

**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**

**НУРИТДИНОВ НУРИДДИН АНВАРХОДЖАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА  
ЧАП ҚОРИНЧА ДИАСТОЛИК ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ  
КЛИНИК-НЕЙРОГУМОРАЛ ВА ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.06 – Кардиология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

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

**Нуриддинов Нуриддин Анварходжаевич**

Сурункали юрак етишмовчилигида чап қоринча диастолик  
дисфункциясининг клиник-нейрогуморал ва генетик аспектлари ..... 3

**Нуриддинов Нуриддин Анварходжаевич**

Клинико-нейрогуморальные и генетические аспекты  
диастолической дисфункции левого желудочка у больных  
хронической сердечной недостаточностью ..... 33

**Nuritdinov Nuriddin Anvarhodjaevich**

Clinical - neurohumoral and genetic aspects of left ventricular diastolic  
dysfunction in patients with chronic heart failure ..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published work ..... 63

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

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**НУРИТДИНОВ НУРИДДИН АНВАРХОДЖАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА  
ЧАП ҚОРИНЧА ДИАСТОЛИК ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ  
КЛИНИК-НЕЙРОГУМОРАЛ ВА ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.06 – Кардиология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.DSc/Tib416 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:**

**Камилова Умида Кабировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Васюк Юрий Адександрович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Абдуллаева Гузаль Джалолиддиновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Белоруссия кардиология илмий-амалий маркази**  
(Беларус Республикаси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Мирзо-Улугбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./факс: (99871) 2373157, 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-Улугбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./факс: (99871) 2373157.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2021 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 касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра « барча ўлим ҳолатларининг 31 % и юрак-қон томир тизими касалликлари оқибатида келиб чиқади...»<sup>1</sup>. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра, юрак-қон томир касаллигидан ўлим сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда кўпроқ учрайди. Дунё аҳолисининг 2-4% СЮЕ билан ҳасталанган бўлиб, ушбу ташхис аниқлангандан сўнгги 5 йил ичида юзага келадиган ўлим ҳолати аёлларда 45, эркекларда 60% гача етиб бормоқда. СЮЕ билан касалланган беморларда тўсатдан ўлим хавфи юрак етишмовчилиги бўлмаган беморларга нисбатан 5 баравар юқори<sup>2</sup>. Касалликнинг эрта даврларида, юрак-қон тизими асоратлари ҳали пайдо бўлмасдан юрак диастолик функцияси бузилиши ва нейрогуморал зарарланишни эрта аниқлаш, касалликни анъанавий функционал усуллар билан бирга генетик аломатларини аниқлаш имконини берадиган сезгир усулларни қўллаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда СЮЕнинг клиник-диагностик асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган ҳолда беморларда касаллик кечишининг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш, унинг турли шаклларида нейрогуморал маркерларини аниқлаш; беморларда молекуляр генетика усулларини қўллаган касалликни эрта аниқлаш ва прогнозлаш жараёнларини баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шулар билан бир қаторда сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик дисфункциясини объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатлари ва таққослама - ташхислаш белгиларини очиб бериш, касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлаш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан кўз касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни

<sup>1</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

<sup>2</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129-2200

профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда срурункали юрак етишмовчилигида юрак функцияси ўзгаришларини ташхислаш ва самарали даволаш тартибини такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсажга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти 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 шархи<sup>4</sup>.** Сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик дисфункцияси ўзгаришларининг клиник-диагностик асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Калифорния тиббиёт марказининг кардиология бўлими (АҚШ), Женева университетининг кардиология бўлими (Швейцария), Гейдельберг университетининг тиббиёт факультети (Германия), Манчестер Генетика тиббиёт маркази (Англия), Нью-Йорк давлат университетининг кардиология бўлими (АҚШ), Шарите кардиоваскуляр тадқиқотлар маркази (Германия), Токио университети илмий тадқиқотлар институти (Япония), Вильнюс университети тиббиёт факультетининг кардиологик касалликлари бўлими (Литва), Кардиология Миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Россия), А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт-стоматология университети (Россия), терапия ва профилактик тиббиёт Миллий тиббиёт тадқиқот маркази кардиология бўлими (Россия), В.А.Алмазов номидаги Миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Россия), Республика илмий-

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

<sup>4</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи:

[www.uni-heidelberg.de](http://www.uni-heidelberg.de), [www.univ-agadez.edu.ne](http://www.univ-agadez.edu.ne), [www.umb.edu.pl](http://www.umb.edu.pl), [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk), [www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.aub.edu.lb](http://www.aub.edu.lb), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.medscape.com/ophthalmology](http://www.medscape.com/ophthalmology), [visionscience.com](http://visionscience.com), [www.retina.org/retina](http://www.retina.org/retina), [elibrary.ru](http://elibrary.ru), [medlib.ws](http://medlib.ws), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.ophtal.org](http://www.ophtal.org), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.bjophthalmol.com](http://www.bjophthalmol.com), [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org), [www.aoj.org](http://www.aoj.org), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [pubmed.com](http://pubmed.com), [www.dissercat.com](http://www.dissercat.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com).

амалий «Кардиология» маркази (Белоруссия), Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий - амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик дисфункцияси ўзгаришларининг клиник-диагностик асослари ва уларни даволаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик функцияси ўзгаришларини ташхислашда ва эрта аниқлашда функционал тўқима доплерографияси усулининг аҳамияти исботланган (Center for Cardiovascular Research Charité, Германия), касаллик ривожланиши ва кечишининг оғирлашишида нейрогуморал тизимда ўзгаришлар юзага келиши исботланган (Institute of Medical Science Tokyo University, Япония), касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлашда молекуляр генетика усулининг аҳамияти асосланган (Manchester Centre for Genomic Medicine, Англия), касаллик прогнозини яхшилашда нейрогуморал омиллар таъсирини тўсиш натижасидаги даволаш тартибининг аҳамияти исботланган (Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий - амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда юрак диастолик дисфункцияси ўзгаришларининг клиник-ташҳисоти ва даволашни илмий асослаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: юрак диастолик дисфункцияси ривожланишининг патогенетик сабабларини аниқлаш; нейрогуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда касалликни эрта аниқлаш ва даволашни такомиллаштириш; патологик жараённи ривожланиш хавфини башоратлаш тизимини ишлаб чиқиш; юқори самарали даволаш усулини ишлаб чиқиш; сурункали юрак етишмовчилигида касалликни оғир кечиши ва асоратларини олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш.

### **Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.**

Дунёнинг қатор мамлакатларида амалга оширилган кўп сонли тадқиқотларда юрак-қон томир касалликларининг, шу жумладан сурункали юрак етишмовчилигининг патогенетик механизмлари асосланган (Špinar J, Celano С.М., 2018; Беленков Ю.Н., 2021), сурункали юрак етишмовчилигининг шаклланиши, клиник кечиши ва прогнозиди муҳим омил бўлган нейрогуморал омилларнинг аҳамияти кўрсатилган (Inamdar А.А., 2017; Гиляревский С.Р., 2021), симптоадrenal ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллиги юқори бўлиши ва бу касаллик кечиши зўрайиши ҳамда нохуш прогноз ривожланиши хавфини ошириши аниқланган (Suzuki S., 2020; Мареев Ю.Н., 2019). Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда ўтказилган когорт тадқиқотларда альдостерон ва мия натрийуретик пептиди миқдорининг ортиши ўлим хавфи ва нохуш прогноз кўпайиши ҳамда бу ген экспрессияси ва полиморфизми билан ассоцирланишини кўрсатган (Wang Y., 2019; Lam С.С., 2019; Козиолова Н.А., 2020). СЮЕни даволашнинг замонавий

тамойилларида касаллик асоратлари ва нохуш прогнози шаклланишига таъсир қилувчи омилларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашув зарурати асослаб берилган (Козиолова Н.А., 2020; Young К.А., 2021). Аммо сурункали юрак етишмовчилигида диастолик дисфункция турлари шаклланишида номзод генлар тарқалганлиги ва ўзгариши (Cannone V., 2021; Драпкина О.М., 2021), уларни касаллик клиник кечиши ва прогнозидаги баҳолаш мезонлари етарлича ўрганилмаган.

Ўзбекистонда СЮЕ ривожланишида ва патогенезида бир қатор нейрогуморал омилларни ташхислаш бўйича ва уларнинг генетик полиморфизмини ролини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: сурункали юрак етишмовчилигида нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019; Қурбонов А.К., 2020), касаллик ривожланишидаги номзод генлар полиморфизми ўзгаришларнинг ўзига хосликлари баҳоланган (Абдуллаева Ч.А., 2014; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2019), бироқ, сурункали юрак етишмовчилигида чап қоринча диастолик дисфункцияси ривожланиши хусусиятлари, нейрогуморал омиллар, альдостеронсинтаза ва мия натрийуретик пептидининг генетик хусусиятлари ўзгаришлари ташхисотини илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлашда нейрогуморал омилларни янги таможилларини асослаб бериш, диастолик функция ўзгаришини ташхислашда ва башоратлашда функционал визуализация ва генетик синама усуллариани такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация мавзусини диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида № ПЗ-20170928334 «Буйрақлар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилигини клиник-генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда даволаш ва профилактикасининг янги персоналлашган усуллариани ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** клиник-нейрогуморал ва генетик предикторларни ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилигини эрта ташхислаш ва ривожланишини прогнозлаш ҳамда даволаш услубларини такомиллаштириш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

сурункали юрак етишмовчилигида чап қоринча диастолик функцияси турларини касаллик кечиши, нейрогуморал омиллар-альдостерон и мия натрийуретик пептиди билан ўзаро боғлиқлини баҳолаш;



Ўзбек миллатига мансуб шахсларда альдостеронсинтаза гени -344С/Т СҮР11В2 (1799998) ва мия натрийуретик пептиди гени Т (-381) С NPPB (rs 198389) полиморфизми хусусиятларини аниқлаш;

Ўзбек миллатига мансуб сурункали юрак етишмовчилигида билан касалланган беморларда нейрогуморал тизим генлари: альдостеронсинтаза гени С (-344)Т СҮР11В2 (1799998) ва мия натрийуретик пептиди гени Т (-381) С NPPB (rs 198389) учраш хусусиятлари ва прогностик аҳамиятини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилигида билан касалланган беморларда нейрогуморал омиллар ва альдостеронсинтаза гени С(-344)Т СҮР11В2 (1799998) ва мия натрийуретик пептиди гени Т(-381)С NPPB (rs 198389) хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда касаллик кечиши ва нохуш прогнозининг предикторларини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилигида билан касалланган беморларда диастолик дисфункцияни ташхислаш алгоритмларини ва патогенетик йўналтирилган даволаш чораларини ишлаб чиқиш;

сурункали юрак етишмовчилигида билан касалланган беморларда клиник-нейрогуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда юрак диастолик дисфункцияси ривожланишини ва касаллик кечишини башоратлаш тизимини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017 - 2020 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида даволанган 215 нафар ЮИК негизида ривожланган СЮЕ I-III ФС билан касалланган беморлар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида сўровномалар, клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник, лаборатор-функционал, молекуляр-генетик ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат.

илк бор ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларда альдостеронсинтаза СҮР11В2 (rs1799998) и мия натрийуретик пептиди NPPB (rs 198389) генлари полиморфизмининг тарқалиш ва учраш хусусиятлари очиқ берилган;

сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда нейрогуморал омилларни юрак диастолик дисфункцияси турига боғлиқ ҳолда яққол ошиши ва уни касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳамоҳанглиги аниқланиб, касалликни кечиши ва нохуш прогнозни ҳамда даволаш самарадорлигини баҳолашдаги башоратлаш аҳамияти асосланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларда альдостеронсинтаза СҮР11В2 (rs1799998) и мия натрийуретик пептиди NPPB (rs 198389) генларининг беморларда касаллик ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган ҳамда улар билан касаллик клиник кечиши ҳамда юрак диастолик функцияси бузилишлари орасида ассоциация мавжудлиги исботланган;

сурункали юрак етишмовчилигида касаллик кечиши оғирлик даражаси, чап қоринча рестриктив диастолик дисфункцияси ва буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфини аниқловчи клиник-нейрогуморал, визуализацион ва генетик предикторлар аниқланган.

сурункали юрак етишмовчилигида юрак диастолик дисфункцияси ривожланиши ва касаллик клиник кечиши жараёнларини ташхислаш, даволаш алгоритмлари ва касалликни башоратловчи модель ишлаб чиқилган ҳамда патогенетик даволаш тартиби нейрогуморал ва генетик текширувлар асосида такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

СЮЕда чап қоринча диастолик дисфункциясининг клиник, гемодинамик, визуализацион ва иммунофермент солиштирма – ташхисий мезонлари ишлаб чиқилган;

СЮЕ билан касалланган беморларда чап қоринча диастолик дисфункциясининг турларини эрта баҳолаш усуллари ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган;

клиник-нейрогуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда СЮЕ зўрайиши ва нохуш кечишини ташхислаш алгоритми ва башоратлаш математик модели ишлаб чиқилган ва даволашга ёндашув такомиллаштирилган.

**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, сурункали юрак етишмовчилигида турли юрак диастолик дисфункцияси 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 СЮЕда чап қоринча диастолик функцияси бузилишининг клиник-функционал хусусиятларини ўрганиш, касаллик кечишининг клиничко - нейрогуморал ва генетик предикторлари эрта аниқлаш ва ташхислашнинг замонавий ютуқларига катта ҳисса қўшилганлиги, ҳамда даволаш тамойиллари такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти замонавий диагностик текширувларга асосланганлиги, диастолик дисфункция билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилигини клиник кечиш, визуализация, нейрогуморал, генетик мезонларга таяниб эрта ташхислаш алгоритмлари ишлаб чиқилганлиги, беморларни касаллик ривожланиши сабабидан келиб чиққан ҳолда касалликнинг даволаш самарадорлигини оширувчи ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиловчи даволаш алгоритмлари ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда юрак диастолик функцияси ўзгаришларининг клиник-диагностик асослари ва уларни даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда юрак ва буйрак функцияси ўзгаришларини ташхислаш бўйича тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали юрак етишмовчилигида буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 июндаги 8н-р/179-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйрак функцияси ўзгаришларини ташхислашни самарали амалга ошириш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда юрак диастолик функциясини эрта аниқлаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда юрак диастолик функциясини эрта ташхислаш усули» мавзусида услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 декабрдаги 8н-д/265-сон маълумотномаси). Мазкур дастур юрак диастолик дисфункциясини ўзгаришларини ташхислаш алгоритминини самарали амалга ошириш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда юрак диастолик функцияси ўзгаришларини клиник-диагностик асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий маркази, 1-сон Республика клиник шифохонаси, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Бухоро кардиологик диспансери, Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик шифохонаси, Юнусобод тумани марказий кўп тармоқли поликлиникаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 сентябрдаги 08-09/12062-сон маълумотномаси). Олинган натижалар сурункали юрак етишмовчилигини эрта ташхислаш, касаллик клиник кечишини прогностлаш, асоратларини олдини олишга имконини берган.

**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 47 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 8 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 185 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва талабга мослиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети билан тавсифланган, республика илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги патогенезининг замонавий аспекти»** деб номланган биринчи бобида юрак қон-томир тизими касалликларида ремоделланиш жараёнлари билан бмр қаторда юрак диастолик дисфункцияси ривожланиши, сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида нейрогуморал омилларнинг ўрни, уларнинг генетик детерминантлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-нейрогуморал ва генетик тадқиқотлар материал ва услублари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Ўзбек миллатига мансуб I – III ФС СЮЕ билан касалланган 35-60 ёшдаги 215 та юрак ишемик касаллиги бор беморлар тадқиқотга киритилди. Беморлар олти дақиқали юриш синамаси (ОЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди. СЮЕ I ФС беморлари 45 (21%)ни, II ФС беморлари - 88 (40,9%) ни ва III ФС беморлари 82 (38,1%) ни ташкил этди. Тадқиқотга оптимал медикаментоз терапияни мунтазам қабул қилмаган беморлар киргизилди. Тадқиқотга киритилган 171(79,5%) беморнинг анамнезида гипертензия касаллиги (ГК) бор эди. ГК давомийлиги –  $7,3 \pm 3,6$  йилни ташкил этди. 118 (54,9%) миокард инфаркти 3 йилдан аввал ( $4,2 \pm 1,2$  йил) ўтказган беморлар ҳам тадқиқотга киргизилди. Текширишга қандли диабет, сурункали обструктив ўпка касаллиги, мураккаб аритмияли, жигар ва буйрак касалликлари бор беморлар киритилмади.

Барча беморларга электрокардиограмма, клиник, функционал ва биокимёвий текширувлар комплекси ўтказилди. Беморларда олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), Мареев бўйича клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ)ни қўллаб клиник ҳолат баҳоланди. Юрак диастолик функциясини ва ремоделланиш жараёнини эхокардиография (ЭхоКГ) доплерография билан ўрганилди. Буйраклар функционал ҳолати формула орқали ҳисобланган СКФ-ЕРІ бўйича аниқланди. СЮЕ ли 152 та беморда нейрогуморал статусни плазмада альдостерон миқдорини «Eliza» фирмаси (Германия) ва МНУП миқдорини «Вектор Бест» фирмаси (Россия) реактивлари ёрдамида иммунофермент усулида ИФА Humareader HS (Human, Германия)

иммунофермент анализаторида аниқланди. Молекуляр – генетик текшириш орқали CYP11B2 (rs1799998) ва C(-381)T NPPB (rs198389) генларининг полиморфизми ПЗР усули билан Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий марказида ўрганилди. Охирги нукталар олти ойдан кейин баҳоланди. Асосий гуруҳ билан ёши, жинси бўйича фарқланмайдиган 31 соғлом киши назорат гуруҳини ташкил этди. Молекуляр -генетик тадқиқотлар ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан касалланган 134 беморда ва 102 соғлом шахсларда ўтказилди.

Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия қуйидагича эди: АПФ ингибиторларини 85,6% беморлар, АРАлар - 9%, БАБ - 100%, аспирин - 100%, нитратлар - 26,5%, статинлар - 92,1%, диуретиклар - 47,4%, спиронолактон - 30% беморлар ва эплеренон - 39,5% беморлар қабул қилган.

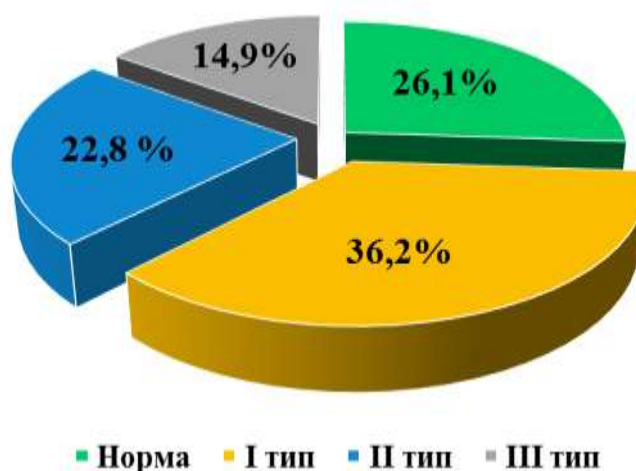
МКРА самарадорлигини қиёсий баҳолаш ва фармакогенетик хусусиятларини ўрганиш мақсадида беморлар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни спиронолактон қабул қилган II ФС (39) ва III ФС (32) ли 71 бемор ташкил этди; 2-гуруҳни эплеренон қабул қилган II ФС (43) ва III ФС (42) ли 85 бемор ташкил этди. Спиронолактон дозаси кунига 25-50 мггача титрланди (ўртача доза  $32,5 \pm 8,5$  мг), эплеренонга ҳам кунига 25-50 мггача берилди (ўртача доза  $29,5 \pm 10,5$  мг). Гуруҳлар ёши, жинси ва ёндош касалликлар бўйича рандомизация қилинган эди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш учун STATISTICA-13,3 дастури ёрдамида ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланган ҳолда, Microsoft Office Excel – 2020 дастурий тўплами ишлатилган. Биз ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметикаси (M), ўртача квадрат оғиш (SD), ўртача стандарт хато (m), нисбий қийматлар (частота,%), ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдентнинг (t) мезонидан фойданилди.

**Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда чап қоринча диастолик дисфункциясини касаллик кечиши ва нейрогуморал омиллар билан боғлиқ баҳолаш»** деб номланган учинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда юрак диастолик дисфункциясини касаллик кечиши ва нейрогуморал кўрсаткичлар билан боғлиқлиги таҳлили келтирилган.

СЮЕ билан касалланган беморларда диастолик функциянинг бошланғич кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики, диастолик функциянинг бузилиши дастлаб СЮЕ билан касалланган беморларнинг 73,9 % да (159 та бемор) аниқланган. Шу билан бирга, I тур (секинлашган релаксация) 36,3% да (78 та бемор), II тур (псевдонормал) 22,8% да (49 та), III тур (рестриктив) 14,9% (32 та) беморда қайд этилган (1-расм).

## ХСН



1-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ диастолик дисфункциясини тахлили (%)

Беморлар ФС га қараб ЧҚДД параметрларини ўрганиш шуни кўрсатдики, СЮЕ I ФС бўлган беморларда диастолик функциянинг бузилиши 26 та (57,8%) беморда аниқланган: I турдаги (секинлашган релаксация) – 16 та беморда (35,5 %) ва II турдаги - (псевдонормал) 10 та беморда (22,2 %). СЮЕ II ФС бўлган беморларнинг 66 тасида (75%) ЧҚДД бузилишлари кузатилган: I тур 36 та (40,9%) беморда, II тур 18 та (20,5%) беморда, III тур (рестриктив) 12 та (13,6%) беморда. СЮЕ III ФС бўлган беморларнинг 67 тасида (81,7%) ЧҚДД аниқланди: I тур 26 та (31,7%), беморда, II тур 21 та (25,6%) ва III тур 20 та (24,3%) беморда.

ЧҚ диастолик функциясининг бузилиши диастоланинг тезлик ва вақт параметрларини қамраб олади. СЮЕ билан касалланган беморларда, ЧҚни эрта тўлиш максимал тезлигининг ўзгариши (Е), ЧҚ нинг изоволюметрик бўшашиш вақтининг (IVRT) ишончли пасайиши ва ЧҚнинг эрта тўлиш даврида оқим тезлиги вақтининг секинлашиши (DT, мс) СЮЕ нинг зўрайиши ва касалликнинг ФС нинг ошиши билан боғлиқ.

СЮЕ да ФС га боғлиқ кўрсаткичлар тахлили шуни кўрсатдики, ЧҚ эрта тўлиш максимал тезлиги Е ни I-III ФС ларда  $47,9 \pm 6,69$ ,  $63,7 \pm 7,61$  ва  $72,9 \pm 94,6$  м/с тенг бўлди. ЧҚ нинг изоволюметрик бўшашиш вақти (IVRT) мос равишда  $111,3 \pm 11,6$ ;  $95,4 \pm 12,7$  ва  $82,8 \pm 15,4$  мс га тенг бўлиб, СЮЕ II-III ФС бўлган беморларда бу параметр СЮЕ I ИФС бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан 12,8% ( $p < 0,05$ ) ва 23,7% ( $p < 0,05$ ) га камайиши билан тавсифланди. I, II, III ФС бўлган беморларда ЧҚнинг эрта тўлиш даврида оқим тезлиги вақти (DT, мс) мос равишда  $220,8 \pm 13,4$ ;  $181,5 \pm 16,5$  ва  $155,3 \pm 21,4$  мс ни ташкил этди. СЮЕ II ва III ФС бўлган беморларда бу кўрсаткич СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан мос равишда 16,9% ( $p < 0,05$ ) ва 24,5% ( $p < 0,01$ ) га ишончли даражада пасайган.

СЮЕ I, II, III ФС бўлган текширилган беморларда касалликнинг клиник кечишини таҳлили шуни кўрсатдики, ОДЮС нинг бошланғич кўрсаткичлари мос равишда  $466,2 \pm 31,5$ ;  $338,4 \pm 24,9$  ва  $221,6 \pm 30,8$  метрни ташкил этди. СЮЕ II ва III ФС бўлган беморларда, жисмоний юкламаларга чидамликнинг пасайиши, ОДЮС масофасининг СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан мос равишда 25,1% ( $p < 0,05$ ) ва 50,7% ( $p < 0,01$ ) га камайиши билан тавсифланади. КХБШ натижалари бўйича СЮЕ билан касалланган беморларнинг клиник ҳолатининг бошланғич кўрсаткичларини ўрганиш СЮЕ I, II, III ФС бўлган беморларда кўрсаткичлар мос равишда  $3,52 \pm 0,71$ ;  $6,39 \pm 0,83$  ва  $10,69 \pm 0,94$  баллни ташкил қилди. ЧҚДД турларига қараб СЮЕ билан касалланган беморларда ОДЮС, КХБШ ва ХС кўрсаткичларининг таҳлили ЧҚДД турлари ўртасидаги бу кўрсаткичларда сезиларли фарқларни кўрсатди. I турдаги ЧҚДД бор беморларда ОДЮС ва КХБШ кўрсаткичлари  $441,2 \pm 35,6$  метр ва  $4,96 \pm 1,94$  баллни ташкил этди. II тур бузилиши бор беморларда бу кўрсаткичлар мос равишда  $371,7 \pm 34,5$  метр ва  $7,7 \pm 2,54$  балл ва III тур бузилиши бор беморларда  $220,4 \pm 37,9$  метр ва  $11,23 \pm 4,71$  балл бўлган.

Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган беморларнинг 73,9%да ЧҚ диастолик функциясининг бузилиши кузатилди, бу касалликнинг зўрайиши билан ДДнинг ёмонлашуви билан тавсифланади. Шу билан бирга, ЧҚ нинг диастолик функциясининг бузилиши, асосан, релаксация бузилиши билан кечиб, касалликнинг зўрайишида эса, ЧҚДДнинг рестриктив тури кузатилган.

СЮЕ I ФС бўлган беморларда назорат гуруҳига нисбатан Ал кўрсаткичи 1,3 марта ва МНУП 1,9 марта ( $p < 0,05$ ) юқори бўлган. СЮЕ II ФС бўлган беморларда Ал кўрсаткичи даражаси назорат гуруҳига нисбатан 1,6 ( $p < 0,05$ ) ва МНУП 2,9 марта ( $p < 0,001$ ) юқори эди. СЮЕ III ФС бўлган беморларда бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан 1,8 ва 4 марта ( $p < 0,001$ ) юқори эди. Шунга қўра, назорат гуруҳи билан таққослаганда МНУП I ФС да 2,2 марта, II ФС да 3 марта, III ФС да эса 4,2 марта юқори эди.

СЮЕ I – III ФС бўлган беморларда нейрогуморал тизимининг нейрогуморал омиллари кўрсаткичлари таҳлил қилиниши СЮЕ II ФС бўлган беморларда нейрогормонларнинг ўртача юқори даражалари, III ФС бўлган беморларда юқори даражаларининг устунлигини кўрсатди.

СЮЕ да ЧҚ диастолик функциясининг бузилишига қараб бузилишига қараб нейрогормонлар даражаси ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилдик: ЧҚДД I туридаги беморларда Ал ва МНУП миқдорининг ошиши кузатилиб, назорат гуруҳининг кўрсаткичига нисбатан мос равишда 1,2 ( $p < 0,01$ ) ва 2 ( $p < 0,01$ ) маротаба, II турдаги беморларда – 1,6 ( $p < 0,01$ ) ва 2,9 ( $p < 0,001$ ) ва III турдаги беморларда – 2 ( $p < 0,001$ ) ва 4,2 ( $p < 0,001$ ) маротаба юқорилиги билан ифодаланди.

СЮЕ билан касалланган беморларда Ал ва МНУП нейрогуморал омилларининг кўпайиши СЮЕ ФС ва ЧҚ диастолик дисфункциясининг тури билан боғлиқ эди: III ФС ва ЧҚДД нинг рестриктив тури бўлган беморларда Ал ва МНУП нейрогормонларининг юқори даражадаги ўсишининг устунлиги аниқланди. (1 -жадвал).

**СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚДД турига қараб қон зардобида  
нейрогормонларнинг миқдори (M±SD)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=31)	I тур (n=71)	II тур (n=49)	III тур (n=32)
Ал (пг/мл)	184,1±21,34	229,7±52,5*	301,4±46,9*	369,8±51,5**
МНУП (пг/мл)	218,1±5,41	451,4±44,9*	652,9±56,3**	923,5±83,3**

Изоҳ: назорат гуруҳи билан солиштириганда ишончли фарқ: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$

Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган беморларда касалликнинг зўрайиши билан Ал, МНУП нейрогуморал омилларининг сезиларли ўсиши кузатилади: СЮЕ II ФС бўлган беморларда нейрогормонларнинг ўртача юқори кўрсаткичлари устунлик қилди, СЮЕ нинг III ФС да эса Ал ва МНУП нейрогормонларининг юқори даражаси қайд этилди. ЧҚДД нейрогормонлар кўпайиши даражаси билан боғлиқ эди, бу ЧҚДД нинг рестриктив турига эга бўлган СЮЕ ли беморларда Ал ва МНУП нинг ишонарли даражада юқори кўрсаткичлари бўлиши билан ажралиб турарди.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда альдостеронсинтаза СYP11B2 (rs1799998) ва мия натрийуретик пептид NPPV (rs 198389) генлари полиморфизми хусусиятлари ва прогностик аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда альдостеронсинтаза СYP11B2 (rs1799998) ва натрийуретик пептид NPPV (rs 198389) гени полиморфизмининг тарқалиш хусусиятлари ва уларнинг прогностик роли таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг ушбу бобида СЮЕ (n=134) бўлган беморларда альдостеронсинтаза СYP11B2 генининг (rs 1799998) ва мия натрийуретик пептиднинг NPPV (rs 198389) полиморфизмининг аллель ва генотипик частоталарининг учраши хусусиятлари келтирилган. Бу генлар аллель ва генотипларини статистик таҳлилининг ўтказиш учун биз уларнинг тарқалиш хусусиятларини Харди-Вайнберга мувозанати (ХВМ)га мувофиқлигини баҳоладик.

СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳида СYP11B2 генининг rs 1799998 полиморфизмининг генотипларининг частотали тақсимланишининг таҳлил қилиш ХВМ учун мутаносибликни кўрсатди. Хусусан, С ва Т аллелларининг частоталари 0,47 ва 0,53, С / С, С/Т ва Т/Т генотипларининг кузатилаётган частоталари 0,25, 0,42 ва 0,33 га тўғри келди; ва уларнинг кутилаётган частоталари 0,22; 0,5 ва 0,28 ни ташкил қилиб, статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқ кузатилди ( $\chi^2=2.8$ ;  $p=0.1$ ) ва гетерозиготлилик индекси (D) -0,16 га тенг бўлди.



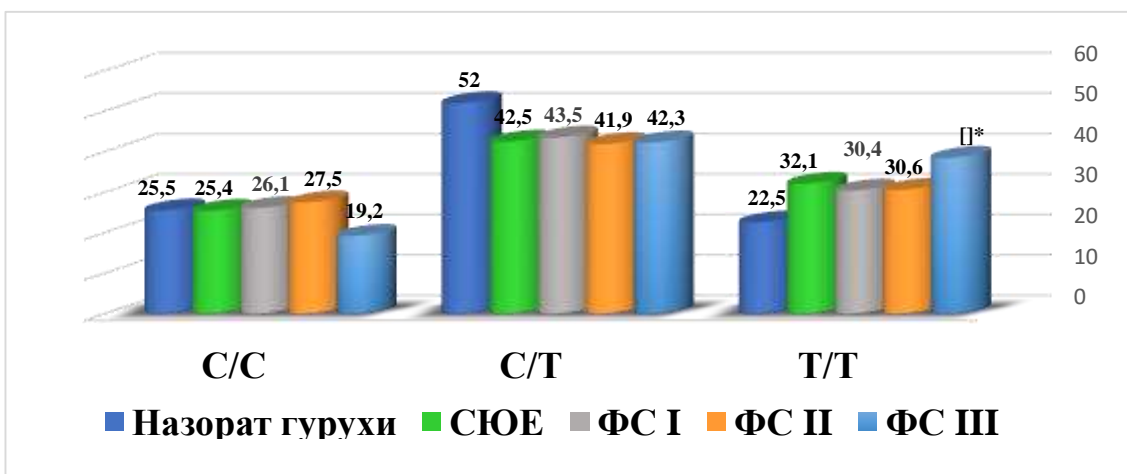
Назорат гуруҳида аллел частоталар (Т ва С) 0,51 ва 0,49 га тўғри келган, С / С, С/Т ва Т/Т генотипларининг кузатилаётган частоталари 0,25; 0,52 ва 0,23, кутилаётган частоталар эса 0,26; 0,5 ва 0,24ни ташкил қилди, шунингдек статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқ билан ( $\chi^2=0.16$ ;  $p=0.7$ ) кузатилди. Шу билан бирга, кутилаётган ва кузатилаётган гетерозиготлик (D) частоталар орасидаги фарқ +0,04 га тўғри келди.

Бундан ташқари, ўрганилган гуруҳларда ХВМ бўйича СҮР11В2 генининг rs 1799998 локусининг генотипларининг кузатилаётган ва кутилаётган частоталари ўртасидаги мутаносибликни ҳисобга олган ҳолда, биз бу генетик полиморфизмнинг аллеллар ва генотипларнинг пайдо бўлиш частоталарини ҳам назорат гуруҳининг кишиларида, ҳам СЮЕ билан касалланган беморлар орасида таҳлил қилдик. Назорат гуруҳида С ва Т аллелларининг частоталарини ташиш улуши 51,5% ва 48,5% ни ташкил этди. Шу билан бирга, С/С ва С/Т генотипларининг ташувчанлик 25,5% ва 52,0% ҳолларда аниқланган. Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, бу гуруҳда функционал жиҳатдан салбий Т/Т генотипини ташиш ҳолатлари ҳам қайд этилган ва у 22,5% ни ташкил қилди.

Шу билан бирга, СЮЕ (n = 134) бўлган беморларнинг асосий гуруҳидаги С ва Т аллелларининг частоталари бироз бошқача қийматга эга эди, яъни улар 46,6% ва 53,4% ҳолатларда қайд этилди. Бундан ташқари, С/С генотипининг частотасига нисбатан 25,4% га тўғри келадиган деярли бир хил нисбат аниқланди. Бироқ, С/Т (42,5%) ва Т/Т (32,1%,) генотипларини ташувчилар орасида назорат гуруҳи билан солиштирганда бироз каттароқ нисбатлар қайд этилган, бу СЮЕ ривожланишида СҮР11В2 ген (rs 1799998) полиморфизмининг функционал жиҳатдан салбий гетерозиготаларнинг (С/Т) ва мутант (Т/Т) генотиплари ролини кўрсатади.

Шундай қилиб, таҳлил натижаларга кўра, СЮЕ гуруҳларида ФС га боғлиқ ҳолда таққослаганда аллелларнинг (С ва Т) ва генотипларнинг (С / С, С/Т ва Т/Т) тарқалиш нисбатларидаги фарқлар аниқ намоён бўлади. Аниқроғи, назорат гуруҳи билан солиштирганда, С аллелининг учраши СЮЕ I, II ва III ФС бўлган беморлар гуруҳларида унинг частотасининг пасайиши билан тавсифланган тусга эга эди (НГ>ФС I<ФС II>ФС III), Т аллелига нисбатан, аксинча, унинг частотасининг ошиши кузатилди (НГ<ФС I >ФС II<ФС III). Шунга ўхшаш ҳолат С / С, С/Т ва Т/Т генотиплари учун ҳам кузатилган.

Шу билан бирга, аллеллар ва генотипларнинг частотали тақсимланишидаги фарқлар, назорат гуруҳи билан солиштирганда, С аллелининг (40,0% нисбатан 51,5%га) ва С/С генотипларининг (19,2% нисбатан 25,5%га) энг катта камайиши билан ажралиб турарди, шунингдек, С/Т (52,3% га нисбатан 42,3%), ва аксинча, нисбатан салбий аллель Т (59,6% га нисбатан 48,5%) ва Т/Т генотипи (38,5% га нисбатан 22,5%  $\chi^2=3.9$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.1; 95%CI: 0.85-4.36)) СЮЕ III ФС бўлган беморлар гуруҳида кузатилиб, оғир ФСнинг ривожланишида Т аллель ва Т/Т генотипининг ишончли бўлган ҳиссасини кўрсатиши мумкин (2 - расм).



Изоҳ: \* $p=0,02$  I тур ЧҚ ДД га нисбатан

**2-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда CYP11B2 генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши (%)**

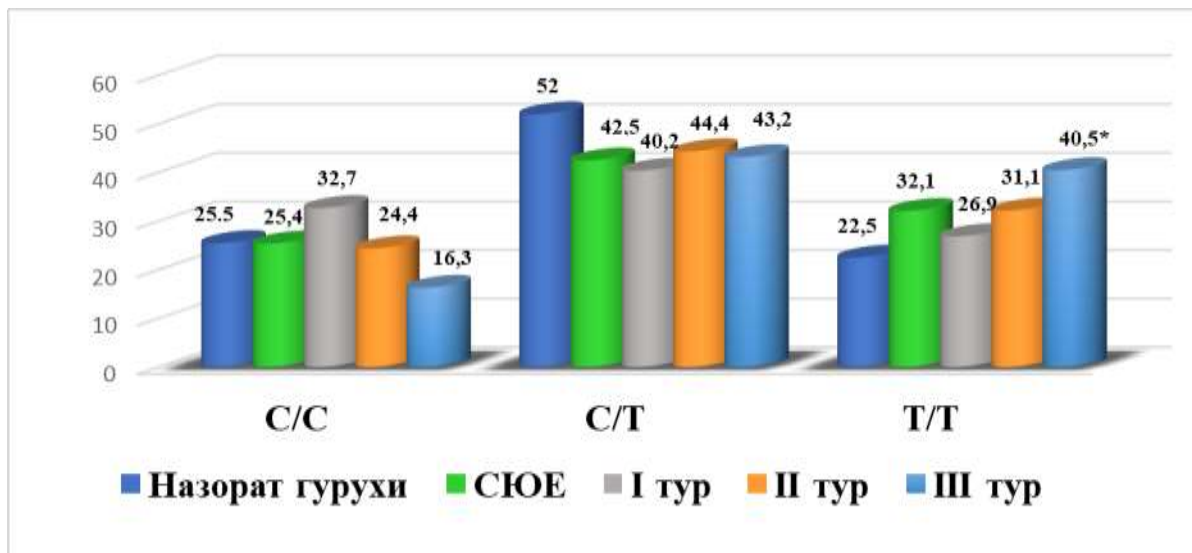
СЮЕ билан касалланган беморларда диастолик дисфункциянинг турли шаклларида CYP11B2 генининг rs 1799998 полиморфизмининг генотипларининг тарқалишини ўрганиш (релаксация бузилиши, псевдонормал ва рестриктив), СЮЕ да релаксация бузилиши бўлган беморларда қуйидаги генотип тарқалиш частоталарини аниқлаш имконини берди: C/C генотиби учун 32,7%, C/T генотиби учун 40,4% ва T/T генотиби учун 26,9% ҳолатларда қайд этилган. Диастолик дисфункциянинг псевдонормал турида СЮЕли беморларда бу генотипларни ташиш улуши мос равишда 24,4%, 44,4% ва 31,1% ҳолатларда ва рестриктив турида мос равишда - 16,2%, 43,2% ва 40,5% ҳолатларда аниқланди.

Ушбу маълумотларга мувофиқ, C/C генотиби частотасининг пасайиши ва аксинча, T/T генотипининг частотасининг қуйидаги қонуниятда ўсиши кузатилади: СЮЕ релаксация бузилиши > СЮЕ псевдонормал > СЮЕ рестриктив (C/C генотип) ва СЮЕнинг релаксация бузилиши < СЮЕ псевдонормал < СЮЕ рестриктив (T/T генотип). Шундай қилиб, СЮЕ нинг рестриктив тури бўлган беморлар орасида C/C генотипининг энг паст частотаси ва T/T генотипининг максимал учраши қайд этилган.

Релаксация бузилиши ва псевдонормал тур бўлган СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳлари ўртасида CYP11B2 генининг rs 1799998 полиморфизмининг генотип частоталари тақсимланишининг қиёсий таҳлили қуйидаги статистик жиҳатларни аниқлади: C/C генотиби (32,7% га нисбатан 24,4%;  $\chi^2=0.8$ ;  $p=0.4$ ; RR=1.1; 95% CI: 0.7-2.54; OR=1.5; 95% CI: 0.61-3.7); C/T генотиби учун (40,4% га нисбатан 44,4%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; RR=0.9; 95% CI: 0.57-1.45; OR=0.8; 95% CI: 0.38-1.9) ва T/T генотиби учун (26,9% га нисбатан 31,1%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.6$ ; RR=0.9; 95% CI: 0.46-1.6; OR=0.8; 95% CI: 0.33-1.96).

Релаксация бузилиши ва рестриктив СЮЕ бўлган беморларнинг кичик гуруҳлари ўртасида ўтказилган таҳлил натижалари C/C ва T/T генотипларининг частоталарида сезиларли фарқлар мавжудлигида ифодаланган хусусиятлар

билан фарқ қиларди. Шундай қилиб, релаксация бузилиши бўлган беморлар билан солиштирганда, ЧҚДДнинг рестриктив тури бўлган беморлар гуруҳида Т/Т генотипининг частотаси икки баробар ишончли ортди (40,5% га нисбатан 26,9%;  $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ; OR=2.6; 95% CI: 1.25-4.6), С/С генотипининг частота тақсимооти камайишга тенденцияга эга бўлди (16,2% нисбатан 32,7%;  $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.08$ ; RR=0.5; 95% CI: 0.22-1.13; OR=0.4; 95% CI: 0.14-1.13) ва С/Т генотипининг частотаси (43.2% га нисбатан 40.4%;  $\chi^2=0.07$ ;  $p=0.8$ ; RR=1.1; 95% CI: 0.65-1.76; OR=1.1; 95% CI: 0.48-2.6) ишончли ўзгармади (3-расм).



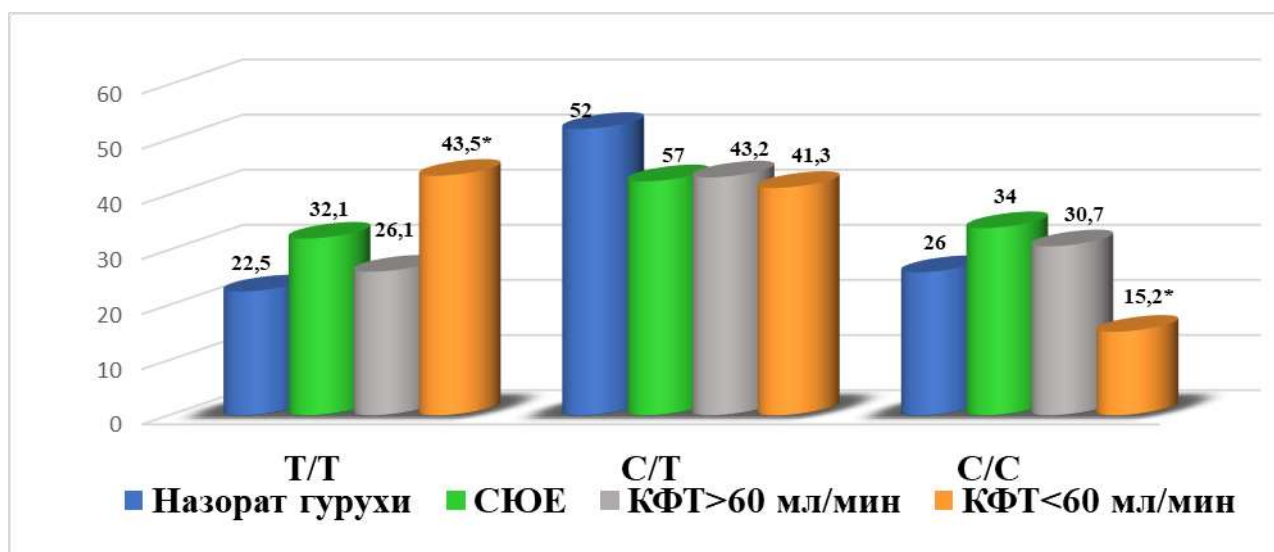
Изоҳ: \* $p=0,02$  ЧҚДД I турга нисбатан

**3-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг ЧҚ ДД билан боғлиқ тақсимланиши (%)**

СЮЕ да СYP11B2 генининг rs1799998 полиморфизмининг буйрак коптокчалар фильтрация тезлигига (КФТ) қараб генотиплари тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш учун беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни КФТ > 60 мл/мин/м<sup>2</sup> бўлган 88 та ва 2-гуруҳни КФТ даражаси 60 мл/мин/м<sup>2</sup>дан паст 46 та беморлар ташкил этди. 1-гуруҳ беморларда генотипларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш ёввойи С/С генотипини ташувчиларининг энг юқори улуши борлигини кўрсатди, бу 30,7% ни ташкил этди (назорат гуруҳидаги 25,5%га ва умумий беморлар гуруҳи 25,4%га нисбатан). Шу билан бирга, гетерозиготали С/Т генотипининг ташилиши назорат гуруҳига нисбатан бирмунча камроқ аниқланди (43,2% назорат гуруҳидаги 52,0%га нисбаан) ва асосий СЮЕ гуруҳи билан (42,5%) деярли фарқ қилмади. Бинобарин, КФТ <60 мл / мин / м<sup>2</sup> бўлган беморларнинг 2-гуруҳида СYP11B2 (rs1799998) ген полиморфизмининг Т/Т генотипини ташувчанлик нисбати аниқланганда буйракларда КФТ бузилишининг ривожланиши билан Т/Т генотип орасида ассоциацияси мавжудлигини кўрсатди (4-расм).

Бу маълумотни тасдиқлаш учун биз барча ўрганилган гуруҳлар ўртасида СYP11B2 (rs1799998) ген полиморфизмининг генотип частоталарининг тарқалишидаги фарқларни қиёсий таҳлил қилдик. Назорат гуруҳи ва КФТ <60

мл /мин/м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳи ўртасида СҮР11В2 (rs1799998) ген полиморфизмининг генотипик вариантлари частотасидаги фарқларни қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатдики ҳимоя хусусиятига эга бўлган С/С генотипнинг камайиш тенденцияси кузатилди.. Шу билан бирга, мутант Т/Т генотипининг тарқалишида статистик жиҳатдан жуда катта ишонарли фарқ аниқланди: унинг частотаси беморлар орасида 2,6 баравар кўп (43,5% нисбатан 22,5%га;  $\chi^2=6.7$ ;  $p=0.01$ ; OR=2.6; 95% CI: 1.25-5.6). Гетерозиготали С/Т генотипининг тарқалиш частотасида сезиларли фарқлар бўлмади (41,3% нисбатан 52,0% га;  $\chi^2=1.4$ ;  $p=0.2$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.32-1.31) кузатилиб, КФТ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> бўлганда оғир СЮЕ ривожланишининг юқори хавфини шакллантиришда СҮР11В2 rs 799998 генининг Т/Т локусининг генотипик вариантыни мустақил генетик маркер сифатида ажратиш имконини беради.



Изоҳ: \* $p=0,04$  назорат гуруҳига нисбатан ишончли;

\* $p=0,01$  буйрақлар КФТ >60 мл/мин/м<sup>2</sup> гуруҳига нисбатан ишончли

**4 - расм. СЮЕ билан касалланган беморларда СҮР11В2 генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг буйрақлар КФТ билан боғлиқ тақсимланиши (%)**

Эҳтимоллик нисбатлари коэффициентига кўра, бу генотипик вариантни ташувчиларида КФТ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> бўлганда СЮЕ ривожланиш хавфи 2,6 баробар ошиши мумкин. Бундан ташқари, 1 ва 2 -гуруҳлар орасидаги СҮР11В2 (rs1799998) гени полиморфизми генотиплари вариантларининг частоталаридаги фарқларнинг қиёсий таҳлили ёввойи С/С генотипининг тарқалишида сезиларли фарқлар борлигини аниқлади: С/С генотипнинг учраши 1- гуруҳ беморларида 2-гуруҳдаги учраш частотасига нисбатан ишончли юқори бўлган (30,7% 2-гуруҳдаги 15,2%га нисбатан;  $\chi^2=3.8$ ;  $p=0.05$ ; OR=0.4; 95% CI: 0.16-1.02). Аниқланган маълумот бу генотипнинг буйрак зарарланиши билан боғлиқ бўлган ҳимоя роли ва 2 -гуруҳ СЮЕ бўлган беморларда КФТни пасайиши билан изоҳлаш мумкин. Гуруҳлар орасидаги тесқари тус мутант Т/Т генотипи учраши бўйича ишончли фарқ кузатилди, унинг частотаси КФТ <60 мл / мин / м<sup>2</sup> бўлган 2 гуруҳли беморлар орасида 2,2 баравар юқори бўлган

(26,1% га нисбатан 43,5%;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=2.2$ ; 95% CI: 1.03-4.61). T/T генотипининг тарқалишидаги бу муҳим фарқ унинг буйрак касалликларининг шаклланишидаги ролини исботлайди.

Таърифланган натижаларни таҳлил қилиб шуни таъкидлаш керакки, КФТ <60 мл / мин / м<sup>2</sup> бўлган СЮЕ билан касалланган беморлар КФТ = 60-90 мл / мин / м<sup>2</sup> бўлган СЮЕ билан касалланган беморлар билан солиштирганда ёввойи С/С генотиби частотасининг пасайиши КФТ нинг кескин пасайиши билан кечадиган оғир СЮЕ нинг ривожланиши билан боғлиқ ҳимоя ролини йўқотишини яна бир бор исботлайди. Бундан ташқари, мутант Т/Т генотипини ташувчилик частотасининг ошиши КФТ <60 мл / мин / м<sup>2</sup> бўлган оғир СЮЕ ривожланиш хавфини 2,2 баравар оширади. Бу маълумотлар СҮР11В2 (rs1799998) ген полиморфизмининг мутант Т/Т генотипини СЮЕ билан касалланган беморларда КФТнинг сезиларли пасайиши билан кечадиган буйракнинг жиддий дисфункциялари билан боғлиқ бўлган мустақил генетик маркер деб ҳисоблаш мумкин деган хулосага келишимизга имкон беради.

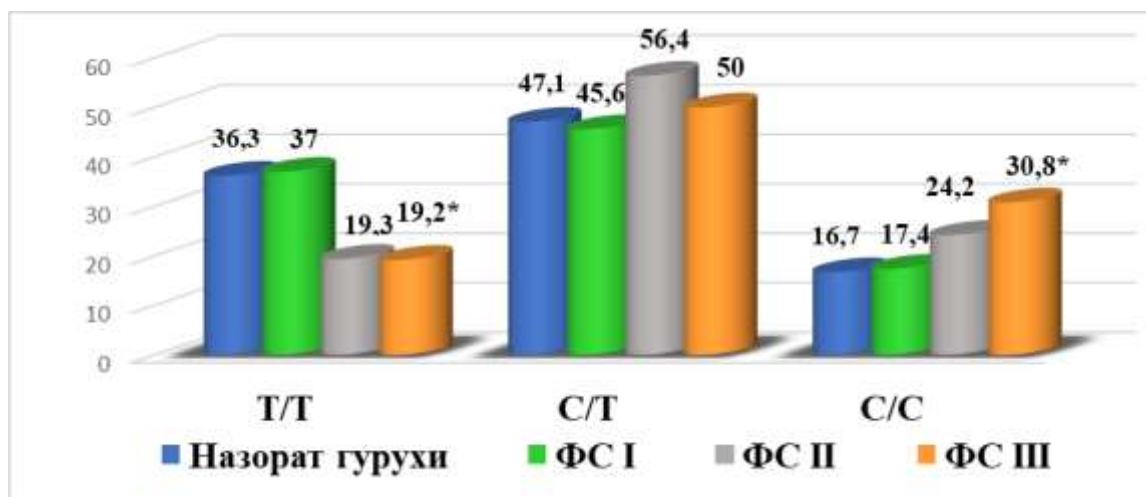
Мия натрийуретик пептиднинг NPPВ (rs 198389) 1 хромосомада жойлашган ва тимин нуклеотидни цитозинга алмашган (Т/С) полиморфизмини ўрганилди. Назорат гуруҳида Т(-381)С NPPВ (rs 198389) генининг полиморф вариантининг Т ва С аллелларининг тақсимланишини ўрганиш Т аллелнинг 59,8% ва С аллелнинг 40,2% ҳолатларда учрашини аниқлади. Ушбу полиморфизмнинг Т/Т, Т/С ва С/С генотипик частоталари мос равишда 36,3%, 47,1% ва 16,7% ҳолларда аниқланган.

СЮЕ билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида Т аллелнинг улуши 51,1%ни ташкил этди, С аллелининг улуши эса 48,9% гача ошиши кузатилди. Бу хусусиятларга қўшимча равишда, генотипик частоталарда Т/Т генотипининг улуши 25,4%гача камайди, Т/С ва С/С генотипларининг частоталари мос равишда 51,5% гача ва 23,1% гача ошиши кузатилди.

Бу хусусиятлар Т(-381)С NPPВ ген полиморфизмининг С/С генотиби билан боғлиқлигини кўрсатиши билан СЮЕ хавфи ортиши мумкинлигини башоратлайди. СЮЕ ли беморларнинг текширилган гуруҳларида Т(-381)С NPPВ (rs 198389) генининг полиморф варианты учун генотипларнинг тарқалиш частотасини баҳолаш (Т/Т генотиби учун - 0.25 ва 0.26,  $\chi^2=0.03$ ; Т / С генотиби учун - 0.51 ва 0.5,  $\chi^2=0.06$ ; С / С генотиби учун - 0.23 ва 0.24,  $\chi^2=0.03$  да  $p=0.7$ ) ва назорат гуруҳида (Т/Т генотиби учун - 0.36,  $\chi^2=0.007$ ; Т / С - генотиби учун 0.47 ва 0.48,  $\chi^2=0.022$ ; С / С генотип учун - 0.17 ва 0.16,  $\chi^2=0.016$  да  $p=0.8$ ), РХВ га кўра, кузатилган частоталарнинг кутилган тақсимотга мослигини кўрсатди. Бундан ташқари СЮЕ ли беморларнинг умумий гуруҳида гетерозиготлик етишмовчилиги мос равишда 0,51 дан 0,5 гача, назорат гуруҳида эса 0,47 дан 0,48 гача, Д +0,04 ва -0,02 га тенг, бу ўрганилган гуруҳларда NPPВ генининг rs 198389 локусининг гетерозиготлик даражаси ўртача кўрсаткичини тасдиқлайди.

СЮЕ ли беморлар гуруҳларида ФС га қараб Т(-381)С NPPВ (rs 198389) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланишини таҳлил натижалари ўзига хос фарқларга эга бўлди. СЮЕ ли беморлар гуруҳида кузатилган аллелларнинг частотаси I ФС беморларида назорат гуруҳидаги

дастлабки кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади (С аллель учун - 59,8% ва 59,8%), Т аллель учун - 40,2 % ва 40,2 %ни ташкил этди. Шу билан бирга, беморлар орасида генотипик вариантлар учрашининг нисбати ҳам назоратда гуруҳига деярли мос келади:Т/Т генотиби учун - 37,0% ва 36,3%, Т/С генотиби - 45,6% ва 47,1%; С/С генотиби учун - 17,4% ва 16,7%. Аммо II ФС бўлган СЮЕ ли беморлар гуруҳидан бошлаб, Т аллелининг частотаси 47,6% гача камайди, С аллелининг частотаси эса 52,4% га ошди. Ушбу ўзгаришларга мувофиқ, Т/Т генотипининг улуши 19,3% гача камайди, Т/С ва С/С генотипларининг улуши 56,4% ва 24,2% гача кўпайди (5-расм).



Изоҳ: \* $p=0,04$  назорат гуруҳига нисбатан ишончли

**5-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши (%)**

III ФС СЮЕ ли беморлар гуруҳида кучлироқ ўзгаришлар кузатилди, бу ерда Т ва С аллелларининг частоталари 44,2% ва 55,8% ҳолатларда қайд этилди ва Т/Т, Т/С ва С/С генотипларининг учраши мос равишда 19,2%, 50,0% ва 30,8% ни ташкил этди. Шундай қилиб, СЮЕ ли беморлар гуруҳида ҳам, ФС II ва ФС III билан касалланган СЮЕ гуруҳларида ҳам ижобий Т аллель ва Т/Т генотиби улушининг камайиши аниқланди. СЮЕ ва назорат гуруҳлари ўртасида С(-381)Т NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг аллель частоталари ва генотипларининг тарқалишидаги фарқларни қиёсий таҳлили назорат гуруҳидан фарқли равишда СЮЕда С аллель ҳамда Т/С ва С / С генотиплари улушлари билан ортиши билан боғлиқ салбий аллель ва генотиплар учраши ҳолатларининг кўпайиши ҳамда уларнинг оғир СЮЕ ривожланиши билан боғлиқлик борлигини кўрсатади. СЮЕ нинг умумий гуруҳи беморларида нохуш С аллель учраши бўйича назорат гуруҳи ўртасида орасида фарқ 1,4 баравар ошиши билан тавсифланади ( $\chi^2=3.5$ ;  $P=0.06$ ;  $OR=1.4$ ;  $95\%CI: 0.98-2.06$ ). СЮЕ ли беморлар гуруҳида ижобий Т/Т генотипининг ишончли пасайиши билан бирга ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.07$ ;  $OR=0.6$ ;  $95\%CI: 0.34-1.04$ ) салбий Т/С ( $\chi^2=0.4$ ;  $P=0.5$ ;  $OR=1.2$ ;  $95\%CI 0.71-2.0$ ) ва С/С генотипларнинг ( $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=1.5$ ;  $95\%CI 0.77-2.90$ ) ошиши кузатилади ҳамда бу кўрсаткич назорат гуруҳи нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,5

баробар юқори кўрсаткични ташкил этади. СЮЕ ли беморларнинг умумий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан гомозиготали Т аллелнинг (59,8% нисбатан 51,8%га) ва Т/Т генотипининг (36,3% нисбатан 25,4%га) камайиши уларнинг СЮЕ ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини пасайишини кўрсатади. СЮЕ билан касалланган беморларда гомозиготли С/С генотипини учраш ҳолатларининг назорат гуруҳига қараганда 1,5 баравар кўпайиши (23,1% нисбатан 16.7%га;  $\chi^2=1.5$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=1.5$ ; 95%CI 0.77-2.90) СЮЕ пайдо бўлиш ва ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини тасдиқлайди.

С аллель ва Т/Т генотип учраш частоталаридаги фарқларни назорат гуруҳига нисбатан қиёсий баҳолаш натижалари СЮЕ II ФС ривожланиш хавфи ва NPPB генининг rs 198389 полиморфизми орасида генетик ассоциация белгиларининг мавжудлиги кузатилди. Минор С аллелининг учраши бу беморлар орасида назорат гуруҳидагига нисбатан статистик ишончли даражада 1,6 баравар ошди (52,4% нисбатан 40.2%га;  $\chi^2=4.7$ ;  $p=0.03$ ;  $OR=1.6$ ; 95%CI: 1.04-2.57). Шу билан бирга, СЮЕ ФС II билан касалланган беморларда ижобий Т/Т генотипининг учраши нисбати анча кам қайд этилди (19,3% нисбатан 36.3% га;  $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI: 1.19-0.89). СЮЕ билан касалланган II ФС ли беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг аллель ва генотипларининг тақсимланиши ФС I ли беморлар гуруҳи билан қиёсий солиштирганда Т/Т генотипининг ишончли пасайиши (19,3% нисбатан 37.0% га;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI: 0.17-0.97) билан тавсифланди. Аммо Т / С генотипи учраши (56,4% нисбатан 45.6% га;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ;  $OR=1.5$ ; 95%CI: 0.71-3.32) ва С / С генотипи учраши (24,2% нисбатан 17.4% га;  $\chi^2=0.7$ ;  $p=0.4$ ;  $OR=1.5$ ; 95%CI: 0.58-3.95) ишончли фарқланмади. СЮЕ билан касалланган II ФС ли беморлар гуруҳидаги NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг ўрганиш бўйича ўтказилган таҳлил натижалари, салбий С аллели учраш частотасининг ошиши ва ижобий генотип Т/Т генотипининг учраш частотаси камайиши натижасида функционал фаоллиги пасайиши СЮЕ ФС II ривожланишининг юқори хавфи борлигини билан ишончли ассоцирланди.

СЮЕ билан касалланган III ФС гуруҳида Т(-381)С NPPB гени (rs 198389) полиморфизмининг аллель частоталари ва генотипларининг тақсимланишидаги фарқларни таққослаш таҳлили, назорат гуруҳи ва СЮЕ билан касалланган ФС I билан солиштирганда минор С аллели улуши касалликнинг ривожланиш хавфини 2,0 баробар ишончли кўпайиши билан ассоцирланди: (44,2% нисбатан 59.8%га;  $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=1.9$ ; 95%CI: 1.01-3.46) ва Т/Т генотипининг камайиши тенденцияси (36,2% нисбатан 36.3%га;  $\chi^2=2.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI: 0.14-1.20) ва С/С генотипи учраш частотасининг ошиши (30,8% нисбатан 16.7%га;  $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.2$ ; 95%CI: 0.83-5.93) кузатилди.

Шундай қилиб, Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг СЮЕ ҳосил бўлиш хавфидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида функционал жиҳатдан салбий С аллелининг СЮЕ нинг келиб чиқишидаги аҳамияти қайд этилди. Хусусан, С аллелининг частотасининг

ошиши СЮЕ ФС II ва ФС III ривожланиш хавфининг деярли икки баробар ошиши билан боғлиқ ( $P < 0.05$ ). Бундан ташқари, натижалар СЮЕ ФС II ва ФС III нинг ривожланиши билан боғлиқ ҳолда С/С генотипининг ҳимоя фаоллигининг пасайишини аниқ кўрсатиб турибди. Бу шуни англатадики, юқори статистик аҳамиятга эга бўлган NPPB генининг rs 198389 локусининг С аллели СЮЕ ФС II ва ФС III ҳосил бўлиш хавфини оширувчи маркер деб қараш мумкин.

Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда натрийуретик пептид T(-381)C NPPB (rs 198389) гени полиморфизмининг прогностик аҳамиятини баҳолаш мақсадида юрак диастолик функцияси кўрсаткичлари билан боғлиқлиги ўрганилди.

T(-381)C NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг учта варианты бўлган T/T, T/C ва C/C генотиплари релаксация функцияси бузилган СЮЕ, псевдонормал ва рестриктив СЮЕ билан касалланган беморларда тақсимланиши натижаларини таҳлил қилиш уларнинг қуйидаги учраш частоталарини кўрсатди:

T/T генотиби учун диастолик функция ўзгаришларига мос равишда 36.5%, 17.8% ва 18.9%; T/C генотиби учун мос равишда 46.1%, 51.1% ва 59.5%; C/C генотиби учун мос равишда 17.3%, 31.1% ва 21.6%.

Шу билан бирга, СЮЕ псевдонормал ДДси бўлган беморларда релаксация бузилишлари бўлган беморларга нисбатан T/T генотиби частотасининг статистик жиҳатдан ишончли 2,7 баробарга пасайиши (36,5% га нисбатан 17.8%;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ;  $RR=2.0$ ; 95% CI: 0.99-4.24;  $OR=2.7$ ; 95% CI: 1.03-6.8) аниқланди ва C/C ва T/C генотиплари частотасининг ошиш тенденцияси кузатилди (17,3% га нисбатан 31.1%;  $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.1$ ;  $RR=0.6$ ; 95% CI: 0.26-1.16;  $OR=0.5$ ; 95% CI: 0.17-1.20) ва (46,1% га нисбатан 51.1%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.6$ ;  $RR=0.9$ ; 95% CI: 0.59-1.36;  $OR=0.8$ ; 95% CI: 0.36-1.82).

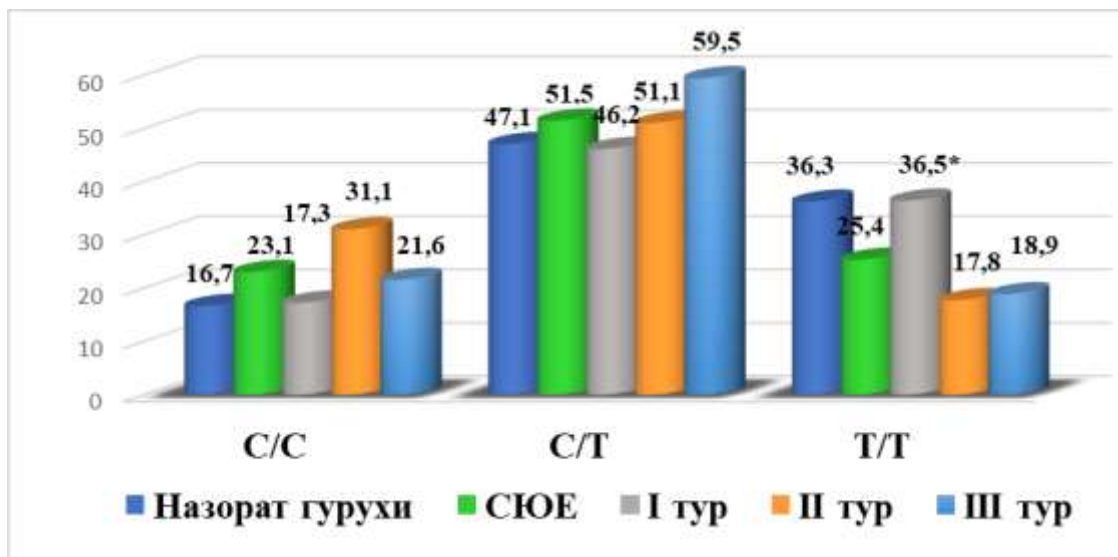
Бу хусусиятлар T/T билан боғлиқ полиморфизмнинг псевдонормал СЮЕ ривожланишида ҳимоя ролининг пасайганлигини кўрсатади, C/C генотипига нисбатан, аксинча, унинг мумкин бўлган генетик маркер сифатида аҳамияти псевдонормал СЮЕ ҳосил бўлиш хавфини оширади. Салбий C/C генотипини тақсимланиши беморларнинг катта гуруҳларида бўлса, фарқлар статистик жиҳатдан асосли бўлиши мумкин.

Шу билан бирга, релаксация функцияси бузилган СЮЕ ва СЮЕ нинг рестриктив шаклидаги гуруҳлар ўртасида генотипларнинг тарқалиш частоталаридаги фарқ T/T генотипининг пасайишига мойиллиги билан ажралиб туради (18.9 % га нисбатан 36.5%;  $\chi^2=3.2$ ;  $p=0.07$ ;  $RR=0.5$ ; 95% CI: 0.24-1.10;  $OR=0.4$ ; 95% CI: 0.1-1.09) ва T/C генотипининг ўсиши (59,5% га нисбатан 46.1%;  $\chi^2=1.5$ ;  $p=0.2$ ;  $RR=1.3$ ; 95% CI: 0.86-1.91;  $OR=1.7$ ; 95% CI: 0.72-4.01) релаксация функцияси бузилган СЮЕ гуруҳида кузатилади. Шу билан бирга, C/C генотипининг частотасини 1,3 баробар ошиши ишончли характерга эга эмас (21,6% га нисбатан 17.3%;  $\chi^2=0.3$ ;  $p=0.6$ ;  $RR=1.2$ ; 95% CI: 0.53-2.93;  $OR=1.3$ ; 95% CI: 0.45-3.81). Шундай қилиб бу натижалар СЮЕ нинг рестриктив шаклини ривожланишида NPPB генининг rs 198389 полиморфизм генотиби T/T



вариантининг ҳимоя фаоллигининг пасайишини кўрсатади, лекин Т/С генотиби касалликнинг бу шаклини ривожланишини 1,7 баробарга оширади (6 -расм ).

Рестриктив ва псевдонормал СЮЕ ли беморлар гуруҳлари ўртасида NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг Т/Т, Т/С ва С/С генотипларини тақсимланишидаги фарқ статистик жиҳатдан ишонарсиз бўлиб чиқди (Т/Т варианты учун - 18.9% га нисбатан 17.8%;  $\chi^2 < 3.85$ ;  $p > 0.05$ ; RR=1.1; 95% CI: 0.42-2.66; OR=1.1; 95% CI: 0.35-3.31; Т/С варианты учун – 59.5% га нисбатан 51.1%;  $\chi^2 = 0.5$ ;  $p = 0.4$ ; RR=1.2; 95% CI: 0.78-1.71; OR=1.4; 95% CI: 0.58-3.37; С/С варианты учун – 21.6% га нисбатан 31.1%;  $\chi^2 = 0.9$ ;  $p = 0.3$ ; RR=0.7; 95% CI: 0.32-1.47; OR=0.6; 95% CI: 0.22-1.66).



Изоҳ: \* $p = 0,04$  ишончли ЧҚ ДД II-III турга нисбатан

**6-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг ЧҚ ДД билан боғлиқ тақсимланиши**

Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган беморлар орасида Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотда СЮЕ ФС I ривожланиш хавфи ва бу геннинг прединпозицион аллель ва генотипик полиморфизм вариантларининг тарқалиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги ва бу СЮЕ ФС I ривожланиш хавфини тахмин қилиш учун маркер сифатида фойдаланиш имконини бермаслиги маълум бўлди ( $\chi^2 < 3.85$ ;  $p > 0.05$ ).

Шуниси эътиборга лойикки, Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг аллеллари ва генотипларининг СЮЕ ФС II билан касалланган беморлар ўртасида С аллель тақсимланиши назорат гуруҳига нисбатан 1,6 марта кўпроқ учради (52,4% назорат гуруҳидаги 40,2% га нисбатан;  $\chi^2 = 4.7$ ;  $p = 0.03$ ; OR=1.6; 95% CI: 1.04-2.57), Т/Т генотиби ҳиссаси камайди (19,3% назорат гуруҳидаги 36,3% га нисбатан;  $\chi^2 = 5.3$ ;  $p = 0.02$ ; OR=0.4; 95% CI: 1.19-0.89). СЮЕ II ФС беморларида С аллель тақсимланиши 52,4%ни ва I ФС ли беморларда 40,2% ни ташкил этди ( $\chi^2 = 3.1$ ;  $p = 0.07$ ; OR=1.6; 95% CI: 0.95-2.82) ва ижобий Т/Т генотипининг ишончли камайиши билан тавсифланди: 19,3% I ФСдаги 37,0% га нисбатан ( $\chi^2 = 4.2$ ;  $p = 0.04$ ; OR=0.4; 95% CI: 0.17-0.97). СЮЕ III ФС беморлари

нохуш С аллель 1,9 баробар ишончли кўп учраши билан таърифланди (55,8% назорат гуруҳидаги 40,2% нисбатан;  $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=1.9$ ; 95%CI: 1.01-3.46) ва Т/Т генотиби камайиш тенденцияси кузатилди (19,2% га назорат гуруҳидаги 36,3%га нисбатан;  $\chi^2=2.7$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI: 0.14-1.20). Бу ўз навбатида С/С генотиби кўпроқ учраши билан кечди (30,8% назорат гуруҳидаги 16,7%га нисбатан;  $\chi^2=2.6$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=2.2$ ; 95%CI: 0.83-5.93). СЮЕ III ФС ва I ФС беморларида С(-381)Т NPPV (rs 198389) генининг аллеллари ва генотипларини учраши таҳлили, III ФС беморларида С аллель 59.8% ни ташкил этиб, I ФСдаги 44.2%га нисбатан кўроқ учраш тенденцияси кузатилди ( $\chi^2=3.2$ ;  $p=0.07$ ;  $OR=1.9$ ; 95%CI: 0.94-3.72). Т/Т генотипнинг камайиш тенденцияси (19.2% I ФСдаги 37.0%га нисбатан;  $\chi^2=2.5$ ;  $p=0.1$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI: 0.13-1.27) ва нохуш С/С генотипнинг 2 марта кўроқ учраш тенденцияси кузатилди (30.8% I ФСдаги 17.4% га нисбатан;  $\chi^2=1.7$ ;  $p=0.2$ ;  $OR=2.1$ ; 95%CI: 0.68-6.52).

Бу фарқлар функционал жиҳатдан салбий бўлган С аллелининг оғир кўринишдаги СЮЕ нинг шаклланиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Бу аллель оғир СЮЕ ривожланиш хавфини деярли икки баравар оширади ( $P<0.05$ ). Бинобарин, С(-381)Т NPPV (rs 198389) генининг локусининг нохуш С аллель ва С/С генотипининг СЮЕ II ва III ФСларида мустақил прогностик маркерлар сифатида аниқланди. Шу билан бирга NPPV генининг rs 198389 локусининг Т аллелининг нафақат СЮЕ шаклланишига балки юқори статистик аҳамиятга эга бўлган СЮЕ нинг оғирлик даражасига ҳам ҳимоявий таъсири борлиги кузатилди.

**Диссертациянинг «Клиник-нейрогуморал омиллар ва генетик детерминантларни ҳисобга олиб сурункали юрак етишмовчилиги кечишини башоратлаш»** деб номланган бешинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда минералокортикоид рецепторлари антагонистларининг фармакогенетик самарадорлиги баҳоланган ва касаллик кечишини прогнозлаш алгоритми яратилган

СЮЕ билан касалланган беморларда 6 ойлик даволанишдан сўнг диастолик функция кўрсаткичларининг таҳлиliga кўра, ЧҚ диастолик функциясининг яхшиланиши қайд этилди, бу эса ЧҚ нинг эрта тўлиш максимал тезлиги (Е) пасайиши, бўлмачаларнинг кеч тўлиш максимал тезлигининг ошиши (А), Е / А нисбатининг ўзгариши ва ЧҚ изоволюметрик бўшашиш вақтининг камайиши (IVRT), ЧҚ нинг эрта тўлиш босқичида оқим тезлигининг секинлашиши вақтининг камайиши (DT) билан намоён бўлди.

СЮЕ I ФС билан касалланган беморларда 6 ойлик оптимал медикаментоз терапиядан сўнг ЧҚ диастолик функцияси яхшиланиши кузатилди ва у Е кўрсаткичининг 14,1% га камайиши ва А кўрсаткичининг 15,1% га ошиши билан тавсифланди. Е / А нисбати  $0,93 \pm 0,28$ ни ташкил қилди. ЧҚ изоволюметрик бўшашиш вақтининг камайиши (IVRT) ва ЧҚ нинг эрта тўлиш босқичида оқим тезлигининг секинлашиши вақтининг камайиши (DT) кўрсаткичлари мос равишда  $191,6 \pm 39,8$  мс ва  $90,4 \pm 13,8$  мс ни ташкил қилди ( $p < 0,05$ ).

I гуруҳ II ФС беморларида спиронолактонни оптимал даволаш терапиясида қўлланилиши ЧҚ диастолик функцияси Е кўрсаткичининг 11,3% га ( $p < 0,05$ ) ва А нинг 12,9% га ( $p < 0,01$ ) камайиши, натижада IVRT ва DT ни 8,8 ва 12,9% га яхшиланиши ( $p < 0,05$ ) билан ифодаланди. III ФС бўлган беморларда бу кўрсаткичлар сезиларли даражада ўзгариб, мос равишда 13,4% ( $p < 0,01$ ) ва 13,8% ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этди. Е / А нисбати  $1,28 \pm 0,13$ ни ташкил қилди. IVRT ва DT кўрсаткичлари 10,4% ( $p < 0,05$ ) ва 12,8% ( $p < 0,01$ ) га яхшиланиши кузатилди.

Оптимал медикаментоз терапияда эплеренон қабул қилган II гуруҳ СЮЕ II ФС беморларда Е кўрсаткичининг 12,9% ( $p < 0,05$ ) ва А кўрсаткичининг 15,5% га пасайиши кузатилди ( $p < 0,05$ ), IVRT -  $161,79 \pm 21,48$  мс ( $p < 0,05$ ) ва DT эса  $94,21 \pm 11,72$  ( $p < 0,05$ ) ни ташкил қилди. СЮЕ III ФС бўлган беморларда Е кўрсаткичи 15,8% га ( $p < 0,05$ ) ва А кўрсаткичи 14,1% га яхшиланди. Е / А нисбати  $1,29 \pm 0,11$ ни ташкил қилди. Бу ўз навбатида IVRT ва DT кўрсаткичлари 12,5% ( $p < 0,05$ ) ва 13,3% ( $p < 0,05$ ) га яхшиланиши билан тавсифланди.

СЮЕ билан касалланган беморларда оптимал медикаментоз терапия давомида ЧҚ нинг диастолик функциясини баҳолаш ЧҚ диастолик функцияси таркибининг ижобий ўзгаришларини кўрсатди: 117 та (54,4%) беморда диастолик дисфункция аниқланди, шундан 27,4% (59 та бемор) I турдаги ЧҚДД, 16,7% (36 та бемор) II турдаги ЧҚДД ва 10,2% (22 та бемор) да III турдаги ЧҚДД аниқланди.

СЮЕ I ФС бўлган беморларда 6 ойлик оптимал медикаментоз терапиядан кейин КХБШ шкаласи бўйича баллар йиғиндиси мос равишда  $2,4 \pm 0,5$  баллни ташкил этди ( $p < 0,05$ ), бу ОДЮС кўрсаткичининг мос равишда  $603,7 \pm 51,5$  м гача ўсиши билан кечди ( $p < 0,05$ ).

1- гуруҳ СЮЕ II ФС бўлган беморларда, 6 ойлик даволанишдан сўнг, касалликнинг клиник кечишида ҳам ижобий динамика кузатилди, КХБШ шкаласи бўйича баллар йиғиндиси мос равишда  $3,7 \pm 0,4$  баллни ташкил қилди ( $p < 0,01$ ). 2- гуруҳ беморларда бу кўрсаткич  $3,4 \pm 0,4$  ташкил қилди ( $p < 0,01$ ). III ФС бўлган СЮЕ беморларда КХБШ шкаласи бўйича кўрсаткичлар мос равишда  $6,6 \pm 0,6$  балл ( $p < 0,01$ ), эплеренон гуруҳида эса мос равишда  $5,3 \pm 0,5$  баллни ташкил қилди ( $p < 0,01$ ). Олинган маълумотлар ҳар икки гуруҳда ҳам касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичларининг сезиларли яхшиланишини кўрсатди. Бу ОДЮС масофасининг 1 - гуруҳдаги беморларда бошланғич кўрсаткичига нисбатан 20,4% га ( $p < 0,05$ ) ва 23,9% га ( $p < 0,01$ ) ва 2 - гуруҳли беморларда мос равишда 24,1 % ( $p < 0,01$ ) ва 30,4% ( $p < 0,01$ ) га ошиши билан ифодаланди.

СЮЕ I ФС бўлган беморларда 6 ойлик оптимал медикаментоз терапиядан кейин Ал миқдорининг 27,8% ( $p < 0,05$ ) ва МНУП миқдорининг 21,8% ( $p < 0,05$ ) га камайиши аниқланди.

СЮЕ билан касалланган беморлар 1- гуруҳида олти ойлик спиронолактонни оптимал медикаментоз терапияда қўллаш натижасида II ФС бўлган беморларда Ал миқдори дастлабки кўрсаткичга нисбатан 26,6% га ( $p < 0,05$ ), МНУП

миқдори эса 20,2% га камайди ( $p < 0,01$ ). III ФК бўлган беморларда Ал миқдорининг 20,2% га ( $p < 0,05$ ) ва МНУП миқдори бошланғич қийматлардан 13,8% ( $p < 0,05$ ) га ишончли пасайиши кузатилди камайди.

2- гуруҳ СЮЕ II ва III ФС беморларида эплеренонни олти ой оптимал медикаментоз терапияда қўлланилиши II ФС бўлган беморларда Ал миқдорининг бошланғич кўрсаткичларга нисбатан 27,7% га ( $p < 0,01$ ), МНУП миқдорининг эса 23,9% га ( $p < 0,05$ ) ишончли камайиши кузатилди. III ФС беморларида даволаш натижасида Ал миқдори дастлабки кўрсаткичга нисбатан 31,8% га ( $p < 0,001$ ) ва МНУП миқдори - 24,9% га ( $p < 0,01$ ) камайди.

Спиринолактон ва эплереноннинг қиёсий самарадорлигини баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, СЮЕ II ФС беморларида иккала дори воситасининг ҳам нейрогормонлар миқдorigа таъсир самараси ишончли фарқ қилмади. Аммо, СЮЕ III ФС беморларида эплеренон қабул қилган беморларда даволаш самарадорлиги ишончли юқори бўлди.

Кузатув давомида ҳар икки гуруҳдаги беморларда КФТ-ЕР1 ва калий миқдори назорат қилинди. СЮЕ II ФС ва III ФС бўлган беморларда МКРА билан даволаш давомида бу кўрсаткичларга нисбатан салбий таъсир кузатилмади.

СЮЕнинг салбий прогнози ва ривожланишининг асосий биомаркерлари сифатида Ал ва МНУП кўрсаткичлари миқдorigа спиринолактон ва эплереноннинг самарадорлигини баҳолаш учун биз даволаш давомида бу кўрсаткичлар ижобий жавоб бермаган беморларнинг генетик полиморфизми маълумотларини таҳлил қилдик. Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 8 та беморда (1 гуруҳ – 5 та бемор, 2 гуруҳ - 3 та бемор) Ал миқдори пасаймаган ва 6 та беморларда (1 гуруҳ - 3 та бемор, 2 гуруҳ - 3 та бемор) МНУП миқдори камайиши кузатилмаган. Оптимал медикаментоз терапия қабул қилган 11 та беморда (1 гуруҳдан – 6 та бемор, 2 гуруҳдан - 5 та бемор) 6 ойлик спиринолактон ва эплеренон қўшилган оптимал медикаментоз терапия натижасида Ал ва МНУП миқдорининг ишончли бўлмаган пасайиш кузатилган. Фармакогенетик самарадорлик таҳлили шуни кўрсатдики, терапевтик самарадорликнинг паст бўлиши СЮЕ бор бўлган С344Т СҮР11В2 ген Т аллель ташувчиларда ва Т/Т генотипли беморларда ҳамда ва Т381С МНУП гени С аллель ташувчилар ва С/С генотипли беморларда кузатилди.

СЮЕ да ЧҚ диастолик функцияси бузилишларини эрта аниқлаш, касаллик кечишини прогнозлаш ва даволашни самарадорлигини ошириш мақсадида диагностик ва даволаш алгоритмлари, дастур-калькуляторлар ишлаб чиқилди.

ЧҚ диастолик функцияси бузилишларини эрта аниқлаш ва оғирлик даражасини баҳолаш мақсадида алгоритм дастур ишлаб чиқилди (7- расм).

**ЮРАКНИНГ ДИАСТОЛИК  
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ОҒИРЛИК  
ДАРАЖАСИНИ АНИҚЛАШ АЛГОРИТМИ**

E/A:		
<input type="radio"/> 1,0-1,5	<input type="radio"/> 1,0 кам	<input type="radio"/> 1,5 кўп
IVRT:		
<input type="radio"/> 70-90 мс	<input type="radio"/> 100 мс кўп	<input type="radio"/> 60 мс кам
DT:		
<input type="radio"/> 160-250 мс	<input type="radio"/> 250 мс кўп	<input type="radio"/> 150 мс кам
E':		
<input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 8-4	<input type="radio"/> 3
E/E':		
<input type="radio"/> 8	<input type="radio"/> 9-14	<input type="radio"/> 15

Диастолик дисфункциянинг оғирлик даражаси:

Баллар:

Программа зашита автормким правом ©

**7-расм. Сурункали юрак етишмовчилигида ЧҚ диастолик дисфункцияси оғирлик даражасини аниқлаш учун калькулятор**

СЮЕ кечишини эрта прогнозлаш мақсадида касаллик клиник мезонлари, нейрогуморал омиллар, ЧҚ диастолик функциясини, генетик полиморфизмини комплекс баҳолаб, ҳар бир мезоннинг диагностик қиймати ва прогностик аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда прогностик матрица яратилди ва унинг асосида беморнинг индивидуал хавф-стратификациясини баҳолаш учун хатосиз прогноз эҳтимолини аниқлайдиган ва касаллик кечишини башоратлайдиган дастур-калькулятор ишлаб чиқилди (8-расм). СЮЕ кечишини башорат қилишда параметрларнинг аҳамиятини баҳолаш учун эҳтимоллик назариясига асосланган ёндашув билан хусусиятларни аниқлаш усули ишлатилган. Дисперсион таҳлил натижалари асосида 95% специфик ва 87% сезгирлиги бор прогностик модель касалликни нохуш кечиши ва прогноз хавфини башоратлайди.

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КЛИНИК  
КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ УЧУН ДАСТУР**

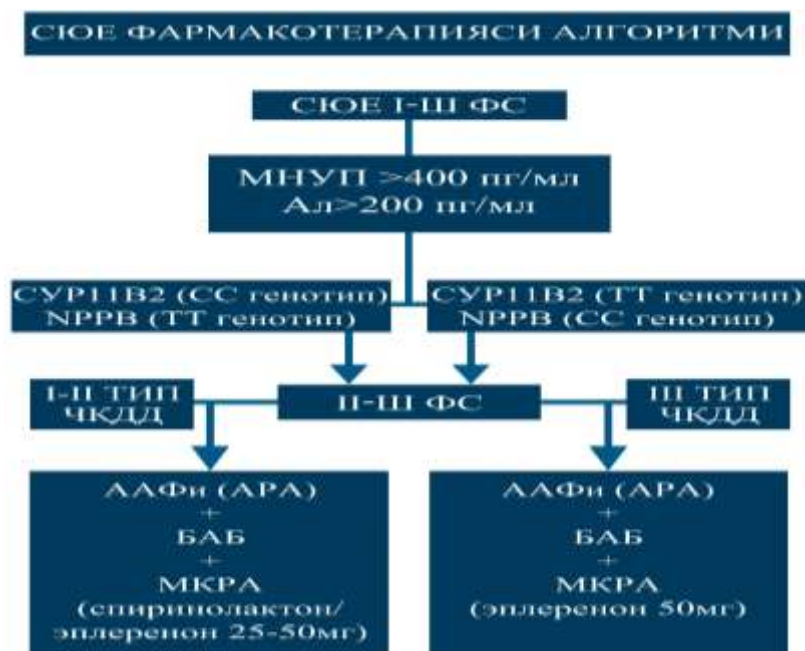
Олти минут юриш синамаси (ОЮС):		
<input type="radio"/> 426-550 метр	<input checked="" type="radio"/> 301-425 метр	<input type="radio"/> 150-300 метр <input type="radio"/> 150 метрдан кам
КХБШ системаси аниқлови:		
<input type="radio"/> 3,5гача	<input checked="" type="radio"/> 3,5-5,5	<input type="radio"/> 5,8-8,5 <input type="radio"/> 8,5дан ортик
Е/А таксимоти:		
<input type="radio"/> 1,0-1,5 (I тип)	<input checked="" type="radio"/> 1,0 кам (II тип)	<input type="radio"/> 1,5 ортик (III тип)
Чап коринча отиш фракцияси (ОФ):		
<input type="radio"/> 50% ортик	<input checked="" type="radio"/> 49-40%	<input type="radio"/> 40% кам
Альдостерон миқдори:		
<input type="radio"/> 200 пг/мл кам	<input checked="" type="radio"/> 200 пг/мл ортик	
МНУП миқдори:		
<input checked="" type="radio"/> 400 пг/мл кам	<input type="radio"/> 400 пг/мл ортик	
C(-344)T CYP11B2 полиморфизми:		
<input type="radio"/> C/C генотип	<input checked="" type="radio"/> C/T генотип	<input type="radio"/> T/T генотип
T(-381)C NPPB полиморфизми:		
<input checked="" type="radio"/> T/T генотип	<input type="radio"/> C/T генотип	<input type="radio"/> C/C генотип
Баллар:	Прогнозлаш:	
<input type="text" value="14"/>	<input type="text" value="Ноҳуш прогноз (паст хавф)"/>	
<input type="button" value="Прогнозлаш"/> <input type="button" value="Кайта тиклаш"/> <input type="button" value="Чикиш"/>		

Дастур муаллифлик ҳуқуқи билан ҳимояланган ©

**8-расм. Сурункали юрак етишмовчилигини кечишини прогнозлаш учун дастур**

Ушбу дастурни ишлатиш юқори хавф гуруҳига кирувчи касаллик кечишининг ноҳуш прогнози мавжуд беморларни ўз вақтида аниқлаш имконини яратади. Амалий жиҳатдан касаллик прогнозининг индивидуал хавф-стратификациясини аниқлаш шифокор учун даволашни такомиллаштириш, асоратларни камайтириш, касаллик клиник кечишини яхшилаш учун муҳим.

Олинган илмий натижалар асосида СЮЕда клиник-нейрогуморал ҳамда генетик детерминантларни ҳисобга олган ҳолда МКРАни қўллаш бўйича алгоритм ишлаб чиқилди (9 - расм).



**9-расм. Сурункали юрак етишмовчилигида фармакотерапия алгоритми**

## ХУЛОСАЛАР

1. СЮЕ билан касалланган беморларнинг 73,9% (159 та бемор) да диастолик функциянинг бузилиши аниқланган. Бунда, I тур (секинлашган релаксация) 36,3% (78) беморда, II тур - (псевдонормал) 22,8% (49) беморда, III тур (рестриктив) 14,8% (32 ) беморда қайд этилган. Диастолик дисфункция турларини таҳлилига кўра беморларнинг 49 %да релаксация бузилиши устунлик қилди ва касалликнинг ФС ортиши билан рестриктив диастолик дисфункция бўлган беморлар сонининг кўпайиши кузатилган.

2. СЮЕда касалликнинг клиник кечиши ва ЧҚ диастолик дисфункцияси нейрогормонлар миқдорининг ошиши билан ассоцирланади ва ЧҚДД нинг рестриктив тури бўлган беморларда Ал ва МНУП миқдорининг юқори ишончли кўтарилиши билан тавсифланади. Шунингдек, Ал ва МНУП нейрогормонлари даражаси билан ЧҚнинг эрта тўлиш максимал тезлиги кўрсаткичи Е кўрсаткичи билан ( $r=0,62$ ) бевосита корреляция аниқланган.

3. СЮЕ билан касалланган беморларда, назорат гуруҳига нисбатан, СЮЕ билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида ва СЮЕ III ФС гуруҳ беморларда СYP11B2 генининг rs1799998 локуси Т/Т гомозиготалари сонининг кўпайиши аниқланди ва ушбу ҳолат оғир СЮЕ хавфини умумий беморлар гуруҳида 1,6 марта ва СЮЕ III ФС беморлар гуруҳида эса 2,1 марта ошганидан далолат беради ( $\chi^2=3.9$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.1).

4. СЮЕ билан касалланган беморларда СYP11B2 генининг rs1799998 полиморфизмининг гомозиготали Т/Т генотиби СЮЕ нинг рестриктив тури шаклланиш хавфини деярли икки баробар ортиши билан изоҳланди ( $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ; OR=2.6) ва бу генотипик вариантнинг ЧҚДД ушбу турини ривожланиш хавфини оширишдаги прогностик роли кўрсатилган.

5. СЮЕда СYP11B2 (rs1799998) ген полиморфизмининг Т/Т мутант генотипини ташувчилик частотасининг ошиши касалликнинг КФТ <60 мл / мин паст бўлган оғир кечиш хавфини 2.6 марта оширади ( $\chi^2=6.7$ ;  $p=0.01$ ; OR=2.6) ва бу мутант Т/Т генотипни СЮЕ билан касалланган беморларда буйракларнинг оғир дисфункциялари билан боғлиқ бўлган мустақил генетик маркери деб ҳисоблаш имконини беради.

6. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPV rs198389 генининг генетик детерминантлари таҳлилига кўра С/С генотиби ва СЮЕ ривожланишининг юқори хавфи ўртасидаги боғлиқлик аниқланди. СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳида NPPV rs198389 генининг аллель частоталари ва генотипларининг тақсимланишини таҳлили СЮЕ III ФС бўлган беморлар гуруҳида минор С аллели устунлиги СЮ I ФС беморлар ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ; OR=1.9) ва назорат гуруҳига нисбатан касаллик ривожланиш хавфининг ишонарли даражада 2,0 марта ошиши билан тавсифланган.

7. СЮЕ да ЧҚ диастолик функциясига (секинлашган релаксация, псевдонормал ва рестриктив) нисбатан NPPV генининг rs198389 полиморфизмининг генотипик вариантларининг частоталаридаги фарқлар қуйидаги ассоциацияларни очиб беришга имкон берди: ушбу локуснинг

гомозиготали генотипик С/С варианты фақат псевдонормал ЧҚДД туридаги СЮЕ ривожланиш хавфини ( $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ;  $OR=2.0$ ) оширади. Функционал жиҳатдан ижобий Т/Т генотипи, аксинча, фақат релаксация бузилган СЮЕ ривожланишининг ҳимоя омили сифатида намоён бўлган.

8. СЮЕ билан касалланган беморларда спиронолактон ва эплеренонни ўз ичига олган оптимал медикаментоз терапия ЧҚ диастолик функциясини яхшилади, бунда рестриктив турдаги ДД бўлган беморлар сонининг камайиши кузатилиб, касалликнинг клиник кечиши, нейрогуморал омиллар ва беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланди, бу эплеренон гуруҳидаги беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлган.

8. Юракнинг клиник-функционал мониторинга ва ўзгаришларини комплекс баҳолашга асосланиб диастолик дисфункция билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларни эрта ташхислаш алгоритмлари ва патогенетик йўналтирилган даволаш ишлаб чиқилди ва дисперсион таҳлил натижалари асосида 95% спецификлик билан ва 87% сезгирлик билан бор башоратловчи модель касалликни нохуш кечиши ва прогнозни башоратлайди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**НУРИТДИНОВ НУРИДДИН АНВАРХОДЖАЕВИЧ**

**КЛИНИКО-НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № B2020.2.DSc/Tib416.**

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:** **Камилова Умида Кабировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Васюк Юрий Александрович**  
доктор медицинских наук, профессор

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

**Абдуллаева Гузаль Джалолиддиновна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** **Научно-практический Центр кардиологии Белоруссии**  
(Республика Беларусь)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 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) 2373157, e-mail: [Info@cardiocenter.uz](mailto: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) 2373157).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 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 значимость темы диссертации.** В мире хроническая сердечная недостаточность (ХСН) несмотря на достигнутые успехи в последние годы по профилактике и лечению, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в мире. По данным последних рекомендаций (2016) «1-2% взрослого населения развитых стран имеют сердечную недостаточность...»<sup>1</sup>. ХСН наиболее часто встречается в активном периоде жизни, у больных в возрасте 40-60 лет и является частой причиной госпитализации, ухудшения прогноза и качества жизни пациентов, а также высокими показателями летальности. Распространенность ХСН составляет в мире от 2 до 4% населения и риск внезапной смерти у этих пациентов в 5 раз выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности<sup>2</sup>. На ранних стадиях заболевания своевременное выявление с применением наряду с традиционными функциональными методами применение чувствительных методов определения нейрогуморальных нарушений и генетических предикторов развития заболевания до появления осложнений является актуальной задачей.

В мире ведутся ряд научных исследований, направленных на диагностику, раннее выявление и достижение высокой эффективности в подходах к тактике лечения больных ХСН. В разработке подходов к ранней диагностике ХСН представляется важным изучить взаимосвязь клинико-гемодинамических, ремоделирования сердца, нейрогуморальных параметров и состояния диастолической функции сердца. Совершенствование критериев ранней диагностики диастолической функции сердца при ХСН, прогнозирование прогрессирования и течения заболевания с учетом их, оптимизация современных подходов к дифференцированной фармакотерапии ХСН с учетом диастолической дисфункции левого желудочка является одной из актуальных задач на сегодняшний день.

В нашей стране принимаются комплексные меры по развитию медицинского сектора, по адаптации системы медицинского обслуживания к мировым стандартам, в том числе по снижению его осложнений за счет ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. При выполнении этих задач целесообразно проводить исследования для диагностики клинических и генетических изменений при хронической сердечной недостаточности и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются широкомасштабные меры направленные на снижение осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний

---

<sup>1</sup> World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

<sup>2</sup> ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129-2200

путем улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>3</sup>. При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию клинических и генетических исследований при хронической сердечной недостаточности и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и в других нормативно-правовых документах.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики.** Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>4</sup>.**

Исследования, направленные на изучение клинико-диагностических основ диастолической дисфункции сердца при хронической сердечной недостаточности и улучшение их лечения проводятся в ведущих мировых исследовательских центрах и высших учебных заведениях, таких как: отделение кардиологии Калифорнийского медицинского центра (США), отделение кардиологии Университета Женевы (Швейцария), медицинский факультет Гейдельбергского университета (Германия), Манчестерский медицинский центр генома (Великобритания), отделение кардиологии Государственного университета Нью-Йорка (США), Центр сердечно-сосудистых исследований исследовательский институт Токийского университета (Япония), отделение кардиологии медицинского факультета Вильнюсского университета Шарите (Германия), Научный (Литва), Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Россия),

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

<sup>4</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи:

[www.uni-heidelberg.de](http://www.uni-heidelberg.de), [www.univ-agadez.edu.ne](http://www.univ-agadez.edu.ne), [www.umb.edu.pl](http://www.umb.edu.pl), [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk), [www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.aub.edu.lb](http://www.aub.edu.lb), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.medscape.com/ophthalmology](http://www.medscape.com/ophthalmology), [visionscience.com](http://visionscience.com), [www.retina.org/retina](http://www.retina.org/retina), [elibrary.ru](http://elibrary.ru), [medlib.ws](http://medlib.ws), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.ophtal.org](http://www.ophtal.org), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.bjophthalmol.com](http://www.bjophthalmol.com), [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org), [www.aoj.org](http://www.aoj.org), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [pubmed.com](http://pubmed.com), [www.dissercat.com](http://www.dissercat.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com).

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Россия), отделение кардиологии Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (Россия), Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Россия), Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Беларусь), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации и Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

На основании проведенных исследований по нарушению диастолической функции сердца при ХСН и их лечению получены ряд результатов, в том числе обосновано роль тканевого доплерографического исследования в диагностике и раннем выявлении диастолической дисфункции сердца (Center for Cardiovascular Research Charité, Германия), доказано изменения в нейрогуморальной системы в развитии и прогрессировании заболевания (Institute of Medical Science Tokyo University, Япония), обосновано значение молекулярно-генетических методов исследований в развитии и прогнозировании течения заболевания (Manchester Centre for Genomic Medicine, Англия), доказано значение эффективности лечения путем блокады нейрогуморальных факторов для улучшения прогноза заболевания (Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации, Узбекистан).

В настоящее время в мире ведутся целый ряд приоритетных исследований по научному обоснованию основ клиник-диагностической и лечебной тактики диастолической дисфункции сердца, в том числе: обоснование патогенетических причин развития диастолической дисфункции; разработка подходов к ранней диагностике и лечению с учетом нейрогуморальных и генетических факторов; прогнозирование развития и прогрессирования болезни; разработка высокоэффективных методов лечения; совершенствование мер по профилактике прогрессирования и осложнений заболевания при хронической сердечной недостаточности.

**Степень изученности проблемы.** Изучению патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний посвящены ряд исследований (Špinar J, Celano S.M., 2018; Беленков Ю.Н., 2021). Оценка нейрогуморальных факторов, являющихся важным фактором формирования, течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, имеет важное значение при разработке лечебно-профилактических мероприятий (Nakagawa Y., 2019; Гиляревский С.Р., 2021). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы высока, что увеличивает риск прогрессирования заболевания и развития неприятного прогноза (Suzuki S., 2020; Мареев Ю.Н., 2019). Когортные исследования, проведенные в ряде центров, показали, что повышенные уровни натрийуретического пептида мозга у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью увеличивают риск смерти и неблагоприятного прогноза и связаны с полиморфизмом этого гена (Wang Y., 2019; Lam C.S., 2019; Козиолова Н.А., 2020).). Современные принципы лечения ХСН обоснованы необходимостью индивидуального подхода с учетом факторов, влияющих на формирование осложнений заболевания и неблагоприятный прогноз (Арутюнов Г.П., 2019; Yang K.A., 2021). Однако мало исследований, посвященных изучению распространенности генов кандидатов, участвующих в формировании диастолической функции сердца, их роли в течение заболевания и прогнозе (Cannone V., 2021; Драпкина О.Е., 2021).

В Узбекистане был проведен ряд научных исследований для диагностики ряда нейрогуморальных факторов в развитии и патогенезе СКВ и определения роли их генетического полиморфизма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая следующие: Ранняя диагностика и лечение нейрогуморальных факторов при хронической сердечной недостаточности (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019, Курбанов А.К., 2020), оценили специфичность изменения полиморфизма генов-кандидатов в развитии заболевания (Абдулаева Ч.А., 2014; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2018), но работ по научному обоснованию роли нейрогуморальных факторов, особенностей полиморфизма генов альдостеронсинтазы и мозгового натрийуретического пептида в развитии диастолической дисфункции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью не проводилось.

Учитывая изложенное, важно обосновать новые принципы нейрогуморальных факторов в прогнозировании развития хронической сердечной недостаточности, усовершенствовать методы генетического тестирования в диагностике.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в Республиканском научно-практическом медицинском центре специализированной терапии и медицинской реабилитации в рамках прикладного гранта ПЗ-20170928334 «Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с нарушением функции почек с учетом клинико-генетические особенности» (2018-2020 гг.).

**Целью исследования является** разработка рекомендаций по ранней диагностике и прогнозированию прогрессирования ХСН и совершенствование оптимизации подходов к лечению с учетом нейрогуморальных и генетических факторов.

**Задачи исследования:**

оценить взаимосвязь между типами диастолической функции левого желудочка сердца и клиническим течением, нейрогуморальными факторами – альдостероном и мозговым натрийуретическим пептидом у больных ХСН;

определить особенности полиморфизма генов альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) и мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs 198389) у лиц узбекской национальности;

оценить особенности распространенности и прогностическую значимость полиморфизма генов альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) и мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs 198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

выявление предикторов неблагоприятного прогноза с учетом полиморфизма генов альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) и мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs 198389) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

провести анализ фармакогенетической эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов – спиронолактона и эплеренона у больных ХСН;

разработка алгоритмов диагностики диастолической функции сердца и патогенетически направленной терапии у больных ХСН;

разработка системы прогнозирования течения заболевания у больных ХСН с учетом клинико-нейрогуморальных и генетических факторов.

**Объектом исследования** явились 215 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с I-III функциональным классом (ФК) ХСН (по NYHA), находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

**Предметом исследования** были выбраны шкала оценки клинического состояния, результаты функциональных, биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

**Методы исследования.** При проведении исследований использовались методы клинического, лабораторно-функционального, молекулярно-генетического и статистического анализа.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены особенности распространения и степень участия полиморфизма генов альдостеронсинтазы С(-344)Т CYP11B2 и мозгового натрийуретического пептида Т(-381)С NPPB в развитии ХСН у лиц узбекской национальности;

обосновано, что у больных с ХСН наблюдается увеличение нейрогуморальных факторов взаимосвязанное с типом диастолической дисфункции сердца и тяжестью течения заболевания и доказана важность прогнозирования течения заболевания и прогноза, а также оценки эффективности лечения;

впервые выявлены особенности молекулярно-генетических детерминант генов альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs1799998) и мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs 198389) в развитии хронической сердечной недостаточности у лиц узбекской национальности и доказано

наличие их ассоциации с клиническим течением заболевания и нарушениями диастолической функции сердца;

определены клиничко-нейрогуморальные, визуализационные и генетические предикторы тяжести течения заболевания, риска развития рестриктивной диастолической дисфункции левого желудочка и дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности;

разработаны алгоритмы диагностики прогрессирования диастолической дисфункции сердца и клинического течения, лечения ХСН и модель для прогнозирования заболевания, а также усовершенствованы подходы патогенетического лечения с учетом нейро-гуморальных и генетических исследований.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

разработаны клинические, гемодинамические, визуализационные и иммуноферментные дифференциально-диагностические критерии диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХСН;

разработан и внедрен способ ранней оценки типов диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХСН;

внедрены алгоритмы диагностики и математическая модель прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения ХСН и оптимизированы подходы к лечению с учетом клиничко-нейрогуморальных факторов и генетических детерминант.

**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 статистической обработки, анализе клиничко-патогенетических и генетических аспектов развития различных типов диастолической дисфункции левого желудочка при ХСН, в сравнении с зарубежными и местными исследованиями при интерпретации данных, направленных на диагностику и терапию заболевания, подтвержденных в выводах и полученных результатах исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается во внесении существенного вклада в изучение клиничко-функциональных особенностей диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХСН, определении ранних клиничко-нейрогуморальных и генетических предикторов течения заболевания и оптимизации подходов к лечению.

Практическая ценность работы определяется тем, что работа основана на современных диагностических методах, разработана ранняя диагностика и дифференциальная диагностика нарушений диастолической функции у больных хронической сердечной недостаточностью на основе критериев доплерографии сердца, исследования клиничко-нейрогуморальных и генетических показателей, является перспективным направлением в



кардиологии республики, позволяющая повысить эффективность лечения заболевания, сократить экономические затраты и улучшить качество жизни больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по клинико-диагностическим аспектам и лечению хронической сердечной недостаточности для внедрения в практическое здравоохранение:

утверждена методические рекомендации «Ранняя диагностика дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью» (Заключение Министерства здравоохранения Узбекистана за № 8н-р/179 от 22.06.2020 г.). Данные методические рекомендации позволяют своевременно диагностировать дисфункцию почек у больных хронической сердечной недостаточностью;

утверждена методические рекомендации «Способ ранней диагностики нарушений диастолической функции у больных хронической сердечной недостаточностью» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/265 от 12.12.2020 года). Данные методические рекомендации позволяют ранней диагностике нарушений диастолической функции сердца у больных ХСН;

Научные результаты по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Республиканской клинической больниц №1, Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, кардиодиспансера Бухарской области, специализированную соматическую клинику Ташкентской области и Центральную многопрофильную поликлинику Юнусабадского района (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 09/12062 от 15.09.2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволит ранней диагностике и прогнозированию течения заболевания, профилактику осложнений у больных ХСН.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 47 печатных работ, из них 12 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 в Республике и 8 в международных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 185 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные патогенетические аспекты ХСН»** приводится обзор литературы, с анализом результатов по изучению диастолической функции левого желудочка, роли нейрогуморальных факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности, современные подходы к фармакотерапии больных с ХСН.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы клинико-нейрогуморальных и генетических исследований у больных ХСН»** представлены общая характеристика включенных в исследование больных, методы исследования и статистические методы, примененные при оценке результатов исследования больных.

В исследование были включены 215 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с I, II и III ФК ХСН. Больные были разделены на три группы по ФК ХСН согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов и по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Больные ХСН с ФК I составили 45 (21%), ФК II - 88 (40,9%) больных и III ФК 82 (38,1%). В исследование были включены больные, ранее не принимавшие регулярной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). Из включенных больных: 171(79,5%) в анамнезе имели гипертоническую болезнь (ГБ). Давность ГБ составило –  $7,3 \pm 3,6$  лет. Были включены 118 (54,9%) пациентов перенесенным ИМ с давностью более 3 лет ( $4,2 \pm 1,2$  лет). В обследование не включались больные с сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, сложными нарушениями ритма сердца, заболеваниями печени и почек.

Всем больным проводили электрокардиограмму, комплекс клинических, функциональных и биохимических обследований исходно и через 6 месяцев наблюдения. Клиническое состояние больных оценивали по ТШХ, шкале оценки клинического состояния (ШОКС), модифицированной В.Ю.Мареевым (2000). Диастолическую функцию сердца и процессы ремоделирования изучались методами эхокардиографии (ЭхоКГ) с доплерографией. Функциональное состояние почек оценивалось по СКФ-ЕРІ, подсчитанной формулой. У 152 больных ХСН нейрогуморальный статус был изучен в плазме крови иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе Humareader HS (Human, Германия) с применением реактивов фирмы «Eliza» (Германия) для определения альдостерона и фирмы «Вектор Бест» (Россия) для определения МНУП. Молекулярно – генетические исследования выполнялись в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии

определением методом ПЦР полиморфизма CYP11B2 (rs1799998) и C(-381)T NPPB (rs198389). Конечные точки оценивали через 6 месяцев. Для сравнения полученных данных 31 практически здоровых лиц составили контрольную группу, сопоставимые по полу, возрасту с основной группой. 134 больным и 102 лицам узбекской национальности проводили молекулярно-генетические исследования.

Структура оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ): ИАПФ 85,6%, АРА - 14,4%, бета-адреноблокаторы 100%, нитраты-26,5%, антиагреганты-98,6%, статины - 92,1%, диуретики - 47,4%, спиролактон - 30%, эплеренон - 39,5%.

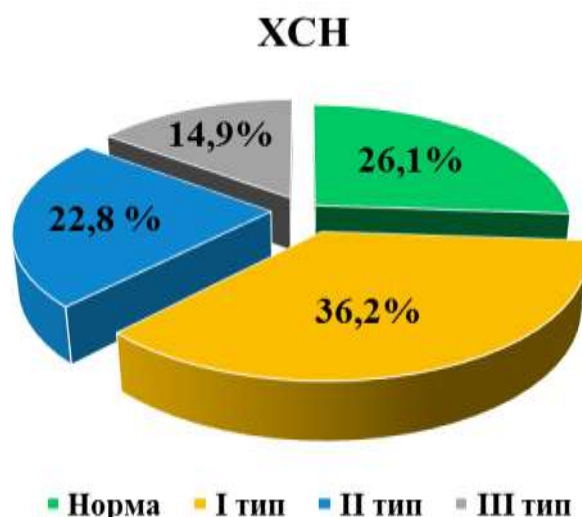
Для оценки сравнительной эффективности АМРК и фармакогенетических особенностей больные принимавшие антагонисты минералокортикоидных пепторов (АМРК) были разделены на 2 группы: 1 группу составили 71 больных со II ФК (39) и III ФК ХСН (32 больных) принимали в течение 6 месяцев на фоне стандартной терапии – спиронолактон; 2 группу – 85 больных со II ФК (42) и III ФК ХСН (43 больных) – эплеренон. Доза спиронолактона титровалась до 25-50 мг в сутки (средняя доза препарата составила  $32,5 \pm 8,5$ ), эплеренона также до 25-50 мг в сутки (средняя доза препарата составила  $29,5 \pm 10,5$ ). Группы были рандомизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel - 2020, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA-13.3. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота,%), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе диссертации **«Оценка диастолической функции ЛЖ, клинического течения заболевания и нейрогуморальных факторов у больных ХСН»** представлены результаты анализа показателей диастолической функции ЛЖ, клинического состояния больных по результатам ТШХ и ШОКС, и нейрогуморальных показателей Ал и МНУП.

Анализ исходных показателей диастолической функции у больных ХСН показал, что нарушения диастолической функции исходно были определены у 73,9% (159 больных) больных ХСН (рис 1).

При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 36,3% (78 больных), II тип – (псевдонормальный) у 22,8% (49), III тип (рестриктивный) – у 14,9% (32) больных. Изучение параметров ДДЛЖ в зависимости от ФК ХСН выявило, что нарушения диастолической функции у больных I ФК ХСН и II ФК ХСН нарушения диастолической функции были выявлены у 26 (57,8%) больных: I тип (замедленной релаксации) – у 16 больных (35,5%) и II тип – (псевдонормальный) у 10 больных (22,2%). II ФК ХСН характеризовался нарушением ДДЛЖ у 66 (75%) больных: I тип у 36 (40,9) больных, II тип у 18 (20,5%) больных, III тип (рестриктивный) – у 12 (13,6%) больных. У 67 (81,7%) больных III ФК ХСН выявлена ДДЛЖ: I тип у 26 (31,7%) больных, II тип – у 21 (25,6%) и III тип у 20 (24,3%) больных.



**Рисунок 1. Анализ нарушений диастолической функции ЛЖ у больных ХСН (%) (I тип - замедленная релаксация, II тип – псевдонормальный и III тип – рестриктивный)**

Нарушения диастолической функции ЛЖ охватывали как скоростные, так и временные параметры диастолы. У обследованных больных ХСН изменение показателя максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е), достоверное уменьшение времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT, мс) ассоциируется с прогрессированием ХСН и нарастанием ФК заболевания.

Анализ показателей в зависимости от ФК ХСН показал, что максимальной скорости раннего наполнения Е ЛЖ с I-III ФК составила  $47,9 \pm 6,69$ ,  $63,7 \pm 7,61$  и  $72,9 \pm 9,496$  м/с. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ – IVRT составила соответственно  $111,3 \pm 11,6$ ;  $95,4 \pm 12,7$  и  $82,8 \pm 15,4$  мс с уменьшением данного параметра у больных с II- III ФК ХСН на 12,8% ( $p < 0,05$ ) и 23,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями I ФК ХСН. Время замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT, мс) у больных с I, II, III ФК составило  $220,8 \pm 13,4$ ,  $181,5 \pm 16,5$  и  $155,3 \pm 21,4$  мс соответственно с достоверным уменьшением у больных со II и III ФК ХСН на 16,9% ( $p < 0,05$ ) и 24,5% ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с показателями I ФК ХСН.

Анализ клинического течения заболевания у обследованных больных с I, II и III ФК ХСН показал: исходные показатели ТШХ составили  $466,2 \pm 31,5$ ,  $338,4 \pm 24,9$  и  $221,6 \pm 30,8$  метров соответственно. У больных II-III ФК ХСН снижение толерантности к физической нагрузке характеризовалось в уменьшении дистанции ТШХ на 25,1% ( $p < 0,05$ ) и 50,7% ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с показателями ТШХ у больных с I ФК ХСН. Изучение исходных показателей клинического состояния больных с ХСН по результатам ШОКС выявило, что показатели у больных с ХСН I-III ФК составили  $3,52 \pm 0,71$ ;  $6,39 \pm 0,83$  и  $10,69 \pm 0,94$  баллов соответственно. Анализ показателей ТШХ, ШОКС, КЖ у больных ХСН в зависимости от типов ДДЛЖ показал достоверные различия этих показателей между типами ДДЛЖ. У больных с I типом ДДЛЖ показатели ТШХ и ШОКС составили  $441,2 \pm 35,6$  метров и  $4,96 \pm 1,94$  баллов. У больных со II типом данные

показатели составили  $371,7 \pm 34,5$  метров и  $7,7 \pm 2,54$  баллов и III типом  $220,4 \pm 37,9$  метров  $11,23 \pm 4,71$  баллов соответственно.

Таким образом, у больных 73,9% ХСН наблюдалось нарушения диастолической функции ЛЖ, характеризующиеся ухудшением ее с прогрессированием заболевания. При этом нарушения диастолической функции ЛЖ, в большей степени характеризовались нарушением релаксации, а с прогрессированием заболевания рестриктивным типом нарушения ДДЛЖ.

У пациентов с I ФК ХСН показатели Ал в 1,3 раза и МНУП в 1,9 раз ( $p < 0,05$ ) были выше, чем в контрольной группе. У пациентов со II ФК ХСН уровень показателей Ал в 1,6 ( $p < 0,05$ ) и МНУН в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с контрольной группой. У больных III ФК данные показатели составили 1,8 и 4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Соответственно, МНУП был в 2,2 раза выше в ФС I, в 3 раза выше в ФС II и в 4,2 раза выше в ФС III по сравнению с показателями контрольной группы.

Анализ нейрогуморальных факторов у больных с I-III ФК ХСН показателей нейрогуморальной системы у больных II ФК преобладали средневысокие уровни нейрогормонов, а при ФК III высокие уровни.

Взаимосвязь уровня нейрогормонов в зависимости от нарушений диастолической функции ЛЖ при ХСН показал достоверное увеличение Ал и МНУП в плазме крови, которые ассоциировались типом ДДЛЖ: у больных со I типом ДДЛЖ отмечалось увеличение содержания Ал и МНУП в 1,2 ( $p < 0,01$ ) и 2 ( $p < 0,01$ ) раза, II типом – в 1,6 ( $p < 0,01$ ) и 2,9 ( $p < 0,001$ ) раза, а у больных с III типом - 2 ( $p < 0,001$ ) и 4,2 ( $p < 0,001$ ) раза соответственно по отношению показателя группы контроля. Увеличение нейрогуморальных факторов Ал и МНУП у больных ХСН ассоциировался с ФК ХСН и типом диастолической дисфункции ЛЖ: установлено преобладание высокого уровня повышения нейрогормонов Ал и МНУП у больных с III ФК и при рестриктивном типе ДДЛЖ (табл.1).

**Таблица 1**

**Содержание нейрогормонов в плазме крови у больных ХСН в зависимости от типов ДДЛЖ (M±SD)**

Показатели	Группа контроля (n=31)	I тип (n=71)	II тип (n=49)	III тип (n=32)
Ал (пг/мл)	184,1±21,34	229,7±52,5*	301,4±46,9*	369,8±51,5**
МНУП (пг/мл)	218,1±5,41	451,4±44,9*	652,9±56,3**	923,5±83,3**

Примечание: \* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$  достоверное отличие по сравнению с группой контроля

Таким образом, у больных ХСН с прогрессированием заболевания наблюдается достоверное увеличение нейрогуморальных факторов Ал, МНУП с преобладанием у больных со II ФК ХСН средневысоких значений и при III ФК ХСН высоких значений у больных ХСН с рестриктивным типом ДДЛЖ.

В четвертой главе диссертации «**Оценка особенностей полиморфизма генов альдостеронсинтазы CYP11B2 (rs 1799998) и мозгового натрийуретического пептида NPPB (rs198389) у больных ХСН**»

Для проведения статистического анализа встречаемости аллельных и генотипических частот полиморфизма rs 1799998 гена CYP11B2 и rs198389 гена NPPB у пациентов с ХСН (n=134) нами оценены особенности их распределения на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ).

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs 1799998 гена CYP11B2 в группе пациентов ХСН показал соответствие по РХВ. В частности, частоты аллелей С и Т составили 0.47 и 0.53, при этом, наблюдаемые частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т соответствовали 0.25; 0.42 и 0.33, а ожидаемые их частоты составили 0.22; 0.5 и 0.28 со статистически недостоверным различием ( $\chi^2=2.8$ ;  $p=0.1$ ) и индексом гетерозиготности (D) равным -0.16.

В группе контроля аллельные частоты (Т и С) соответствовали 0.51 и 0.49, тогда как наблюдаемые частоты генотипов С/С, С/Т и Т/Т составили 0.25; 0.52 и 0.23, а ожидаемые - 0.26; 0.5 и 0.24, также со статистически недостоверным различием ( $\chi^2=0.16$ ;  $p=0.7$ ). Вместе с этим, различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности (D) соответствовало +0.04.

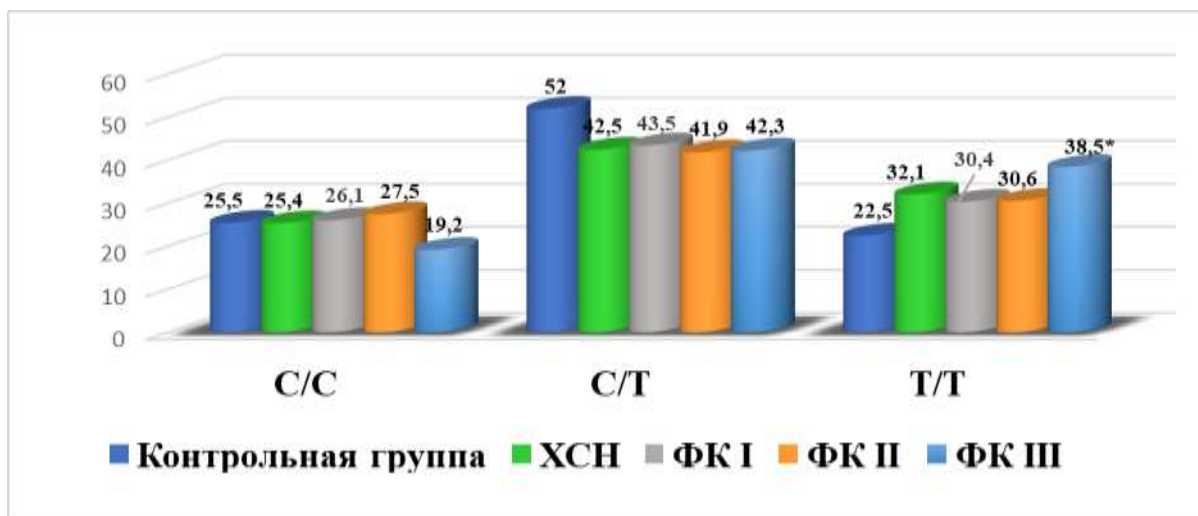
Далее с учетом соответствия наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов локуса rs1799998 гена CYP11B2 по РХВ ( $p>0,05$ ), в изученных группах, нами проведен анализ частот встречаемости аллелей и генотипов данного генетического полиморфизма, как среди лиц группы контроля, так и среди пациентов с ХСН.

В контрольной группе (n=102) доля носительства частот аллелей С и Т составила 51.5% и 48.5%. Вместе с этим, носительство С/С и С/Т генотипов выявлялось в 25.5% и 52.0% случаях. При этом, важно указать, что в данной группе, также регистрировались и случаи носительства функционально неблагоприятного генотипа Т/Т, что составило 22.5%.

В то же время, частоты аллелей С и Т в основной группе больных с ХСН (n=134) имели несколько иные значения, а именно, они зарегистрированы в 46.6% и 53.4% случаях. Кроме того, в отношении частоты генотипа С/С установлена практически одинаковая доля, соответствовавшая 25.4%. Однако, несколько большая доля по сравнению с контролем зарегистрирована среди носителей генотипов С/Т (42.5%) и Т/Т (32.1%), что свидетельствует о возможной роли функционально неблагоприятных гетерозиготного (С/Т) и мутантного (Т/Т) генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) в развитии ХСН.

Следовательно, из приведенных результатов весьма очевидны различия в долях распределения аллелей (С и Т) и генотипов (С/С, С/Т и Т/Т) по сравнению как с контролем, так и между группами больных ХСН в зависимости от ФК. А именно, по сравнению с контролем, случаи регистрации аллеля С имели картину, характеризующуюся снижением его частоты в группах больных ХСН с ФК I, II и III, ( $КГ > ФК I < ФК II > ФК III$ ), тогда как в отношении аллеля Т, наоборот, прослеживалось увеличение его частоты ( $КГ < ФК I > ФК II < ФК III$ ). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении генотипов С/С, С/Т и Т/Т. Между тем, различия в распределении частот аллелей и генотипов, по сравнению с контролем, отличались наибольшим снижением долей аллеля С (40.0% против 51.5%) и генотипов С/С (19.2% против 25.5%), а также С/Т (42.3% против 52.0%), и, напротив увеличением долей относительно неблагоприятных аллеля Т (59.6%

против 48.5%) и генотипа Т/Т (38.5% против 22.5%;  $\chi^2=3.9$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.1; 95% CI: 0.85-4.36)) в группе пациентов ХСН с ФК III, что может свидетельствовать о возможном вкладе аллеля Т и генотипа Т/Т в развитие тяжелой формы ХСН (рис.2).



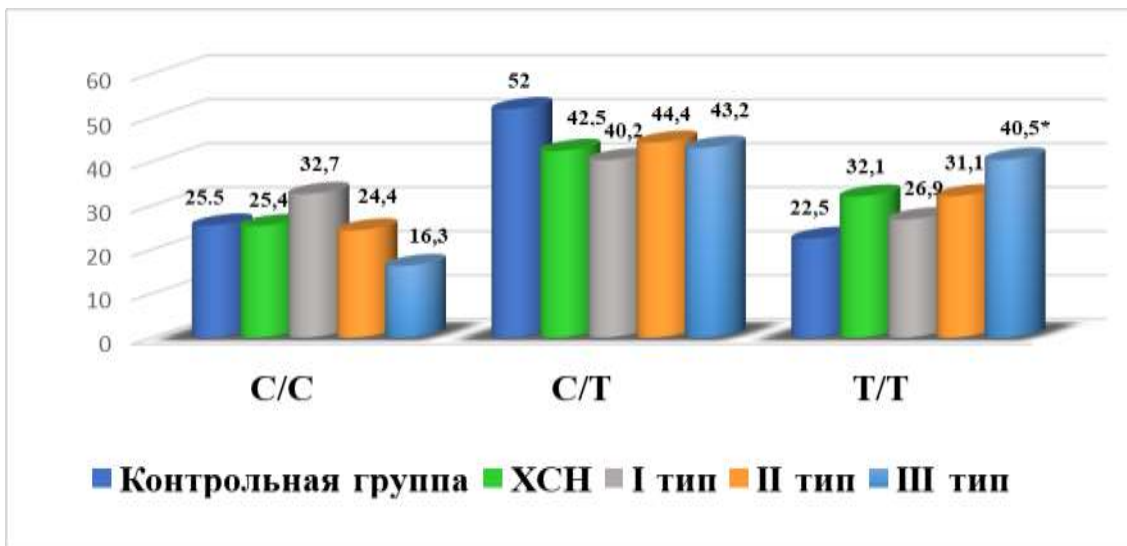
Примечание: \* $p=0,04$  по сравнению с контрольной группой

**Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма гена CYP11B2 в зависимости от ФК**

Изучение особенностей распределения генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 при различных формах диастолической дисфункции у больных ХСН (с нарушением релаксации, псевдонормальные и рестриктивные) позволило выявить их частоты при ХСН с нарушением релаксации регистрируемые в 32.7% для генотипа C/C, в 40.4% для генотипа C/T и в 26.9% случаях для генотипа T/T. Доля носительства этих генотипов при псевдонормальной ХСН составила 24.4%, 44.4% и 31.1% случая соответственно, а при рестриктивной ХСН – 16.2%, 43.2% и 40.5% случая соответственно.

В соответствие с этими данными прослеживается снижение частоты генотипа C/C и наоборот увеличение частоты генотипа T/T в следующей закономерности: ХСН с нарушением релаксации > ХСН псевдонормальный > ХСН рестриктивный и ХСН с нарушением релаксации < ХСН псевдонормальный < ХСН рестриктивный. Следовательно, наиболее низкая частота генотипа C/C и максимальная частота генотипа T/T регистрировались среди пациентов с рестриктивной формой ХСН.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 между группами больных ХСН с нарушением релаксации и псевдонормальными нарушения не выявил наличие статистически достоверных различий в отношении всех трех генотипов: для генотипа C/C (32.7% против 24.4%;  $\chi^2=0.8$ ;  $p=0.4$ ; RR=1.1; 95% CI: 0.7-2.54; OR=1.5; 95% CI: 0.61-3.7); для генотипа C/T (40.4% против 44.4%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.7$ ; RR=0.9; 95% CI: 0.57-1.45; OR=0.8; 95% CI: 0.38-1.9) и для генотипа T/T (26.9% против 31.1%;  $\chi^2=0.2$ ;  $p=0.6$ ; RR=0.9; 95% CI: 0.46-1.6; OR=0.8; 95% CI: 0.33-1.96).



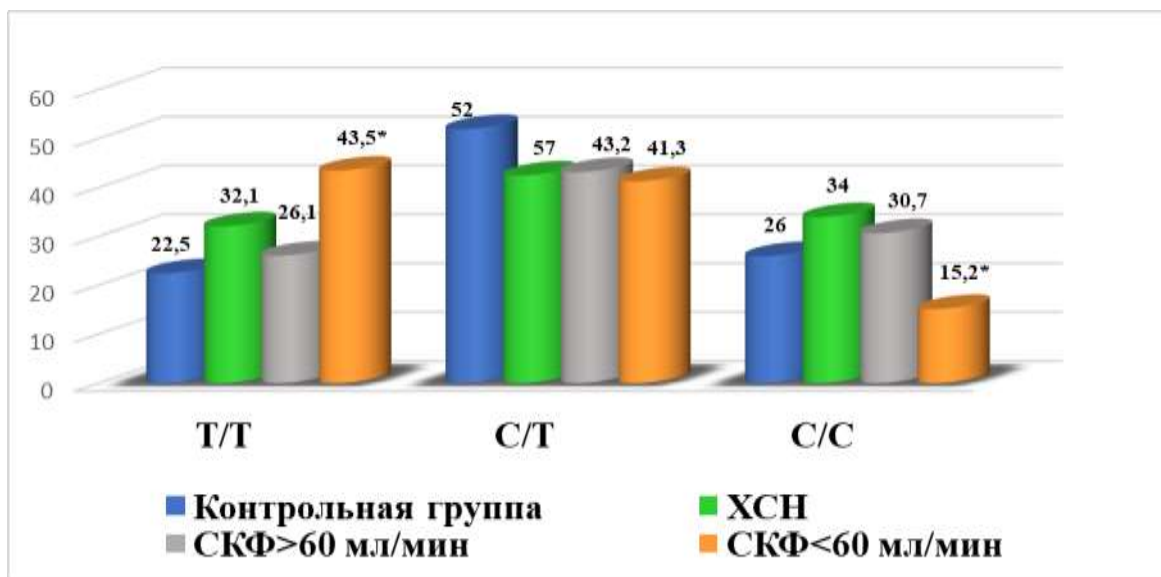
Примечание: \* $p=0,02$  по сравнению с I типом ДДЛЖ

**Рисунок 3. Распределение генотипов полиморфизма гена CYP11B2 в зависимости от типа ДДЛЖ**

Результаты анализа, проведенного между подгруппами больных ХСН с нарушением релаксации и рестриктивные ХСН отличались особенностями выразившиеся в наличии существенных различий в отношении частот генотипов C/C и T/T. Так, частота генотипа T/T в 2 раза увеличивалась в группе больных с рестриктивным типом ДДЛЖ по сравнению с больными с нарушением релаксации (40.5% против 26.9%;  $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ; OR=2.6; 95% CI: 1.25-4.6), при отсутствии значимых различий в распределении частоты C/C генотипа (16.2% против 32.7%;  $\chi^2=3.1$ ;  $p=0.08$ ; RR=0.5; 95% CI: 0.22-1.13; OR=0.4; 95% CI: 0.14-1.13) и частоты генотипа C/T (43.2% против 40.4%;  $\chi^2=0.07$ ;  $p=0.8$ ; RR=1.1; 95% CI: 0.65-1.76; OR=1.1; 95% CI: 0.48-2.6) (рис.3).

С целью изучения особенностей распределения генотипов полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 ХСН в зависимости от состояния скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почечные больные были разделены в 2 группы: 1 группа больные ( $n=88$ ) с уровнем СКФ, находившейся в диапазоне  $>60$  мл/мин/м<sup>2</sup> и 2 группа ( $n=46$ ) с уровнем СКФ ниже 60 мл/мин/м<sup>2</sup>. Анализ распределения генотипов в 1 группе больных показал наличие наиболее высокой доли носителей дикого генотипа C/C, что составило 30.7% против 25.5% в контроле и против 25.4% в основной группе больных. В то же время, носительство гетерозиготного генотипа C/T (43.2%) определялось несколько реже в сравнении с контролем (52.0%), и, почти не отличалось от такового в основной группе ХСН (42.5%). Следовательно, выявленные различия в доле носительства генотипа T/T полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998), установленные во 2 группе больных с СКФ  $<60$  мл/мин/м<sup>2</sup>, могут свидетельствовать об ассоциации T/T генотипа с развитием нарушения СКФ почек (рис.4).





Примечание: \* $p=0,04$  по сравнению с контрольной группой;  
\* $p=0,01$  по сравнению с группой СКФ более 60 мл/мин

**Рисунок 4. Распределение генотипов полиморфизма гена CYP11B2 в зависимости от СКФ**

Для подтверждения данного факта мы провели сравнительный анализ различий в распределении частот генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) среди всех изученных групп. сравнительный анализ различий в частоте генотипических вариантов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) между контрольной группой и группой пациентов с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup>. Установлено наличие тенденции к снижению защитного воздействия гомозиготного генотипа C/C по отношению к формированию почечных нарушений, выразившееся его наибольшей частотой во 2 группе (15.2% против 25.5%;  $\chi^2=1.9$ ;  $p=0.1$ ; OR=0.5; 95% CI: 0.21-1.32). Наряду с этим, весьма высокое статистически достоверное различие установлено в распределении мутантного генотипа T/T, частота которого среди больных оказалась выше в 2.6 раз (43.5% против 22.5%;  $\chi^2=6.7$ ;  $p=0.01$ ; OR=2.6; 95% CI: 1.25-5.6) при отсутствии значимых различий в частоте распределения гетерозиготного генотипа C/T (41.3% против 52.0%;  $\chi^2=1.4$ ;  $p=0.2$ ; OR=0.6; 95% CI: 0.32-1.31). что дает возможность выделять генотипический вариант T/T локуса rs1799998 гена CYP11B2 в качестве самостоятельного генетического маркера в формировании высокого риска развития тяжёлого течения ХСН с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup>.

Согласно коэффициенту соотношения шансов риск развития ХСН с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> при носительстве данного генотипического варианта может увеличиваться в 2.6 раз. Кроме того, сравнительный анализ различий в частоте вариантов генотипов полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) между 1 и 2 группами, позволил выявить наличие существенных различий в распределении дикого генотипа C/C, частота которого превышала в 1 группе больных (30.7% против 15.2%;  $\chi^2=3.8$ ;  $p=0.05$ ; OR=0.4; 95% CI: 0.16-1.02) по сравнению с его частотой во 2 группе. Установленный факт можно объяснить возможной протективной ролью данного генотипа в отношении почечных нарушений и

снижения СКФ у пациентов с ХСН в 1 группе. Противоположная картина между группами наблюдалась в различиях мутантного генотипа Т/Т, частота которого в 2.2 раза статистически достоверно оказалась выше среди больных 2 группы с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> (26.1% против 43.5%;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.2; 95% CI: 1.03-4.61). Данное значимое различие в распределении генотипа Т/Т доказывает его роль в формировании почечных нарушений, приводящие к снижению СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup>.

Анализируя описанные результаты следует отметить, что снижение частоты дикого генотипа С/С среди пациентов ХСН с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> (15.2% против 30.7%) по сравнению с пациентами ХСН с СКФ более 60 мл/мин/м<sup>2</sup>, вновь доказывает о потере его защитной роли в отношении развития тяжелой ХСН с выраженным снижением СКФ. Кроме того, увеличение частоты носительства мутантного генотипа Т/Т, статистически достоверно увеличивает риск развития тяжелого течения ХСН с СКФ <60 мл/мин/м<sup>2</sup> в 2.2 раза. Эти факты, позволяют заключить, что мутантный генотип Т/Т полиморфизма гена СYP11B2 (rs1799998) можно рассматривать в качестве самостоятельного генетического маркера, ассоциируемого с тяжелыми нарушениями почечных функций сопровождающиеся значительным снижением СКФ у пациентов ХСН.

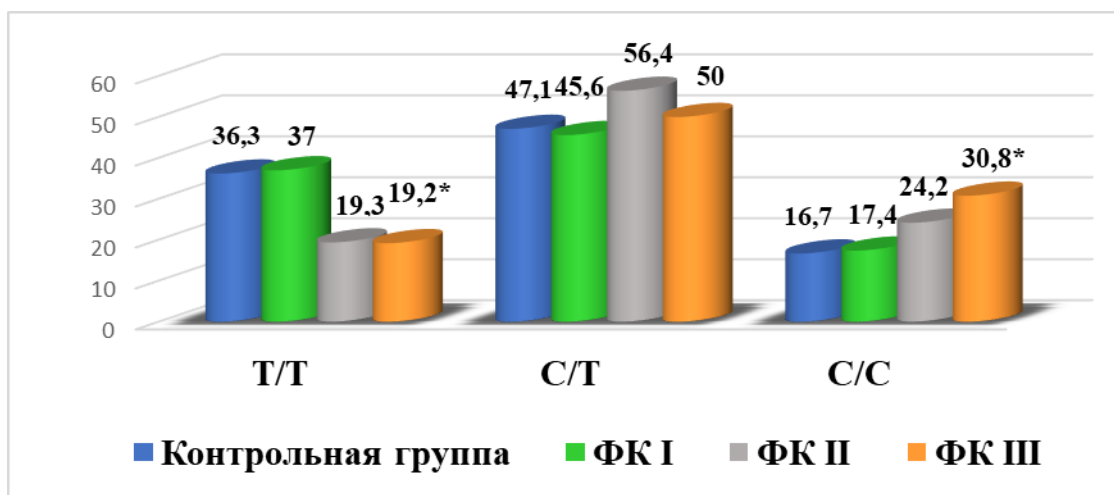
Изучение частотного распределения аллелей Т и С полиморфного варианта гена NPPB (rs198389) в контрольной группе (n=102) позволило установить их встречаемость в 59.8% и 40.2% случаях. Генотипические частоты Т/Т, Т/С и С/С данного полиморфизма выявлялись в 36.3%, 47.1% и 16.7% случаях соответственно.

Наряду с этим, в наших исследованиях среди общей группы пациентов ХСН (n=134) доля встречаемости аллеля Т снижается до 51.1%, а минорного аллеля С возрастает до 48.9%. Помимо этих особенностей в генотипических частотах доля генотипа Т/Т снижалась до 25.4%, тогда как частоты генотипов Т/С и С/С повышались до 51.5% и 23.1% соответственно. Эти особенности, возможно, свидетельствуют об ассоциации генотипа С/С полиморфизма гена NPPB (rs198389) с повышенным риском развития ХСН.

Оценка частоты распределения генотипов по полиморфному варианту гена NPPB (rs198389) в обследованных группах пациентов ХСН (для генотипа Т/Т – 0.25 и 0.26,  $\chi^2=0.03$ ; для генотипа Т/С – 0.51 и 0.5,  $\chi^2=0.06$ ; для генотипа С/С – 0.23 и 0.24,  $\chi^2=0.03$  при  $p=0.7$ ) и контроля (для генотипа Т/Т – 0.36 и 0.36,  $\chi^2=0.007$ ; для генотипа Т/С – 0.47 и 0.48,  $\chi^2=0.022$ ; для генотипа С/С – 0.17 и 0.16,  $\chi^2=0.016$  при  $p=0.8$ ), согласно РХВ, показала соответствие наблюдаемых частот распределению ожидаемых. Кроме того, отмечено, что в общей группе пациентов ХСН дефицит гетерозиготности составил значения от 0.51 до 0.5, соответственно, а в контрольной группе от 0.47 до 0.48, при D равной +0.04 и -0.02, что подтверждает средний уровень гетерозиготности локуса rs198389 гена NPPB в изученных группах.

Результаты анализа частотных распределений аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB в группах больных ХСН в зависимости от ФК имели свои различия. Наблюдаемые частоты аллелей в группе больных ХСН с ФК I практически не отличались от исходных значений в контрольной группе (для

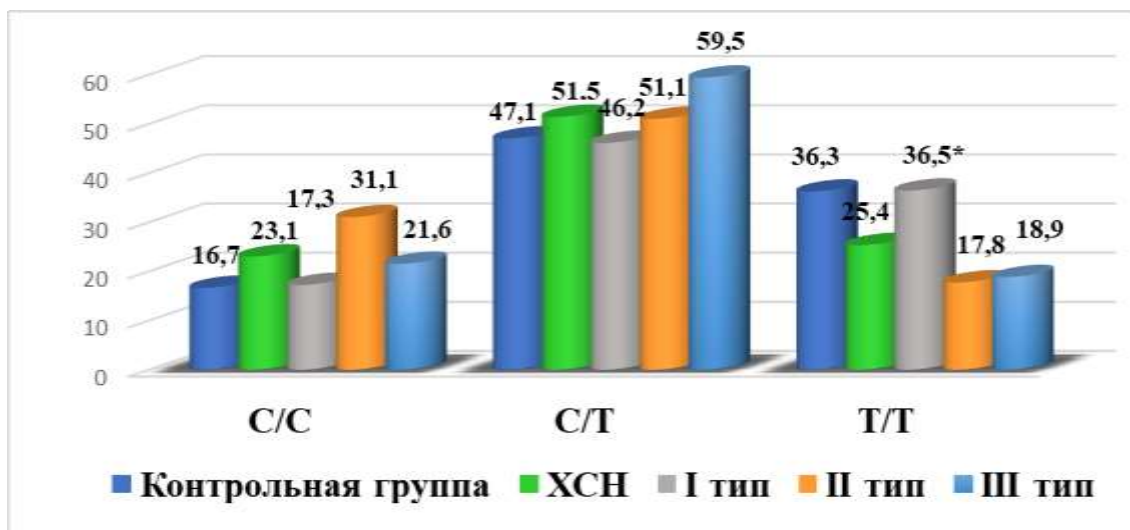
аллеля С - 59.8% против 59.8%, для аллеля Т – 40.2% против 40.2%). Вместе с этим, доля частот генотипических вариантов среди пациентов также почти соответствовала таковым в контроле (для генотипа Т/Т – 37.0% против 36.3%, для генотипа Т/С – 45.6% против 47.1%; для генотипа С/С – 17.4% против 16.7%). Вместе с этим, доля благоприятного генотипа Т/Т значительно реже регистрировалась среди больных ХСН ФК II (19.3% против 36.3%;  $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.02$ ; OR=0.4; 95%CI: 1.19-0.89). Аналогичная закономерность прослеживалась у данной группы больных ХСН и в распределении аллельных и генотипических частот полиморфизма rs198389 гена NPPВ по сравнению с группой больных ХСН с ФК I, характеризовавшаяся снижением генотипа Т/Т (19.3% против 37.0%;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ; OR=0.4; 95%CI: 0.17-0.97). Сравнительный анализ различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPВ проведенный в группе пациентов ХСН с ФК III по сравнению группами контроля и ХСН с ФК I выявил наличие достоверно значимых отличий в доле носительства минорного генотипа С среди больных с увеличением риска развития заболевания почти в 2.0 раза (44.2% против 59.8%;  $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ; OR=1.9; 95%CI: 1.01-3.46) (рис.5).



Примечание: \* $p=0,04$  по сравнению с контрольной группой и I ФК

**Рисунок 5. Распределение генотипов полиморфизма гена NPPВ в зависимости от ФК**

Изучение генетических особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPВ в зависимости от типов ДДЛЖ выявило, что среди пациентов с псевдонормальными типом ДДЛЖ по сравнению с пациентами с нарушением релаксации было установлено статистически достоверное снижение частоты генотипа Т/Т в 2.7 раза (36.5% против 17.8%;  $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ; RR=2.0; 95% CI: 0.99-4.24; OR=2.7; 95% CI: 1.03-6.8). Данные особенности свидетельствуют о снижении защитной роли полиморфизма Т/Т в отношении развития псевдонормальной ДДЛЖ, тогда как в отношении генотипа С/С, напротив, можно утверждать, о его значении в качестве возможного генетического маркера, повышающего риск формирования псевдонормальной ХСН (рис.6).



Примечание: \* $p=0,04$  по сравнению с псевдонормальным типом ДДЛЖ

**Рисунок 6. Распределение генотипов полиморфизма гена NPPB в зависимости от типа ДДЛЖ**

Таким образом, эти различия свидетельствуют о значимой ассоциации функционально неблагоприятного С аллеля с формированием тяжелого течения ХСН. Данный аллель увеличивает риск развития среднетяжелой и тяжелой форм ХСН почти в два раза ( $P<0.05$ ). Следовательно, доказано относительно высокая прогностическая эффективность неблагоприятных аллеля С и генотипа С/С локуса rs198389 гена NPPB в качестве самостоятельных маркеров предрасположенности ХСН ФК II и III. Между тем, четко прослеживается и закономерность, что аллель Т локуса rs198389 гена NPPB оказывает протективное действие не только на формирование ХСН, но и на степени тяжести ХСН с высоким достижением статистической значимости ( $P<0.05$ ).

Оценивая вклад полиморфизма rs198389 гена NPPB в качестве самостоятельного маркера среди пациентов ХСН в зависимости от уровня СКФ, можно отметить отсутствие его прогностической эффективности в качестве самостоятельного маркера прогнозирования предрасположенности к ХСН с уровнями СКФ  $>60$  мл/мин и СКФ  $<60$  мл/мин. Оценивая долю распределения частот генотипов Т/Т (28.4% против 25.4%), Т/С (51.1% против 51.5%) и С/С (20.4% против 23.1%) в 1 группе больных с уровнем СКФ  $>60$  мл/мин не выявлены наличие значимых различий по сравнению с таковыми в общей группе пациентов ХСН.

В пятой главе диссертации «**Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности с учетом клиничко-нейрогуморальных и генетических факторов**» представлены результаты исследования фармакогенетической эффективности АМКР и создания алгоритма прогнозирования течения и прогноза ХСН.

Для оценки фармакогенетической эффективности длительного приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов – спиронолактона и эплеренона. Анализ результатов исследования показал, что у больных ХСН через 6 месяцев лечения было отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ, что выражалось

в снижении показателя максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е), увеличении максимальной скорости позднего наполнения предсердий (А), изменении соотношения Е/А, уменьшении времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), уменьшении времени замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT).

У больных с I ФК ХСН после 6-месячной оптимальной медикаментозной терапии отмечалось улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, что выражалось в снижении показателя Е на 14,1% и увеличении А на 15,1%. Соотношение Е/А составила  $0,93 \pm 0,28$ . Показатели времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени замедления скорости в фазу раннего наполнения ЛЖ (DT) составили  $191,6 \pm 39,8$  мс и  $90,4 \pm 13,8$  мс ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Диастолическая функция ЛЖ у больных 1 группы со II ФК ХСН, принимавших оптимальную медикаментозную терапию с включением спиронолактона характеризовалось уменьшением параметра Е на 11,3% ( $p < 0,05$ ) и А на 12,9% ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось улучшением показателей IVRT и DT на 8,8 и 12,9% ( $p < 0,05$ ). Данные показатели у больных с III ФК изменились достоверно, составляя 13,4% ( $p < 0,01$ ) и 13,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отношения Е/А составило  $1,28 \pm 0,13$ . Показатели IVRT и DT улучшились на 10,4 ( $p < 0,05$ ) и 12,8% ( $p < 0,01$ ).

У больных II группы со II ФК ХСН, принимавших в оптимальной медикаментозной терапии эплеренон наблюдалось снижение параметра Е на 12,9% ( $p < 0,05$ ) и показателя А на 15,5% ( $p < 0,05$ ), а IVRT составили  $161,79 \pm 21,48$  ( $p < 0,05$ ) мс и DT  $94,21 \pm 11,72$  ( $p < 0,05$ ). Отношения Е/А составило  $1,29 \pm 0,11$ . Показатели IVRT и DT улучшились на 12,5 ( $p < 0,05$ ) и 13,3% ( $p < 0,05$ ).

Оценка диастолической функции ЛЖ у больных ХСН в динамике лечения показал положительное изменение структуры диастолической функции ЛЖ: диастолическая дисфункция определилась у 117 (54,4%) больных, из них у 27,4% (59 больных) определен I тип ДДЛЖ, у 16,7% (36) больных II тип – ДДЛЖ и у 10,2% (22) больных III тип ДДЛЖ.

У больных с I ФК ХСН после 6 месяцев лечения сумма баллов по шкале ШОКС составила  $2,4 \pm 0,5$  баллов ( $p < 0,01$ ) соответственно, что сопровождалось увеличением показателя ТШХ до  $603,7 \pm 51,5$  м соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных со II ФК ХСН 1 группы после 6 месяцев лечения также отмечена была положительная динамика клинического течения заболевания, сумма баллов по шкале ШОКС составила –  $3,7 \pm 0,34$  баллов ( $p < 0,01$ ) соответственно. У больных 2 группы данный показатель составил  $3,4 \pm 0,4$  баллов ( $p < 0,01$ ). У больных с III ФК в группе спиронолактона после 6 месяцев лечения сумма баллов по шкале ШОКС составила  $6,6 \pm 0,6$  баллов ( $p < 0,01$ ) соответственно, а в группе эплеренона –  $5,3 \pm 0,5$  баллов соответственно ( $p < 0,01$ ). Полученные данные показали достоверное улучшение показателей клинического течения заболевания в обеих группах. Это сопровождалось с увеличением дистанции ТШХ на 20,4% ( $p < 0,05$ ) и 23,9% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными показателями в 1 группе больных и на 24,1 ( $p < 0,05$ ) и 30,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно во 2 группе больных.

В динамике наблюдения у больных в обеих группах контролировали показатели СКФ-ЕРІ и уровня калия. У больных с ФК II и III ФК ХСН при проводимой терапии с АМКР отрицательного эффекта не наблюдалось

Анализ результатов изучения шестимесячной терапии на фоне комплексного лечения в группе спиронолактона на содержание нейrogормонов в крови у больных ХСН показал, что у больных I ФК снижение уровня Ал составило 27,8% ( $p<0,05$ ), и МНУП – 21,8% ( $p<0,05$ ).

В результате проводимой оптимальной медикаментозной терапии у больных I группы со II ФК содержание Ал снижалось на 26,6% ( $p<0,05$ ) от исходных значений, а содержание МНУП снижалось на 20,2% ( $p<0,01$ ). У больных с III ФК наблюдалось достоверное снижение только уровня Ал на 20,2% ( $p<0,05$ ). Уровень МНУП снижался на 10,9% ( $p<0,05$ ) от исходного значения.

Результаты изучения влияния шестимесячной терапии эплереноном на содержание Ал и МНУП в крови у больных ХСН ФК II показало достоверное снижение содержания Ал на 27,1% ( $p<0,01$ ), а МНУП на 23,9% ( $p<0,05$ ) от исходных показателей. У больных с III ФК в результате проводимой терапии содержание Ал снизился на 31,8% ( $p<0,001$ ), а МНУП на 24,9% ( $p<0,01$ ) от исходных показателей.

Результаты сравнительной эффективности спиронолактона и эплеренона показали, что эффективность комплексной терапии на уровень нейrogормонов почти аналогична в обеих группах у больных с ФК II. Однако у больных с ФК III имеется явное превосходство комплексной терапии с эплереноном, чем с спиронолактоном.

С целью оценки эффективности спиронолактона и эплеренона на показатели Ал и МНУП, как основные биомаркеры неблагоприятного прогноза и прогрессирования ХСН, нами были проанализированы данные больных молекулярно-генетических исследований, не ответивших в ходе лечения положительно на уровень МНУП и Ал. Через 6-месячной терапии с применением спиронолактона и эплеренона у 8 больных: в 1 группе у 5 больных, во 2 группе, принимавших эплеренон у 3 больных наблюдались высокие показатели уровня Ал, у 10 больных: в 1 группе у 6 больных, во 2 группе – 4 больных) уровня МНУП. У 11 больных в 1 группе у 6 больных, во 2 группе у 5 больных наблюдалось недостоверное снижение показателей Ал и МНУП. Анализ полученных данных фармакогенетического эффекта показал, что у больных ХСН сниженный терапевтический эффект по ассоциации с нейrogормонами наблюдался у носителей Т аллели и Т/Т полиморфизма С344Т гена СYP11В2 и аллели С и генотипа С/С генотипа полиморфизма Т381С гена МНУП ( $p<0.05$ ).

С целью ранней диагностики и определения тяжести нарушений диастолической функции ЛЖ составлена программа алгоритма определения тяжести диастолической дисфункции ЛЖ (рис.7).

**АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА**

Соотношение E/A:		
<input type="radio"/> 1,0-1,5	<input type="radio"/> Меньше 1,0	<input type="radio"/> Больше 1,5
Показатели IVRT:		
<input type="radio"/> 70-90 мс	<input type="radio"/> более 100 мс	<input type="radio"/> менее 60 мс
Показатели DT:		
<input type="radio"/> 160-250мс	<input type="radio"/> более 250 мс	<input type="radio"/> менее 150 мс
Показатели E`:		
<input type="radio"/> более 9	<input type="radio"/> 8-4	<input type="radio"/> менее 3
Соотношение E/E`:		
<input type="radio"/> менее 8	<input type="radio"/> 9-14	<input type="radio"/> более 15
Баллы:	Степень тяжести диастолической дисфункции:	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<input type="button" value="Прогноз"/> <input type="button" value="Сброс"/> <input type="button" value="Выход"/>		
Программа защищена авторским правом ©		

**Рисунок 7. Программа-калькулятор для определения степени тяжести диастолической дисфункцией ЛЖ**

Для ранней диагностики прогнозирования течения ХСН разработан прогностическая матрица для комплексной оценки риска неблагоприятного прогноза с учетом клинических критериев заболевания, нейрогуморальных факторов, диастолической функции ЛЖ, генетического полиморфизма, включающий оценку диагностической ценности и прогностической значимости отдельных диагностических критериев с построением математической модели признаков (рис.8) и на основании ее разработана программа - калькулятор для оценки индивидуальной риск-стратификации больного. Для прогнозирования течения ХСН использован метод, основанный на теории распознавания признаков с вероятностным подходом. На основании дисперсионного анализа разработанная модель прогнозирования течения заболевания специфичностью 95% и чувствительностью 87% позволяет прогнозировать риск развития неблагоприятного течения заболевания и прогноза.

**ПРОГРАММА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Показатели теста шестиминутной ходьбы (ТШХ):

426-550 метров       150-300 метров  
 301-425 метров       Менее 150 метров

Оценка по системе ШОКС:

до 3,5       5,8-8,5  
 3,5-5,5       более 8,5

Соотношение Е/А:

1,0-1,5 (I тип)       Менее 1,0 (II тип)       Больше 1,5 (III тип)

Показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ):

Более 50 %       50-40 %       Менее 40 %

Уровень Альдостерона:

менее 200 пг/мл       более 200 пг/мл

Уровень МНУП:

менее 400 пг/мл       более 400 пг/мл

Полиморфизм C(-344) T CYP11B2:

C/C генотип       C/T генотип       T/T генотип

Полиморфизм T(-381) C NPPB:

T/T генотип       C/T генотип       C/C генотип

Баллы:       Прогноз:

Программа защищена авторским правом ©

**Рисунок 8. Программа-калькулятор для прогнозирования течения ХСН**

Применение данной программы дает возможность своевременно определить больных с неблагоприятным течением заболевания, входящих в группу высокого риска. С практической точки зрения очень важно для клинициста выявление индивидуальной стратификации риска прогноза у пациента с целью оптимизации лечения, профилактики осложнений, улучшения клинического течения заболевания.

На основании полученных научных результатов был разработан алгоритм ведения пациентов ХСН с назначением АМКР, которая дает возможность их дифференцированного подбора с учетом клинико-нейрогуморальных и генетических детерминант (рис.9).



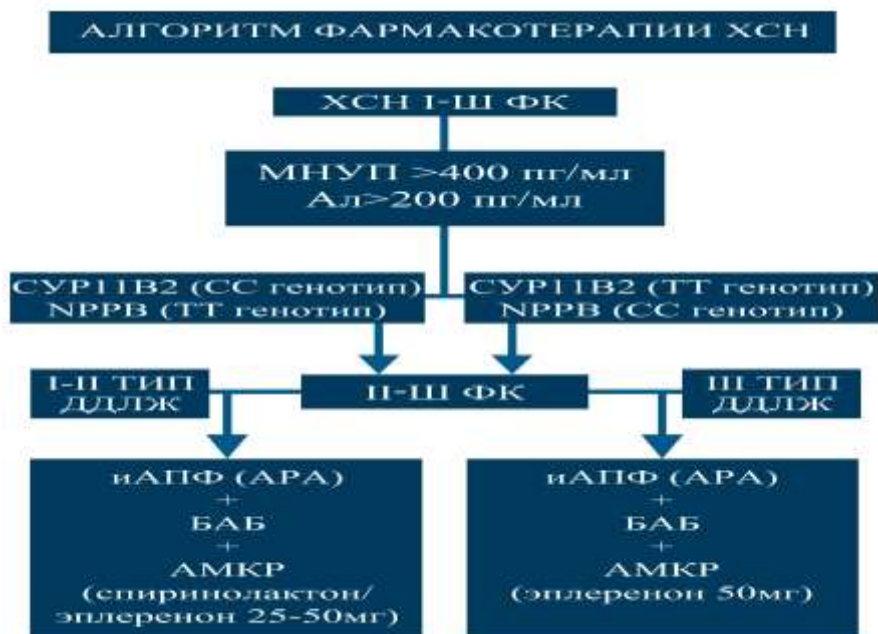


Рисунок 9. Алгоритм фармакотерапии ХСН

## ВЫВОДЫ

1. У больных ХСН нарушения диастолической функции были определены у 73,9% (159 больных) больных. При этом I тип (замедленной релаксации) был зафиксирован у 36,3% (78 больных), II тип – (псевдонормальный) у 22,8% (49), III тип (рестриктивный) – у 14,9% (32) больных. Анализ типов диастолической дисфункции показал преобладание нарушения релаксации у 49 % больных и наблюдалось увеличение числа больных с рестриктивным типом нарушения диастолической функции при нарастании ФК ХСН.

2. При ХСН клиническое течение заболевания и диастолическая дисфункция ЛЖ ассоциируется с повышенным уровнем нейrogормонов и характеризуется достоверно высокими уровнями показателей Ал и МНУП у больных с рестриктивным типом ДДЛЖ. Выявлена прямая корреляция уровня Ал и МНУП с показателем максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ - E ( $r=0,62$ ).

3. У больных ХСН выявлено увеличение количества гомозигот Т/Т локуса rs1799998 гена CYP11B2 в общей группе больных ХСН и группе пациентов ХСН с ФК III по сравнению с группой контроля с высокими отношениями шансов, свидетельствующие о повышении риска развития ХСН тяжелого течения (ФК III) в 2.1 раза ( $\chi^2=3.9$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.1).

4. У больных ХСН установлена зависимость между носительством гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs1799998 гена CYP11B2 с повышением риска формирования рестриктивной формы диастолической дисфункции почти в два раза ( $\chi^2=5.7$ ;  $p=0.02$ ; OR=2.6), что показывает прогностическую роль Т/Т генотипа в повышении риска развития данного типа ДДЛЖ.

5. Увеличение частоты носительства мутантного генотипа Т/Т, статистически достоверно увеличивает риск развития тяжелого течения ХСН с СКФ <60 мл/мин в 2.2 раза ( $\chi^2=6.7$ ;  $p=0.01$ ; OR=2.6) и мутантный генотип Т/Т полиморфизма гена CYP11B2 (rs1799998) можно рассматривать в качестве самостоятельного генетического маркера, ассоциируемого с тяжелыми нарушениями почечных функций, сопровождающиеся значительным снижением СКФ.

6. Анализ генетических детерминант гена rs 198389 NPPВ у больных ХСН выявил связь между С / С генотипом и высоким риском развития ХСН. Анализ частот аллелей и распределения генотипов полиморфизма rs 198389 гена NPPВ в группе больных ХСН с III ФК характеризовался достоверным увеличением в 2,0 раза риска развития заболевания ассоциированная с минорным С аллелем по сравнению с I ФК ХСН и группой контроля ( $\chi^2=4.1$ ;  $p=0.04$ ; OR=1.9).

7. Различия частот генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPВ в отношении диастолической функции ЛЖ при ХСН (с нарушением релаксации, псевдонормальные и рестриктивные) позволили выявить различный характер ассоциаций: гомозиготный генотипический вариант С/С данного локуса повышает риск развития ХСН только псевдонормального типа ДДЛЖ ( $\chi^2=4.2$ ;  $p=0.04$ ; OR=2.0). Функционально благоприятный генотип Т/Т, напротив, проявил себя защитным фактором по отношению к развитию исключительно ХСН с нарушением релаксации.

8. Длительное лечение с включением в оптимальную медикаментозную терапию спиронолактона и эплеренона способствует улучшению клинического течения заболевания, диастолической функции ЛЖ, характеризующееся уменьшением количества больных с рестриктивным типом ДД, нейрогуморальных факторов, которое достоверно выше в группе больных в группе эплеренона.

9. На основе клинико-функционального мониторинга и комплексной оценки нарушений разработаны алгоритмы диагностики и принципы патогенетически ориентированных схем лечения больных ХСН с нарушением диастолической функции ЛЖ и на основании результатов дисперсионного анализа разработанная модель прогнозирования течения заболевания специфичностью 95% и чувствительностью 87% позволяет прогнозировать развитие неблагоприятного течения заболевания и прогноза.

**THE RESEARCH COUNCIL DSc.26.04.2019.Tib.64.01 ON AWARDING  
DOCTORS OF SCIENCE DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**NURITDINOV NURIDDIN ANVARHODJAEVICH**

**CLINICAL - NEUROHUMORAL AND GENETIC ASPECTS OF LEFT  
VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH  
CHRONIC HEART FAILURE**

**14.00.06 –Cardiology**

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL (DSc) DISSERTATION  
IN MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2021**

**The theme of doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2020.2.PhD/Tib416.**

Doctoral (DSc) dissertation was carried out in the Tashkent Medical Academy

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (uzbek, russian, English (rezume)) languages on the website Scientific Council at [www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz) and on the website of «ZiyoNet» [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:**

**Kamilova Umida Kabirovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:**

**Vasyuk Yury Aleksandrovich**  
Doctor of Medicine, Professor (Russian Federation)

**Gadaev Abdigaffor Gadoevich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Abdullaeva Guzal Djaloliddinovna**  
Doctor of Medicine

**Leading organization:**

**Specialized Scientific-Practical Center of Cardiology**  
(Public Belarus)

Protection will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_ 2021 at \_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology improvement. (Address: 100107, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osyo street, 4. Tel. /Fax (+99871) 237-38-16, e-mail: [iscardio@cardiology\\_uzb](mailto:iscardio@cardiology_uzb) )

It is possible to get acquainted with doctoral dissertation at the Information Resource Center of Republican specialized scientific and practical medical center of Cardiology (registered under the number \_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osyo street, 4. Tel. (+99871) 237-38-16.

Abstract of the dissertation was distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021.

(Registry record № « \_\_\_\_ » dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021).

**R.D.Kurbanov**

Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Academician

**G.U.Mullabaeva**

Scientific Secretary of Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**A.B. Shek**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for Award of the degree of Doctor of Science Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to develop of recommendations for early diagnosis and prognosis of CHF progression and improvement of optimization of approaches to treatment, taking into account neurohumoral and genetic factors.

**The object of the study** was 215 patients with ischemic heart disease (CHD) with functional class I-III FC CHF, who were hospitalized at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

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

for the first time the features of distribution and the degree of participation of polymorphism of genes of aldosterone synthase C (-344) T CYP11B2 and brain natriuretic peptide T (-381) C NPPB in the development of CHF in persons of Uzbek nationality were determined;

substantiated that in patients with CHF there is an increase in neurohumoral factors interrelated with the type of diastolic dysfunction of the heart and the severity of the course of the disease, and the importance of predicting the course of the disease and prognosis, as well as evaluating the effectiveness of treatment, was proved;

for the first time the features of the molecular genetic determinants of the genes of aldosterone synthase CYP11B2 (rs1799998) and brain natriuretic peptide NPPB (rs 198389) in the development of chronic heart failure in Uzbek nationals were revealed and their association with the clinical course of the disease and impaired diastolic heart function was proved;

determined clinical, neurohumoral, imaging and genetic predictors of the severity of the course of the disease, the risk of developing restrictive diastolic dysfunction of the left ventricle and renal dysfunction in chronic heart failure;

algorithms for the diagnosis of progression of diastolic dysfunction of the heart and clinical course, treatment of CHF and a model for predicting the disease have been developed, and approaches of pathogenetic treatment have been improved taking into account neurohumoral and genetic studies.

**Implementation of research results.** Based on the obtained scientific results on clinical and diagnostic aspects and treatment of chronic heart failure for implementation in practical health care:

approved methodological recommendations «Early diagnosis of renal dysfunction in patients with chronic heart failure» (Conclusion of the Ministry of Health of Uzbekistan No. 8n-r / 179 of 22.06.2020). These guidelines allow timely diagnosis of renal dysfunction in patients with chronic heart failure;

approved methodological recommendations "A method for early diagnosis of diastolic function disorders in patients with chronic heart failure" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8Н-Д/265-сон 12.12.2020). These guidelines allow early diagnosis of violations of the diastolic function of the heart in patients with CHF;

Scientific results on the diagnosis and treatment of chronic heart failure have been introduced into practical health care, including in the practical activities of the

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, the Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Cardiology, specialized somatic clinic of the Tashkent region and the Central multidisciplinary clinic of the Yunusabad region (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09/12062 of 15 September 2021). The introduction of the obtained scientific results into practice made it possible to improve the early detection and course of the disease, the prevention of complications, and a decrease in the number of hospitalizations in patients with CHF..

**Structure and the scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 main chapters, conclusion and bibliography. The scope of the dissertation is 185 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Нуритдинов Н.А. Изучение нейрогуморальных маркеров у больных хронической сердечной недостаточностью // Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2019. – № 2 – С. 14-17. (14.00.00, №5)
2. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Оценка сравнительной эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов на нейрогуморальные параметры у больных хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. – № 4 – С.5-9. (14.00.00, №7)
3. Нуритдинов Н.А., Хамраев А.А. Сравнительная эффективность спиронолактона и эплеренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Беларуси. – Минск, 2020. – том 12, №2 – С.270-275. (14.00.00, №62)
4. Нуритдинов Н.А., Камилова У.К. Изучение эффективности спиронолактона и эплеренона на диастолическую функцию левого желудочка и уровень нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2020. – №6 – С. 31-37. (14.00.00, №59)
5. Nuritdinov N.A. Association of the Polymorphism rs1799998 CYP11B2 Gene with Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Heart Failure//American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Vol.11.–№ 8. – P. 598-601. (14.00.00, № 2)
6. Nuritdinov N.A., Kamilova U.K., Zakirova G.A., Khamraev A.A. Features of violations of the diastolic function of the left ventricle in patients with chronic heart failure, depending on the clinical course of the disease // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2021. Vol. 8 (Issue 02) –P.1169-1179. (14.00.00; 12-Index Copernicus; Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 5.64)
7. Nuritdinov N.A., Khamraev A.A. Evaluation of the comparative effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic heart failure // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. Vol. 25 (Issue 4)–P.15130-15136. (14.00.00; H-INDEX – 7; Impact Factor – 0,90)
8. Нуритдинов Н.А. Ассоциация полиморфизма 1799998 гена CYP11B2 с диастолической функцией левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью //Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана – 2021. –№ 4. – С. 36-38. (14.00.00, № 17)
9. Nuritdinov N.A. Study of the Gene rs1799998 of the CYP11B2 in patients with Chronic Heart Failure //European journal of pharmaceutical and medical research. Dehli, India – 2021. – №8(9), P. 13-16 (14.00.00; 12 – Index Copernicus; Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 6.222)
10. Нуритдинов Н.А. Изучение полиморфизма гена CYP11B2 (1799998) у больных хронической сердечной недостаточностью //Tibbiyotda yangi kun. – 2021. – № 3. – С. 182-186 (14.00.00 № 22)

11. Нуритдинов Н.А., Камилова У.К., Хамраев А.А. Особенности C(-344)T полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Беларуси. – Минск, 2021. – том 13, № 5 – С.681-686. (14.00.00, №62)

12. Nuritdinov N.A., Kamilova U.K. Study of the Gene rs1799998 of the CYP11B2 and rs198389 NPPV Polymorphism with Chronic Heart Failure // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Vol.11.–№ 9. – P. 611-614. (14.00.00, № 2)

13. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Бобоев К.Т., Машарипова Д.Р. Юрак ишемик касаллиги бор беморларда сурункали юрак этишмовчилиги кечишини прогнозлаш усули № IAP 05782 Ихтиро //Расмий ахборотнома, Тошкент. – 2019. – 3 (215). – Б.73.

### **II бўлим (II часть, II part)**

14. Нуритдинов Н.А. Оценка сравнительной эффективности длительного приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов на показатели диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // Научно-аналитический журнал. Научная перспектива. – Уфа, 2019. – № 9 – С. 50-52.

15. Nuritdinov N.A., Kamilova U.K. Evaluation of the effectiveness of long-term administration of mineralocorticoid receptors on indicators of diastolic function of left ventricle in patients with chronic heart failure // International Conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». – Part 2. – 28 September 2019. – Beijing PRC. – P. 104-107.

16. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А., Хамраев А.А. Оценка прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом показателей нейрогуморальной системы //Достижения науки и образования. – Иваново, 2020. – №13(67) – С. 31-34.

17. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Тагаева Д.Р. Прогнозирование развития дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью //Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – Минск, 2020. – том 4, №1 – С.839-845.

18. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р. Роль мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в развитии дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Достижения науки и образования. – Иваново, 2020. – №13(67) – С. 35-39.

19. Kamilova U. K., Nuritdinov N.A. The role of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in the development of chronic heart failure // Монография – Пекин, 2019. – 71С.

20. Нуритдинов Н.А., Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Сурункали юрак этишмовчилигида прогнозни чап қоринча диастолик функциясини хисобга олган ҳолда аниқлаш учун дастур // Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. №DGU 08059 – Тошкент, 2020.



21. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Юрак диастолик дисфункцияси оғирлик даражасини аниқлаш алгоритми // Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. №DGU 08062 – Тошкент, 2020.

22. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Закирова Г.А. Ранняя диагностика дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Методические рекомендации – Ташкент, 2020. – 39с.

23. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Способ ранней диагностики нарушений диастолической функции сердца у больных ХСН // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2020. – 26с.

24. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Особенности диастолической функции левого желудочка у больных ХСН // Сборник материалов VIII Международного форума кардиологов и терапевтов 27-29 марта 2019 года г. Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Дополнительный выпуск (март). 2019; 18, С. 85.

25. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Изучение эффективности эплеренона на нейрогуморальные параметры у больных хронической сердечной недостаточностью // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» – Санкт-Петербург, 18-20 апреля, 2019. - С.126.

26. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Оценка эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных хронической сердечной недостаточностью // V Съезд Евразийской ассоциации терапевтов. – Минск, 16-17 мая, 2019.- С.50-51.

27. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А. Прогнозирование неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Сборник тезисов XIII Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» – Нижний Новгород, 21-22 мая, 2019. Журнал «Cardio Соматика» 2019; 10 (2). С.27.

28. Нуритдинов Н.А., Камилова У.К. Оценка сравнительной эффективности спиронолактона и эплеренона у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов VII Евразийского конгресса кардиологов, 17-18 мая 2019 года, Ташкент, Узбекистан. Евразийский кардиологический журнал, приложение совместный выпуск Кардиология Узбекистана. – 2019, №2 (52) – С.271.

29. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Изучение эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов на нейрогуморальные показатели у больных хронической сердечной недостаточностью // Тезисы Республиканской Юбилейной научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний» 1-2 мая 2019г., г.Ташкент. Научно-практический журнал Терапевтический вестник Узбекистана. – 2019, – №2. – С.29-30.

30. Nuritdinov N.A. Evaluation of the relative effectiveness of spironolactone and eplerenone on left ventricular diastolic function in patients with CHF //

International Young Academy of Cardiology Congress. – Bafra, 18-22 September, 2019. – P. 30.

31. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Расулова З.Д. Клинико-функциональное состояние и параметры ремоделирования миокарда во взаимосвязи с функциональным состоянием почек у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов» – Екатеринбург, 24-26 сентября, – 2019. – С.668.

32. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Ибабекова Ш.Р., Машарипова Д.Р. Динамика показателей диастолической функции левого желудочка больных с хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек на фоне лечения. Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально значимых заболеваний» 19 сентября 2019 года г. Бухара. С.54-55.

33. Nuritdinov N.A., Kamilova U. K. Efficiency of eplerenone on neurological parameters in patients with chronic heart failure // Cardiovascular Innovations and Applications. – 2019, – Vol.4. – P. E1011.

34. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Хакимова Р.А. Оценка эхокардиографических показателей сердца у больных хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса // VIII Евразийский конгресс кардиологов. – Сборник тезисов. – Москва, 27-28 мая – 2020.– С.67.

35. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Хакимова Р.А., Закирова Г.А. Сравнительная оценка влияния спиронолактона и эплеренона на показатели диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Казань, 29 сентября – 01 октября, 2020г. – С.763.

36. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Ибабекова Ш.Р., Тошев Б.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги бор бўлган беморларда даволаш фонида чап қоринчанинг диастолик фаолияти кўрсаткичлари динамикаси // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020.– № 3 – С.36.

37. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Nuritdinov N.A., Masharipova D.R., Ibabekova Sh.R. Dynamics of indicators of diastolic function of the left ventricle of patients with chronic heart failure during treatment // European Journal of Heart Failure. – 2020. 22(Suppl. S1) – 2-145 – P.88.

38. Kamilova U.K., Nuritdinov N.A. Study of the effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists on neurohumoral parameters in patients with chronic heart // European Journal of Heart Failure. – 2020. 22(Suppl. S1) – 2-145 – P.361.

39. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Хакимова Р.А. Оценка эхокардиографических показателей сердца у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной и промежуточной фракцией выброса // Ежегодная всероссийская научно-практическая

конференция «Кардиология на марше» Кардиологический вестник. – Москва. 2020- Специальный выпуск. 9-11 сентября 2020г. – С.63-64.

40. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Nuritdinov N. A., Zakirova G.A. The effect of spironolactone and eplerenone on the level of brain natriuretic peptide and aldosterone in patients with chronic heart failure // European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2020. Vol. 19 (Suppl. S1) – 2-145 – P.6-7.

41. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А., Атаходжаева Г.А., Икрамова Ф.А., Рахимов А.Н., Раджабова Г.М. Показатели ремоделирования левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса // Материалы X Международного форума кардиологов и терапевтов 23-25 марта 2021 года г. Москва. Приложение к Международному журналу сердца и сосудистых заболеваний. – 2021; – Том 9, – №29 – С.29-30.

42. Нуритдинов Н.А., Закирова Г.А., Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Изучение нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточности // Материалы X Международного форума кардиологов и терапевтов 23-25 марта 2021 года г. Москва. Приложение к Международному журналу сердца и сосудистых заболеваний, 2021; Том 9, № 29. – С.59.

43. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Хакимова Р.А. Оценка показателей ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» - Санкт-Петербург, 22-24 апреля, 2021. – С.294.

44. Камилова У.К., Нуритдинов Н.А. Оценка сравнительной эффективности антагонистов АМРК на показатели диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» - Санкт-Петербург, 22-24 апреля, 2021. – С.300.

45. Нуритдинов Н.А., Закирова Г.А., Камилова У.К. Сурункали юрак этишмовчилиги билан касалланган беморларда спиронолактон ва эпленероннинг буйрак функционал ҳолатининг кўрсаткичларига таъсири «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» Республика илмий-амалий анжумани. Андижон. 2021. – Б. 202.

46. Закирова Г.А., Камилова У.К., Нуритдинов Н.А., Бобоев К.Т. Особенности полиморфизма гена натрийуретического пептида (NPPB) у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиологический вестник 2021. Специальный выпуск. Тезисы конференции «Кардиология на марше 2021». – С.31.

47. Нуритдинов Н.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т., Ибабекова Ш.Р. Особенности полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) у больных хронической сердечной недостаточностью с диастолической дисфункцией левого желудочка// Кардиологический вестник 2021. Специальный выпуск. Тезисы конференции «Кардиология на марше 2021». – С.39.

Автореферат « Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (5.10.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: 11.10.2021 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 4. Адади: 60. Буюртма: № 62.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.