущих только генотип Arg/Arg полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1.

В пятой главе под названием **«Оценка результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»** мы оценили влияние Г-3, представляющего нарушение коллагенового обмена, а также прогрессирование фиброзных процессов в организме и альдостерона на течение ХСН. У всех пациентов вовлеченных в исследование было обнаружено увеличение уровня Г-3 в сыворотке крови выше референсных значений и его ассоциация с увеличением ФК ХСН, в частности, количество Г-3 у пациентов ХСН с пониженной ФВЛЖ было в 1,7 - 2,5 раза выше, ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ в 1,8-2,8 и 2,1-3,1 раза выше, соответственно, чем в контрольной группе. Это связано с системной хронической гипоксией, вялотекущим воспалением, эндотелиальной дисфункцией в организме у пациентов 1-й группы, у пациентов 2-й и 3-й группы с проявлением активности фиброзных процессов. Установлено, что во всех трех группах уровень альдостерона в сыворотке крови было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, так, у пациентов ХСН с пониженной ФВЛЖ во II - III ФК 4,1 - 5,9 раза, во 2 - и 3-й группе со II - III ФК в 5,6 - 6,8 и 6,1 - 6,9 раза, соответственно выше референсного значения. Наличие умеренной или сильной положительной корреляционной связи между Г-3 и другими нейрогуморальными факторами, а также сильно ассоциированная тесная связь с увеличением ФК ХСН, свидетельствуют о взаимодействии этих биологически активных веществ в патогенезе заболевания.

Действительно, выявлены более высокие значения уровня Г-3, а также его положительные корреляционные связи с другими нейрогуморальными, фиброзными маркерами и показателями ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН, особенно с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ. Их сочетание с коморбидными заболеваниями: сахарным диабетом II типа, анемией, ожирением определяет большую диагностическую ценность этого биологического маркера именно у этой группы пациентов. Мониторинг концентрации Г-3 в сыворотке крови может помочь при стратификации риска развития неблагоприятных осложнений заболевания, а также в оценке

эффективности проводимой терапии и необходимости подбора дозы лекарственных средств.

На следующем этапе мы изучили взаимное влияние азилсартана медоксомила и эплеренона на клинические и гемодинамические параметры пациентов с различными гемодинамическими фенотипами ХСН, на уровне Г-3 и альдостерона в сыворотке крови. У пациентов, находящихся под наблюдением на фоне 6 месячного лечения, отмечено достоверное снижение содержания Г-3 и альдостерона в сыворотке крови соответственно на: 9,1 и 14,2% в 1-й группе, 12,4 и 18,6% во 2-й группе, 16,1 и 22,5% в 3-й группе, что привело к регрессии показателей ремоделирования ЛЖ. В частности, у пациентов 1-й группы КДО ЛЖ снизилось на 7,4%, КСО – на 13,5%, а ФВЛЖ увеличилась на 8,5%. Во 2-й группе КДО ЛЖ снизилось на 10%, КСО – на 16,6%, а ФВЛЖ увеличилась на 7,6%. Тот факт, что количество маркеров фиброза у пациентов 3 группы выше, чем в других наблюдаемых группах, при исходно нормальном систолическом и диастолическом объеме ЛЖ, означает, наличие явно развитого фиброзного процесса в миокарде. Снижение фиброзных маркеров сыворотки крови на фоне лечения, уменьшило КСО на 5,3%, увеличило КДО на 1,5% и ФВЛЖ на 4,1% у этих пациентов, что свидетельствует о улучшении релаксации и полном сокращении ЛЖ за счет уменьшения активности фиброзных процессов у данной группы пациентов.

На фоне 6 месячного лечения уровни ОТСЛЖ, ТЗСЛЖ и ТМЖП в 1-й группе статистически значимо не изменились, однако у пациентов 2-й и 3-й групп наблюдалось достоверное снижение фиброзных маркеров сыворотки крови и это привело к уменьшению показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ (на 4,6 и 2,0 и 6,5 и 3,8%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что увеличение массы и утолщение стенок миокарда обусловлены не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и увеличением содержания коллагеновой ткани в миокарде у пациентов ХСН, снижение этих показателей на фоне 6 месячного лечения у больных с промежуточной и сохраненной ФВ, указывает на снижение интенсивности дисбаланса обмена коллагена в экстрацеллюлярном матриксе.

У пациентов с пониженной ФВ ремоделирование ЛЖ носило эксцентрический характер, а показатели ТМПК имели рестриктивный тип, это связано с декомпенсацией заболевания, перенесенным ИМ, аневризмой сердца, различными нарушениями ритма и коморбидными заболеваниями. У этих пациентов на фоне лечения увеличилась только ранняя наполняемость ЛЖ в период диастолы на 3,8%, в то время как другие показатели ТМПК не изменились до статистически значимого уровня. У пациентов с промежуточной и сохраненной ФВ были отмечены достоверные положительные изменения только при I типе ДД ЛЖ. Этот результат мы связали с улучшением расслабления, раннего и позднего наполнения ЛЖ во время диастолы за счет подавления активности фиброзных процессов в миокарде. У пациентов с псевдонормальным типом ДД ЛЖ наблюдалось только увеличение E на 2,4% во 2-й группе, другие показатели статистически значимых сдвигов не показали.

На фоне лечения отмечалось снижение уровней Г-3, которое сопровождалось регрессией показателей ремоделирования ЛЖ и ТМПК, улучшением клинического состояния и качества жизни пациентов, а также увеличением физической нагрузки, что, свидетельствует о снижении интенсивности образования избыточного коллагена в миокарде, и этот факт определяет целесообразность совместного применения азилсартана медоксомила и эплеренона в лечении больных с ХСН. Опираясь на результаты наблюдений, где показано более отчетливое развитие фиброзных процессов у пациентов ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ, можно утверждать, что совместное использование вышеуказанных препаратов для лечения этих групп пациентов дает положительный гемодинамический, нейрогуморальный и кардиопротективный эффект.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования докторской диссертации на тему «Оценка некоторых патогенетических механизмов развития различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и оптимизация её лечения» были сделаны следующие выводы:

1. Впервые в республике на основе молекулярно - генетического анализа выявлены генетические маркеры и их группы риска, взаимосвязанные с возникновением, течением заболевания, а также патологическим ремоделированием сердца и нарушением показателей центральной гемодинамики при различных гемодинамических фенотипах ХСН у пациентов узбекской национальности.

2. Доказано, что генотип DD и аллель D, генотипы TT, MT и аллель T, генотипы CC, AC и аллель C, генотипы Gly/Gly, Gly/Arg и аллель Gly, соответственно полиморфизма I/D гена ACE, полиморфизма AGT гена M235T, полиморфизма A1166C гена AT1R1, полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 у пациентов с ХСН, ассоциируются с риском развития различных гемодинамических фенотипов ХСН, неблагоприятных осложнений и развития тяжелого ФК заболевания. Генотипы DD ( $p=0,006$ ) и Gly/Gly ( $p=0,024$ ) достоверно ассоциированы с риском развития острого инфаркта миокарда у больных с ХСН.

3. Отмечено, что аллель I полиморфизма I/D гена ACE, аллель M полиморфизма M235T гена AGT, аллель A полиморфизма A1166C гена AT1R1, аллель Arg полиморфизма Gly389Arg гена ADRB1 в гомозиготном состоянии у пациентов с ХСН узбекской национальности, являются протективным фактором в отношении риска развития и течения заболевания и они чаще встречаются при легком ФК ХСН.

4. Впервые было доказано, что гендерные различия распространенности полиморфизма I/D гена ACE, в частности у мужчин генотипа DD и аллели D встречаются на 9,8 и 15,3%, соответственно больше, чем у женщин, а у женщин генотипа II и аллели I на 4,2 и 9,8%, соответственно больше, чем у мужчин у пациентов с ХСН.

5. Установлено, что аллель D полиморфизма I/D встречается соответственно больше на 2,6 и 6,2%, генотип CC полиморфизма A1166C – соответственно больше на 11,6 и 12,1%, а также аллель Gly полиморфизма Gly389Arg соответственно на 1,9 и 3,1% больше у больных ХСН с пониженной ФВ по сравнению с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ.

6. Эффективность стандартных препаратов оказалась выше, у носителей генотипов ID и DD полиморфизма I/D, генотипов MM и MT полиморфизма M235T, генотипа AA полиморфизма A1166C и генотипа Arg/Arg полиморфизма Gly389Arg при лечении пациентов с ХСН узбекской национальности, чем у носителей других генотипов вышеуказанных полиморфизмов.

7. Выявлено явное увеличение концентрации Г-3 в сыворотке крови у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ, где данный маркер представляет собой активность процесса миокардиального фиброза и ассоциируется с прогрессированием тяжести (или ФК ХСН) заболевания, а также доказана его важная роль в прогнозировании течения заболевания, риске развития неблагоприятных осложнений и оценке эффективности проводимого лечения.

8. На основе результатов иммуноферментного и молекулярно - генетического анализа разработан диагностический алгоритм раннего выявления различных гемодинамических фенотипов ХСН.

9. Совместное применение азилсартана медоксомила и эплеренона при лечении пациентов ХСН II-III ФК с пониженной, промежуточной и сохраненной ФВЛЖ снизило уровни альдостерона и Г-3, представляющих активность фиброзного процесса, на 7,5 и 14,2; 14,0 и 18,6 и также 16,1 и 22,5%, соответственно; отмечен достоверный регресс ремоделирования сердца за счет снижения образования избыточного коллагена на фоне лечения, расслабления ЛЖ во время диастолы при промежуточных и сохраненных гемодинамических фенотипах заболевания, а также положительной динамики показателей ТМПК у пациентов ХСН.

10. Совместное назначение азилсартана медоксомила 40 - 80 мг и эплеренона 25 - 50 мг в сутки на фоне стандартного лечения пациентов ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ обеспечивает достоверное снижение активности фиброзных процессов и приводит к улучшению клинического состояния, качества жизни пациентов ХСН и повышению толерантности к физическим нагрузкам.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**QURBONOV ABDUKODIR KENJAEVICH**

**ASSESSMENT OF SOME MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF  
VARIOUS HEMODYNAMIC PHENOTYPES OF CHRONIC HEART  
FAILURE AND OPTIMIZATION OF ITS TREATMENT**

**14.00.06 – Cardiology**

**ABSTRACT**

**Dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) on medical sciences**

**Tashkent-2020**

**The subject of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.2.DSc/Tib415.**

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the Information and Education Portal "ZiyoNet" [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Gadaev Abdigaffor Gadaevich</b> Doctor of medical sciences, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Abdullaev Temur Atanazarovich</b> Doctor of medical sciences, professor <b>Abdullaev Akbar Xotamovich</b> Doctor of medical sciences, professor <b>Mukhamedov Rustam Sultanovich</b> Doctor of biological sciences, professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Lomonosov Moscow State University</b>

The defence of the dissertation will be held at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 on Award of Scientific Degrees at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology in 2020 on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ (address: 100052, Mirzobek, Tashkent, Tashkent, 100052, Tashkent), Asia Street, 4 Tel./fax: (99871) 237-31-57, e-mail: [Info@cardiocenter.uz](mailto:Info@cardiocenter.uz)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre of Cardiology (registered under the number № \_\_\_\_\_). Address: 100052, Tashkent city, Mirzo-Ulugbek district, Asia street, 4 Tel./fax: (99871) 237-31-57.

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 year  
(mailing report \_\_\_\_\_ on « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 year)

**R.D. Kurbanov**  
Chairmen of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Academician

**G.U. Mullabaeva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

**A.B. Shek**  
Chairmen of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor



## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The aim of the study** is the role of gene polymorphism in the emergence and development of hemodynamic phenotypes of chronic heart failure (CHF), early detection and prevention of complications and alternative treatment by assessing some clinical and pathogenetic mechanisms of the disease.

**The object of the study** was 210 patients treated in the cardiology and cardio resuscitation departments of the 3rd Clinic of the Tashkent Medical Academy from 2017 to 2019, and 40 healthy volunteers with chronic heart failure developed on the basis of ischemic heart disease and arterial hypertension.

**The scientific novelty of the research** is as follows.

for the first time, on the basis of molecular-genetic analysis, genetic markers and their risk groups were identified on the basis of molecular-genetic analysis in patients of chronic heart failure of Uzbek descent with the occurrence, course and pathological remodeling of the heart and violation of central hemodynamics;

the interrelationship of phenotypic and genotypic traits in the occurrence and progression of different hemodynamic phenotypes of chronic heart failure has been proven;

for the first time, the characteristics of the interaction and interaction of ACE, AGT, ATIIR1 and ADRB1 genes in the assessment of the course of the disease, the development of adverse complications and the effectiveness of the treatment process in patients with chronic heart failure of Uzbek origin were revealed;

Significant increase in galectin - 3 (G-3), which represents myocardial fibrosis processes in patients with chronic heart failure, was detected in intermediate and preserved hemodynamic phenotypes and its correlation with the severity of the disease, the development of complications and the importance of predicting the effectiveness of treatment;

concomitant use of azylsartan medoxomil and eplerenone in the treatment of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure has been shown to provide a reliable regression of cardiac remodeling rates due to decreased activity of fibrosis processes, improved clinical condition and quality of life of patients and increased resistance to physical activity;

based on the findings of immunoenzyme and molecular-genetic analysis, a diagnostic algorithm for early diagnosis of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure was developed.

**Implementation of research results.** Occurrence of genotypes and alleles of gene polymorphisms in different hemodynamic phenotypes and a dangerous combination of G-3 quantitative indicators Based on the findings:

The monograph on "Chronic heart failure and myocardial fibrosis" was approved. (conclusion of the Ministry of Health dated October 29, 2020, No. 8n-z/130). This monograph describes the role of fibrosis in various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure, its early diagnosis and alternative treatment methods. The practical application of the methods and recommendations in the monograph provides an opportunity to alternate the prevention and treatment of adverse complications of CHF;

The guideline "The role of fibrosis processes in the course of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure and the effectiveness of its treatment" was approved (conclusion of the Ministry of Health dated October 29, 2020, No. 8n-z/130). This guideline allows the differential diagnosis of disease phenotypes, their course and monitoring of the treatment process, as the quantitative indicators of G-3 in different hemodynamic phenotypes of chronic heart failure vary depending on the severity of the disease, its detection in patients with chronic heart failure.

Depending on the occurrence of genotypes and alleles of gene polymorphisms in hemodynamic phenotypes of chronic heart failure and the use of ACEI, ARA,  $\beta$ -blockers and AMKR, depending on the quantitative indicators of G-3, the scientific results obtained including the Department of Cardiology and Cardiac Resuscitation of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy (TMA), implemented in health care practice at the 2nd Republican Clinical Hospital (conclusion of the Ministry of Health dated October 29, 2020, No. 8n-z/130). In this regard, the obtained results are used in conducting seminars for masters, clinical residents and students at the Department of Internal Medicine No. 3 of TMA.

**The structure and scope of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 253 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I Бўлим (I часть; I part)**

1. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида нейрогуморал омиллар генлари полиморфизмининг тўтган ўрни // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2019, №1. - С.15 - 20. (14.00.00; №13)

2. Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш, оқибатларини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда биологик маркерларнинг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019, №1. - С.26 - 31. (14.00.00; №13)

3. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин – альдостерон тизими генлар полиморфизмининг аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019, №1. - С. 43 - 47. (14.00.00; №8)

4. Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида иммун яллиғланиш жараёни ҳамда ичак микробиоценозининг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019, №2. - С.13 – 17. (14.00.00; №13)

5. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбанов А.К., Тошева Х.Б., Эркинова Н.А. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019, №2. - С.18 – 21. (14.00.00; №13)

6. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигида камқонликни учраши ва уни касаллик кечишига салбий таъсири // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019. - №2. - С. 74 – 77. (14.00.00; №8)

7. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. The role of gene polymorphism of neurohumoral factors in the development of chronic heart failure // Central Asia Journal of Medicine. – 2019, Vol. 2019., Iss. 1, Article 2., P. 12 – 21. ISSN: 2181-1326 (Uzbekistan Research Online).

8. Gadaev A.G., Turakulov R.I., Kurbonov A.K., Rahimova M.E. Role of Nercidin and Pro - Inflammatory Cytokines in Chronic Heart Failure in Combination with Anemia // Central Asian Journal of Medicine. - 2019, Vol. 2019: Iss. 3, Article 11., P. 81 - 92. ISSN: 2181-1326 (Uzbekistan Research Online).

9. Kurbonov A.K. The value of biological markers in the diagnosis, prediction and evaluation of the effectiveness of treatment of chronic heart failure // Central Asian Journal of Medicine. – 2019, Vol. 2019: Iss.1 Article 9., P. 65 - 73. ISSN: 2181-1326 (Uzbekistan Research Online).

10. Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида жигар функционал ҳолати

аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019. - №5. - С. 46 – 50. (14.00.00; №8)

11. Гадаев А.Г., Ибрагимов У.Д., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилигида ташқи нафас фаолияти ва қоннинг газ таркиби ўзгаришини баҳолашнинг аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2020, №1. - С. 62 - 65. (14.00.00; №8)

12. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Нуриллаева Н.М., Эрназаров М.М., Насретденова. Д.О. Роль галектина - 3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами // Российский кардиологический журнал. - 2020, №25 (7). - С. 95 - 103. ISSN 1560 – 4071 (14.00.00; №125, Scopus 0,5, impact factor (2019):1,082).

13. Qurbonov A.K., Gadaev A.G., Nurillayeva N.M., Turakulov R.I., Evolution of effects of azilsartan medoxomil and eplerenone on clinical – hemodynamic and some neurohumoral factors in treatment of different hemodynamic phenotypes of chronic heart failure // European journal of pharmaceutical and medical research. - 2020. - Vol. 7 (8)., P.102 - 110. ISSN 2394 – 3211 (Copernicus, impact factor: 6.222).

## **II Бўлим (II часть; II part)**

14. Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ва миокардиал фиброз. – Монография. – Тошкент. – 2020. – 145б.

15. Курбанов А. К., Гадаев А. Г. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотиплари кечишида фиброз жараёнларининг ўрни ва уни даволаш самарадорлигини баҳолаш: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2020. – 25 бет.

16. Курбанов А.К., Туракулов Р.И. Замонавий буйрак биомаркер - ларининг сурункали юрак етишмовчилигини эрта аниқлашдаги аҳамияти // Нефрологиянинг долзарб муаммолари халқаро илмий – амалий конференцияси тезислар тўплами, 2019 йил 14 март, Тошкент шаҳри, 64 - 65 бетлар.

17. Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ва сурункали буйрак касаллиги мавжуд беморларда камқонликни кечиши мониторингида яллиғланиш олди цитокинларининг аҳамияти // Нефрология - нинг долзарб муаммолари халқаро илмий - амалий конференцияси тезислар тўплами, 2019 йил 14 март, Тошкент шаҳри, 97 - 98 бетлар.

18. Туракулов Р.И., Курбонов А.К., Рахимова М.Э. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда эритропоэтин билан яллиғланиш цитокинларининг ўзаро боғлиқлигини баҳолаш // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2020. - №2. – 115 бет.

19. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К., Рахимова М.Э. Диагностическая значимость гепсидина у больных с анемией, протекающей на фоне хронической сердечной недостаточности // Сборник научных трудов IX

международного форума кардиологов и терапевтов, 25 – 27 марта 2020 г. г. Москва, - С. 73 - 74.

20. Курбонов А. К. Роль галектина - 3 в ремоделировании сердца у больных с различными гемодинамическими фенотипами хронической сердечной недостаточности // Сборник научных трудов IX международного форума кардиологов и терапевтов, 25 - 27 марта 2020 г. г. Москва, - С. 136 - 137.

21. Курбонов А. К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Хроническая сердечная недостаточность: фиброз миокарда и пути её коррекции // Сборник научных трудов IX международного форума кардиологов и терапевтов, 25 - 27 марта 2020 г. г. Москва, - С. 137 - 138.

Автореферат “Ўзбекистон тиббиёт журнали” тахририятида  
тахрир қилинди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

---

Разрешено к печати: 05 ноября 2020 года  
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 0757-2020. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru