

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

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**МАШАРИПОВА ДИЛЯФРУЗ РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН СУРУНКАЛИ ЮРАК  
ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА АНГИОТЕНЗИН  
АЛМАШТИРУВЧИ ФЕРМЕНТ ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИГА БОҒЛИҚ  
ҲОЛДА КАСАЛЛИК КЛИНИК КЕЧИШИ ВА ПРОГНОЗИНИ ЎРГАНИШ**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Машарипова Диляфруз Рахматиллаевна**

Буйраклар дисфункцияси билан сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда ангиотензин алмаштирувчи фермент гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда касаллик клиник кечиши ва прогнозини ўрганиш..... 3

**Машарипова Диляфруз Рахматиллаевна**

Изучение клинического течения и прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек в зависимости от полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента ..... 21

**Masharipova Dilyafruz Raxmatillayevna**

Study of the clinical course and prognosis in patients with chronic heart failure with renal dysfunction depending on the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published work ..... 42

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

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ  
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**МАШАРИПОВА ДИЛЯФРУЗ РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН СУРУНКАЛИ ЮРАК  
ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА АНГИОТЕНЗИН  
АЛМАШТИРУВЧИ ФЕРМЕНТ ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИГА БОҒЛИҚ  
ҲОЛДА КАСАЛЛИК КЛИНИК КЕЧИШИ ВА ПРОГНОЗИНИ ЎРГАНИШ**

**14.00.06 – Кардиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.1.PhD/Tib748 рақам билан рўйхатга олинган**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:** **Камилова Умида Кабировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Мухамедова Муяссар Гафурджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Сабиров Максуд Атабаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент тиббиёт академияси**

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «6» сентябрь соат 12<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Мирзо Улугбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: [info@cardiocenter.uz](mailto:info@cardiocenter.uz))

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (13 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент Мирзо Улугбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Диссертация автореферати 2021 йил «22» декабрь тарқатилди.

2021 йил «22» декабрь даги 13 рақамли реестр бўенномаси.



**Р.Д.Курбанов**

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

**Г.У.Мудлабаева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар доктори

**А.Б.Шек**

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

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё миқёсида энг кўп тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби эканлигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... ЮҚТК дан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30%ини ташкил қилади...»<sup>1</sup>. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра, ЮҚТКдан ўлим сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда кўпроқ учрайди. СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясининг мавжудлиги салбий клиник натижанинг предиктори эканлигини белгилайди ва у СЮЕда 25% дан 60% гача тарқалган. Коптокчалар фильтрация тезлигининг (КФТ) пасайиши ЮҚТКда салбий прогнознинг белгиси сифатида қабул қилинган: КФТ<60 мл/дақиқа/1,73м<sup>2</sup> ни ашқил этган беморларда ўлим хавфи 2,1 баравар ортади. Касаллик ривожланишининг дастлабки босқичлари касалликнинг клиник белгиларини эрта аниқлашда сезгир клиник, лаборатория ва генетик усулларни қўллаш долзарб вазифадир.

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 буйраклар дисфункциясини объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатларини ва эрта 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 юрак-қон томир 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 профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда сурункали юрак етишмовчилиги касалликларда клиник-генетик ўзгаришларни ташхислаш ва касаллик ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш ҳамда

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

ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

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 диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI «Тиббиёт ва фармакология» йўналиши бўйича бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Охириги йилларда қатор тадқиқотлар юрак-қон томир касалликлари патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган (Congrad N., 2019; Мареев Ю.Н., 2020). СЮЕ патогенезида ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг (РААТ) аҳамияти ўрганилган ва касалликнинг шаклланиши, кечиши ва прогнозининг муҳим омили бўлган нейрогуморал омилларни баҳолаш даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим ўрни кўрсатилган (Albert N.M., 2021; Беленков Ю.Н., 2020).

РААТ тизими гуморал омилларининг фаоллашуви буйраклар фаолиятига ҳам таъсир қилиши аниқланган (Ames M.K. et al. 2019; Арутюнов Г.П., 2019). Бир қатор тадқиқотларда СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси (БД) ривожланиши касаллик прогнозини ёмонлаштириши ва КФТнинг пасайиши салбий прогностик омил сифатида кўрсатилган (Banerjee D., 2021). Бу беморларда креатинин (Кр) миқдорининг ошиши ва КФТнинг пасайиши худди чап қоринча отилиш фракцияси (ЧҚ ОФ)нинг пасайиши каби салбий прогнознинг мустақил белгилари сифатида қабул қилинади (Kim H.J., 2019). Буйрак дисфункцияси билан кечувчи СЮЕни даволашнинг замонавий тамойиллари дори воситаларининг нефропротектив самарадорлигига асосланиши зарурлиги исботланган (McCallum W, 2019; Агеев Ф.Н., 2019).

Ўзбекистонда СЮЕ ривожланиши ва патогенезида РААТ тизими нейрогуморал омилларини ўрганиш ва улар генетик полиморфизмининг юрак-қон томир касалликларининг шаклланишидаги ролини аниқлаш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган, жумладан: сурункали юрак етишмовчилигида нейрогуморал омилларни эрта ташхислаш ва даволаш (Қурбонов Р.Д., 2017; Абдуллаев Т.А., 2018; Курбанов А.К., 2019), касалликнинг ривожланишида номзод генлар полиморфизмидаги ўзгаришларнинг ўзига хослигини баҳоланган (Қурбонов Н.А., 2018; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2019), аммо сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар бироқ, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиши хусусиятлари, бу жараёнда ангиотензин

айлантирувчи ферментнинг генетик хусусиятлари ўзгаришлари ташхисотини илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлашда гуморал омилларни янги тамойилларини асослаб бериш, буйраклар функцияси ўзгаришини ташхислашда ва башоратлашда клиник-функционал ва генетик синама усулларини такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти АДСС 15.15.2 «Буйраклар дисфункцияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги ва спондилоартритларни клиник-генетик хусусиятлари ва юрак-қон томир ремоделланишини ҳисобга олган ҳолда янги ташхислаш усулларини, кечуви башорати ва фармакотерапияси янги усулларни ишлаб чиқиш» амалий лойиҳаси доирасида амалга оширилди (2015-2017йй).

**Тадқиқотнинг мақсади** буйраклар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда ангиотензинга айлантирувчи фермент генининг I/D полиморфизми билан боғлиқ ҳолда касаллик клиник кечиши ва прогнозини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларини касаллик кечиши билан боғлиқ ҳолда баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда гуморал омиллар – ангиотензин II ва альдостерон кўрсаткичларини буйраклар функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилиш;

буйраклар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда ААФ гени I/D полиморфизми хусусиятлари ва прогностик мезонларини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда лизиноприл ва лозартаннинг қиёсий самарадорлигини баҳолаш

сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда касаллик кечишини прогнозлаш усулларини такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанган 136 та I-III функционал синф (ФС) сурункали юрак етишмовчилиги бўлган (NYHA бўйича) юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан касалланган беморлар олинган.

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

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник, инструментал, биокимёвий, иммунофермент, генетик, статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида ААФ гени I/D полиморфизмининг прогностик аҳамияти устунлиги исботланган;

илк маротаба ўзбек миллатига мансуб сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида ААФ гени I/D полиморфизми генининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган;

ангиотензинга айлантирувчи фермент генининг D/D генотипининг буйраклар дисфункцияси билан бирга кечувчи оғир сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишининг белгиси сифатида роли аниқланган;

буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилиги кечишини эрта прогноз қилишга ёндашув такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

тадқиқот асосида сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфини баҳолаш учун эрта прогностик мезонлар ишлаб чиқилган;

беморларда клиник-функционал ва молекуляр-генетик кўрсаткичлар мезонлари асосида буйраклар дисфункцияси зўрайиши предикторлари аниқланган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясининг клиник-генетик кўрсаткичларини инобатга олган ҳолда касаллик кечишини эрта прогнозлаш самарадорлигини ошириш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишининг клиник - патогенетик ва генетик жиҳатларини таҳлил қилишда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади..

**Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини ривожланиши ва прогнозланишида ангиотензинга айлантирувчи фермент ген полиморфизмининг генетик хусусиятларининг аҳамиятини асослашдир.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлаш ва касаллик кечишини прогнозлаш ҳамда даволаш тамойилларини мувофиқлаштириш билан изоҳланади.

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

«Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини эрта аниқлаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 декабрдаги 8н-д/268-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйрак функцияси ўзгаришларини ташхислашни самарали амалга ошириш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйраклар дисфункциясини клиник-диагностик асослари ва уларни даволашни



такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик клиник шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 9 декабрдаги 08-09/18400-сонли маълумотномаси). Олинган натижалар сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш, касаллик клиник кечишини прогнозлаш, асоратларини олдини олишга имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 34 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## 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 ишончлилиги 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 етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишининг клиник-генетик асослари**» деб номланган биринчи бобида юрак қон-томир тизими касалликларида буйраклар дисфункциясини ривожланиш патогенезида ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг аҳамияти ва унинг генетик детерминантлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини аниқлаш методологияси**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-60 ёшдаги Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанган 136 та I-III функционал синфли сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлар тадқиқотга олинган. Уларнинг ўртача ёши  $58,8 \pm 4,7$  ёшни ташкил этди. Беморлар олти дақиқали юриш

синамаси (ОДЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди. I ФС гуруҳига 31 (22,8%) бемор ташкил этди, II ФС гуруҳини 63 (46,3%) бемор ва III ФСни 42 (30,9%) бемор ташкил этди.

Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия қуйидагича эди: АПФ ингибиторларини 50,7% беморлар, АРБлар – 49,3%, БАБ – 100%, диуретиклар – 48%, спиронолактон – 39%, эплеренон – 37%, аспирин – 100%, нитратлар – 24%, статинлар беморларнинг 94%и қабул қилган.

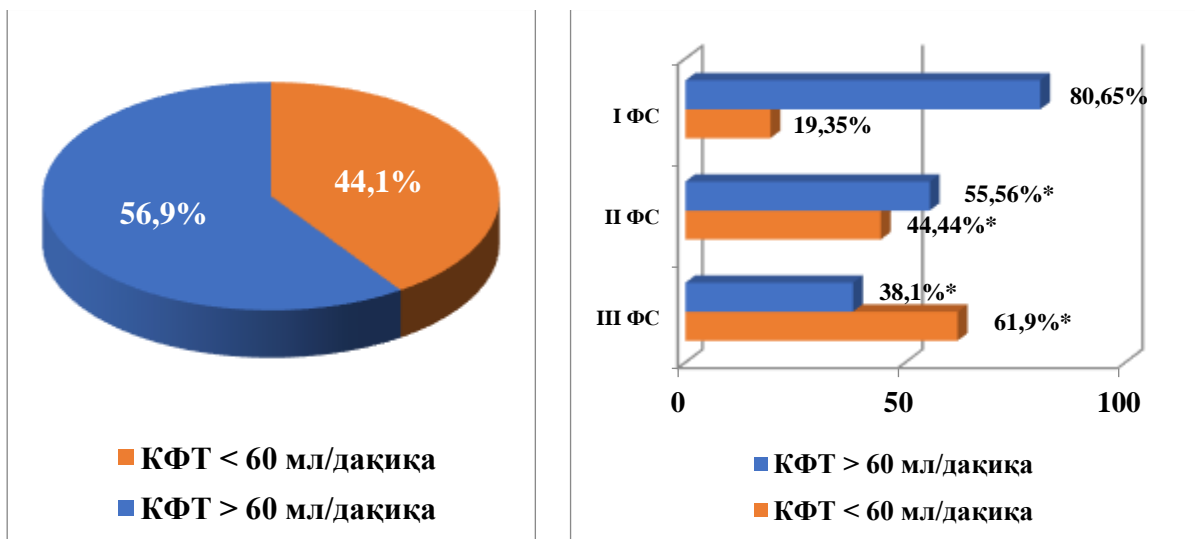
Барча беморлар кенг қамровли текширувдан ўтказилди: олти дақиқалик юриш тести (ОДЮС), клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ), ЭКГ, клиник-биокимёвий текширувлар, доплерография билан эхокардиография (ЭхоКГ). Қон плазмасида ангиотензин II ва альдостерон (Ал) миқдори «Humareader» HS (Германия) аппаратида «Sprinreact» (Испания) ва «DBC» (Канада) реагентлари ёрдамида иммунофермент таҳлил (ИФТ) ёрдамида аниқланди. ААФ-ангиотензин айлантирувчи фермент гени I/D полиморфизми Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий маркази лабораториясида ПЗР усулида ўрганилди. Коптокчалар фильтрацияси тезлиги (хКФТ) ҳисоблаш йўли орқали СКД – EPI формуласи орқали аниқланди.

Истисно мезонлари қуйидагилардан иборат: жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар, сурункали ўпка обструктив касаллиги, мураккаб аритмиялар, қандли диабет; анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда касаллик кечишида буйраклар дисфункциясининг роли**» деб номланган учинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси билан боғлиқ ҳолда касалликнинг кечиш хусусиятлари таҳлил қилинган.

СЮЕ I-III ФС бўлган беморларда хКФТ кўрсаткичи таҳлили шуни кўрсатдики, 60 (44,1%) та беморда  $xKFT \leq 60$  мл/дақиқа ва 76 (55,9%) та беморда  $xKFT > 60$  мл/дақиқа бўлганлиги кузатилди (1-расм).  $KFT \leq 60$  мл/дақиқа сезиларли даражада пасайган беморлар сони СЮЕ III ФС бўлган беморларда ишончли кўпроқ кузатилди.

СЮЕ I ФС бўлган беморларда – Кр, хКФТ мос равишда  $83,73 \pm 14,29$  мкмоль/л ва  $73,5 \pm 13,2$  мл/дақиқани ташкил этди, бунда Кр ва хКФТ кўрсаткичлари беморларнинг ёши кўрсаткичларига мос эди. СЮЕ II ФС бўлган беморларда - Кр ва хКФТ мос равишда  $91,9 \pm 13,39$  мкмоль/л ва  $71,2 \pm 13,7$  мл/дақиқа; СЮЕ III ФС бўлган беморларда мос равишда -  $102,3 \pm 15,4$  мкмоль/л ва  $67,3 \pm 11,9$  мл/дақиқани ташкил этди. СЮЕ II ФС бўлган беморларда СЮЕ I ФС бўлган беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан КФТнинг пасайиши ва Кр нинг ўсиши тенденцияси кузатилди, ҳамда улар статистик аҳамиятга эга бўлган қийматларга эришмади. СЮЕ III ФС бўлган беморларда СЮЕ I ФС бўлган беморлар кўрсаткичлари билан солиштирганда Кр миқдори ишончли 13,1%га юқори бўлди ( $p < 0,05$ ) ва хКФТ нинг мос равишда 10,8% ( $p < 0,05$ ) га пасайиши кузатилди.



Изоҳ: - гуруҳлар ўртасидаги ишончлик: \* -  $p < 0,05$

**1-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда буйрақларнинг функционал ҳолати кўрсаткичлари**

СЮЕнинг  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳидаги кўрсаткич билан солиштирганда  $K_p$  кўрсаткичи 40% ( $p < 0,05$ ) юқори ва  $\chi\text{КФТ}$  кўрсаткичи 32% ( $p < 0,01$ ) га паст эканлиги аниқланди.

СЮЕ клиник кечиши параметрларини ўрганиш - ОДЮС, КХБШ ва уларни КФТга қараб таҳлил қилиш  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳига нисбатан  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ушбу параметрларда сезиларли фарқларни кўрсатди.  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи  $304,9 \pm 81,2$  метрни ва КХБШ балларининг йиғиндиси мос равишда  $6,93 \pm 2,0$  баллни ташкил этди.  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда: КХБШ ва ОДЮС  $6,1 \pm 2,3$  балл ва  $348,4 \pm 84,6$  метрни мос равишда ташкил этди.  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ушбу кўрсаткичлар  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар билан солиштирганда мос равишда ОДЮС кўрсаткичи 14,1% ( $p < 0,05$ ) пастроқ ва КХБШ 16% ( $p < 0,05$ ) га юқори эди.  $\chi\text{КФТ}$  нинг ОДЮС натижалари билан сезиларли боғлиқлиги  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқадан камроқ ва  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқадан ортиқ бўлган беморлар гуруҳларида аниқланди.  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа ва  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳларида  $\chi\text{КФТ}$  ва ОДЮС кўрсаткичлари ўртасида ўртача тўғри корреляция ( $r = 0,41$ ,  $r = 0,48$ ) кузатилди.

СЮЕ билан касалланган беморларда эхокардиографик текширув натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, СЮЕ даражасининг ошиши билан ЧҚ миокардининг систолик функциянинг асосий кўрсаткичи сифатида чап қоринча (ЧҚ) отилиш фракцияси (ОФ) аста-секин камайиб боради. Беморларнинг иккала гуруҳидаги бошланғич қийматлар статистик жиҳатдан муҳим фарқларсиз бир-бири билан таққосланган. Биз  $\chi\text{КФТ}$  га қараб СЮЕ бўлган беморларда юракни ремоделланиш параметрларини таҳлил қилдик.  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа (60 та бемор) ва  $\chi\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа (76 та бемор) бўлган беморларда структуравий ва геометрик параметрларни ва ЧҚ диастолик функциясини таҳлил қилиш сезиларли фарқларни кўрсатди. СЮЕ билан касалланган беморларда буйрақлар дисфункцияси даражасининг ошиши билан ЧҚ отилиш фракцияси систолик функциянинг асосий кўрсаткичи сифатида босқичма-босқич камайди. Тадқиқот натижалари шуни

кўрсатдики,  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ОФ мос равишда -  $52,6 \pm 5,3\%$ , ва  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ОФ -  $45,5 \pm 6,1\%$  ни ташкил қилди.  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган СЮЕ мавжуд беморларда охирги диастолик ўлчам ва охирги диастолик ҳажм мос равишда:  $5,16 \pm 0,42$  см ва  $151,5 \pm 18,9$  мл;  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда эса мос равишда:  $6,24 \pm 0,89$  см ва  $179,6 \pm 15,8$  млни ташкил этди. Тадқиқот натижалари бўйича  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда охирги систолик ўлчам (ОСЎ) ва охирги систолик ҳажм (ОСХ) мос равишда  $4,23 \pm 0,35$  см ва  $90,1 \pm 4,2$  мл,  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда  $5,49 \pm 0,21$  см ва  $113,6 \pm 8,7$  мл эди. Тадқиқот шуни кўрсатдики,  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморларга нисбатан  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда: ОФ  $13,5\%$  га ( $p < 0,05$ ) паст, ОДХ -  $18,5\%$  га ( $p < 0,05$ ) ва ОСХ  $21\%$  га ( $p < 0,05$ ) юқори эди. Буйраклар дисфункцияси билан кечган СЮЕ беморларда  $\text{хКФТ}$  ва ЧҚ ОФ ўртасида ўртача тўғри корреляция ( $r = 0,52$ ) кузатилди.

Диастолик функция кўрсаткичларини баҳолаш шуни кўрсатдики, СЮЕ билан касалланган беморларда изоволюмик бўшашиш вақти (IVRT) ва чап қоринча кечиктирилган эрта диастолик тўлиш (DT) кўрсаткичлари ортиши билан нормал Е / А қийматлари бўлиши мумкин, ва бу ташхислашда ҳисобга олиниши керак.  $\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган текширилган беморларда 15 та беморда релаксация бузилиши, 12 та беморда - псевдонормал, 10 та беморда - рестриктив тури бузилишлар аниқланган.  $\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморлардан 20 та беморда изоляцияланган бўшашиш бузилиши, 12 та беморда - псевдонормал тур ва 13 та беморда рестриктив турдаги бузилиш мавжуд эди. ЧҚ нинг систолик-диастолик функцияси ва  $\text{хКФТ}$  кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланди:  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда ЧҚ эрта тўлиш тезлиги - Е ни  $9,7\%$  га ( $p < 0,05$ ), ОФ -  $13,5\%$  га ( $p < 0,05$ ) паст бўлиб, бу  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳининг ушбу кўрсаткичлари билан солиштирганда ишончли паст эканлиги аниқланди.  $\text{хКФТ}$  ва ЧҚ эрта тўлиш тезлиги - Е орасида ( $r = 0,41$ ) ўртасида ўртача тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди. ОФ ва  $\text{хКФТ}$  кўрсаткичларининг олинган натижалари ОДЮС билан таҳлил қилинганда, ОДЮС масофасининг ОФ ва  $\text{хКФТ}$  кўрсаткичларига нисбатан юқори тўғридан-тўғри корреляция боғлиқлиги аниқланди ( $r = 0,77$ ,  $r = 0,75$ ).

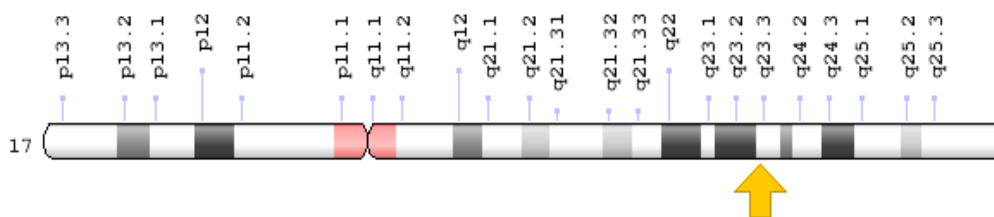
СЮЕда буйракларнинг функционал бузилишларига қараб гуморал омиллар даражаси ўртасидаги муносабатлар  $\text{хКФТ}$  билан боғлиқ бўлган қон плазмасида АТ II ва Ал нинг ишончли даражада ошишини кўрсатди. СЮЕ I ФС бўлган беморларда АТ II кўрсаткичлари назорат гуруҳига қараганда 1,5 марта ва Ал 1,3 марта ( $p < 0,05$ ) юқори эди. СЮЕ II ФС бўлган беморларда АТ II кўрсаткичлар даражаси 2,2 марта ( $p < 0,05$ ) ва Ал 1,6 марта ( $p < 0,001$ ) юқори бўлди. СЮЕ III ФС бўлган беморларда бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан 2,9 марта ва 1,8 марта ( $p < 0,001$ ) мос равишда юқори эканлиги кузатилди. СЮЕ I-III ФС бўлган беморларда гуморал омилларни таҳлил қилишда РААТ кўрсаткичларининг II ФС бўлган беморларда ўрта-юқори даражалари, III ФС да эса юқори даражалари устунлик қилди. СЮЕ билан касалланган беморларда АТ II ва Ал гуморал омилларининг кўпайиши СЮЕ ФС ва буйракларнинг функционал ҳолати билан ассоцирланди, III ФС бўлган беморларда  $\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлганда АТ II ва Алнинг юқори даражасининг устунлиги аниқланди ва улар  $818,3 \pm 53,6$  пг/мл ва  $325,0 \pm 46,3$  пг/млни ташкил этди. АТ II кўрсаткичи  $\text{КФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда  $431,6 \pm 53,6$  пг/мл ва  $\text{КФТ}$

≤60 мл/дақиқа беморларда 649,9 пг/млни ташкил этди. Ал кўрсаткичи КФТ>60 мл/дақиқа бўлган беморларда 283,6 пг/млни ва КФТ ≤60 мл/дақиқа беморларда 384,5 пг/млни ташкил этди. Натижалар ушбу кўрсаткичларни Ал КФТ ≤60 мл/дақиқа гуруҳида ишончли юқори бўлганини кўрсатди ва улар ўртасидаги тескари корреляцион боғлиқликни (мос равишда  $r=-0,62$ ,  $r=-0,55$ ) аниқлади.

Шундай қилиб, буйраклар дисфункцияси бўлган СЮЕ билан касалланган беморларда АТ II, Ал гуморал омиллар миқлорининг сезиларли ўсиши кузатилади ва шу билан бирга, КФТ≤60 мл/дақиқа бўлган беморларда бу кўрсаткичларнинг юқори миқдорлари устунлик қилади.

Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйраклар дисфункциясида ангиотензинга айлантирувчи фермент генининг I/D полиморфизмининг хусусиятлари ва прогностик аҳамияти» деб номланган тўртинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйраклар дисфункциясида ангиотензин айлантирувчи фермент генининг I/D полиморфизми хусусиятларини таҳлил қилиш натижалари келтирилган.

РААТнинг асосий бўғинларидан бири ААФ ҳисобланади. Ҳажми 22 т.п.н. бўлган ААФ гени 17-хромосомада (17q23) жойлашган бўлиб, 26 экзон ва 25 интрондан иборат. Ферментнинг мРНК соматик шакли ҳажми 4,5 т. п. ню га тенг. 16-интронда I/D типидagi ААФ генининг полиморфизми (insertion/deletion) ҳисобланиб, бу қондаги ААФ фаоллиги билан боғлиқ: I/I генотип ташувчилари ферментнинг энг паст даражасига эга, D/D генотиби бўлганларда у максимал даражага эга (2-расм).



2-расм. ААФ генининг молекуляр локализацияси (17q23)

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан касалланган 114 нафар беморда ААФ генининг генетик детерминантлари ўрганилди. Назорат гуруҳига 51 нафар ўзбек миллатига мансуб эркаклар кирди. Гуруҳлар ёш бўйича мутаносиб эди.

ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантлари учрашини таҳлил қилиш, функционал салбий D аллели назорат гуруҳида 40,2% ва беморларда 51,4% ҳолларда учрашини кўрсатди ( $\chi^2=2,9$ ;  $p=0,08$ , OR=1,7; 95% CI 0.9408, 2.634). Генотипларнинг учраши қиёсланганда функционал жиҳатдан салбий I/D ва D/D генотиплар СЮЕ шаклланиши учун хавф аҳамиятига эга эканлиги қайд этилди ( $\chi^2=1,3$ ;  $p=0,06$ , OR=1,6; 95% CI 0.7166, 3.522;  $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,04$ , OR=3,35; 95% CI 0.6141, 2.966 мос равишда) (1-жадвал).

Генетик тадқиқотлар таҳлилини ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган ААФ ген полиморфизмининг D аллели ва D/D генотипининг СЮЕ ривожланиш хавфини оширишга кўшган прогностик ҳиссаси баҳоланди. ААФ генининг I/D полиморфизмининг функционал салбий D аллелининг ташувчиларда I аллелини ташувчиларга қараганда СЮЕ шаклланиш хавфи 1,6 барабар юқори эканлиги аниқланди ( $\chi^2=4,7$ ;  $p=0,04$ ; OR=1.6; 95% CI 1.03, 2.654) ва бу аллель СЮЕ

ривожланиш хавфи ортишининг муҳим детерминанти ҳамда касаллик кечишининг салбий прогностик омили эканлиги аниқланди. ААФ генининг I/D полиморфизмининг салбий D/D генотипининг СЮЕ билан касалланган беморларда назорат гуруҳига қараганда 1,7 баравар кўпроқ учраши кузатилди.

СЮЕ I ФС бўлган беморлар гуруҳида ва назорат гуруҳида ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг учрашини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ААФ генининг I/D полиморфизмининг I аллели назорат гуруҳида СЮЕ I ФС бўлган гуруҳ беморларига қараганда статистик жиҳатдан ишончли даражада кўп учради ( $\chi^2=4.7$ ;  $p=0.03$ ). Аллель учун имкониятлар нисбати OR = 2,3 (95% CI: 1.074-5,091) ни ташкил этди, ушбу аллелни ташиш СЮЕ ривожланишида ижобий прогноз омили сифатида кўриб чиқишга имкон берди.

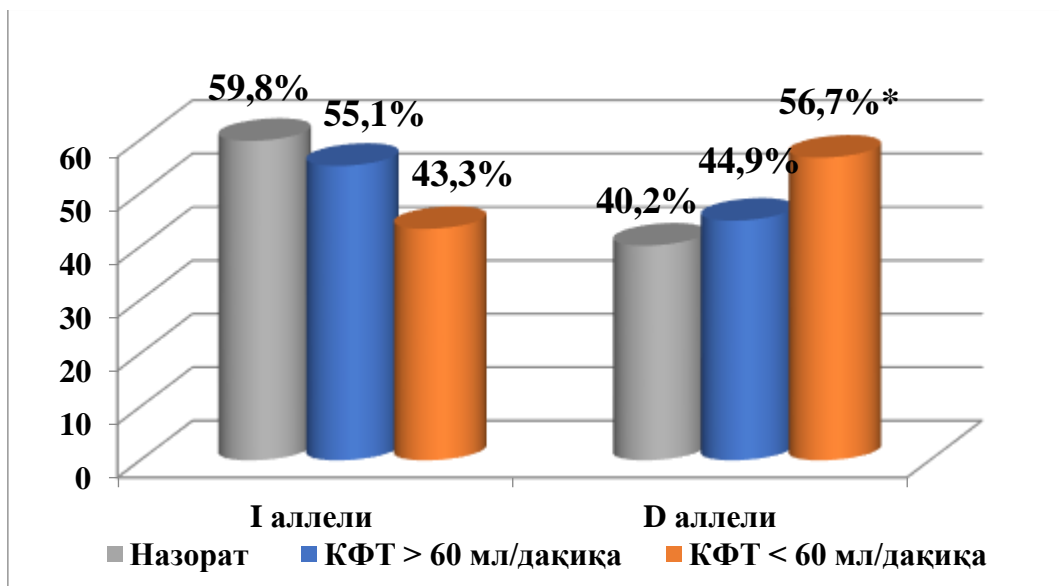
### 1-жадвал

#### СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ генининг I/D полиморфизми учун ХВМ бўйича генотипларни тақсимланишида кутилаётган ва кузатилган частоталари

| Генотиплар | СЮЕ I-III ФС бемор гуруҳлари |             |          |       | Назорат гуруҳи       |             |          |       |
|------------|------------------------------|-------------|----------|-------|----------------------|-------------|----------|-------|
|            | Генотиплар частотаси         |             | $\chi^2$ | p     | Генотиплар частотаси |             | $\chi^2$ | p     |
|            | Кузатилаётган                | Кутилаётган |          |       | Кузатилаётган        | Кутилаётган |          |       |
| I/I        | 0,34                         | 0,22        | 7,0      | <0,05 | 0,47                 | 0,36        | 1,819    | <0,05 |
| I/D        | 0,26                         | 0,5         | 12,7     |       | 0,25                 | 0,48        | 5,412    |       |
| D/D        | 0,39                         | 0,28        | 5,7      |       | 0,27                 | 0,6         | 4,026    |       |
| Жами       | 1,0                          | 1,0         | 25,4     |       | 1,0                  | 1,0         | 11,257   |       |

Тадқиқотлар натижаси СЮЕ II ФС ва III ФС бўлган беморларнинг гуруҳларида ААФ генининг I/D полиморфизми аллеллари I ва D орасида ( $\chi^2=7,7$ ;  $p=0,005$ ; OR=2,3; 95% CI 1.278, 4.295) ва ушбу локусдаги D/D генотипининг учраши билан ишончли фарқларни аниқлади ( $\chi^2=6,6$ ;  $p=0,01$ ; OR=3,1; 95% CI 1.289, 7.33). Шундай қилиб, ААФ генининг D аллели ва D/D генотипининг нафақат СЮЕ ривожланиш хавфи билан, балки СЮЕ нинг оғирлик даражаси билан ҳам боғлиқ бўлиб, D аллели учраши СЮЕ нинг салбий кечиши ривожланиш хавфини 2,3 баравар, D/D генотиби учун 3,1 баравар ортишини кўрсатди ва ААФ генининг D аллели ва D/D генотиби СЮЕ нинг салбий кечишининг генетик омили сифатида қайд этилди. Шу сабабли, ААФ генининг I/D полиморфизмининг функционал жиҳатдан салбий D аллели ва D/D генотиби СЮЕ ривожланиш хавфининг ортиши ва салбий кечишининг муҳим детерминанти деб ҳисоблаш мумкин.

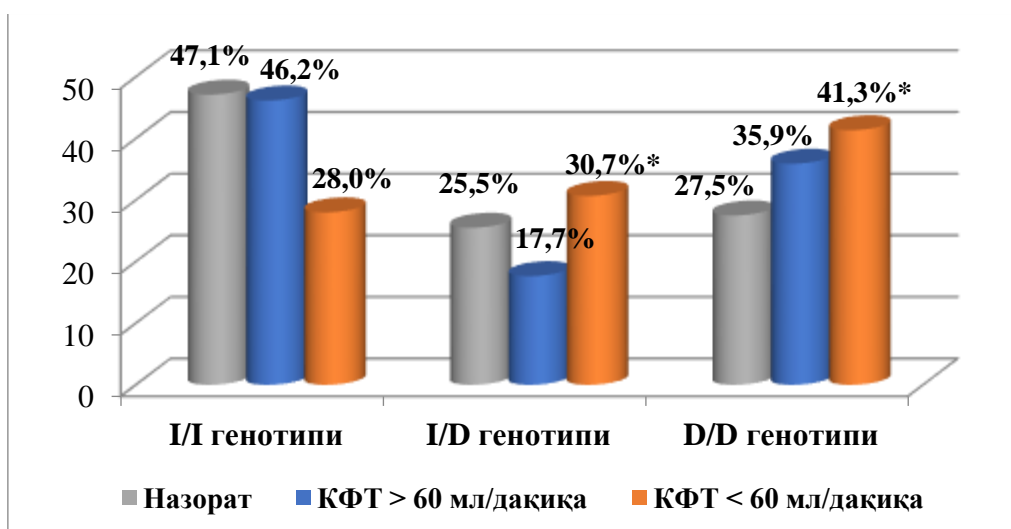
СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тарқалиш хусусиятларини хКФТ га қараб баҳоланди. ААФ генининг I/D полиморфизми I ва D аллелларининг учраши КФТ  $\leq 60$  мл/дақиқа бўлган СЮЕ билан касалланган беморларда 43,3% ва 56,67%ни ташкил этди (3-расм). Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда 59,8% ва 40,2% ни ташкил этди. Ҳисобланган коэффицентлар нисбатига кўра, салбий D аллелини ташувчиларда буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи I аллелини ташувчиларга қараганда 1,5 баробар ишончли даражада юқори эди ( $\chi^2=5,5$ ;  $p<0,05$ ; R=79.8; 95% CI 10.7-590.6).



Изоҳ: - гуруҳлар ўртасидаги ишончлик: \* -  $p < 0,05$

3-расм. СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳларида ААФ генининг I/D полиморфизми аллелларининг тақсимланиш частотаси

ААФ генининг I/D полиморфизми генотипларининг учрашига кўра,  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида гетерозигот I/D ва D/D генотипларининг учраши назорат гуруҳига нисбатан мос равишда ишончли юқори бўлди (назорат гуруҳидаги учраши 25,5% ва 27,5%) ҳамда 30,67 ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,06$ ;  $OR=1,3$ ; 95%  $CI 0.5819-2.87$ ) ва 41,33% ни ( $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,05$ ;  $OR=3,7$ ; 95%  $CI 0.8641-4.012$ ) ташкил этди (4-расм). Шу билан бирга, ААФ генининг D/D генотиплари учраши бўйича КФТ 60 мл/дақиқадан кам ва ундан кўп бўлган беморлар гуруҳида қиёсланганда улар орасида ишончли фарқлар аниқланди ( $\chi^2 < 3.8$ ;  $p < 0,05$ ).



Изоҳ: - гуруҳлар ўртасидаги ишончлик: \* -  $p < 0,05$

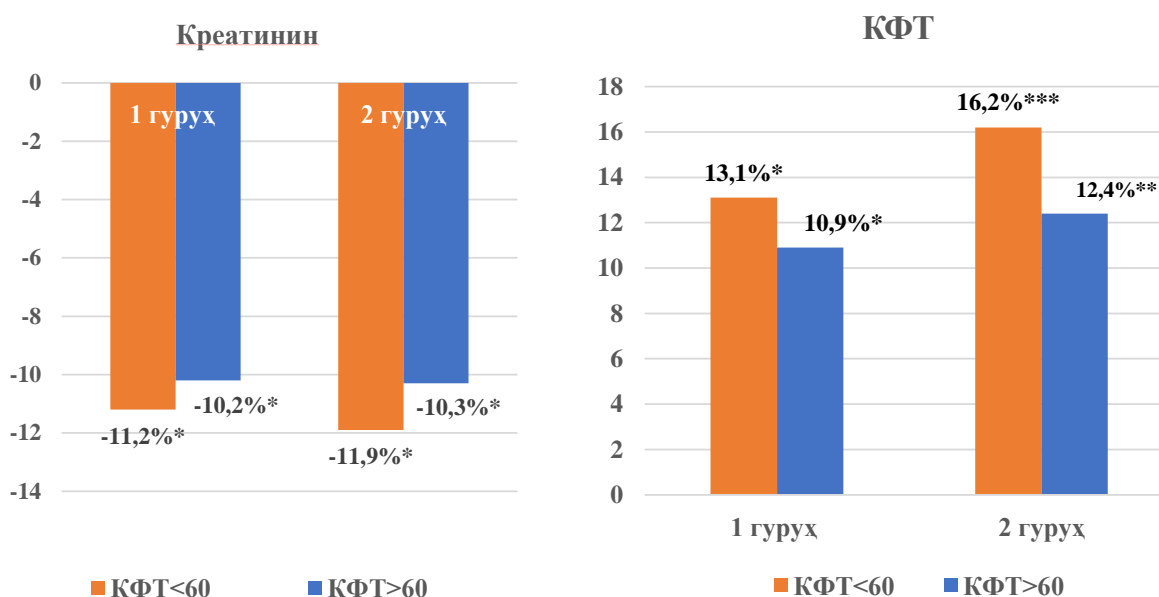
4-расм. СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳларида ААФ генининг I/D полиморфизми аллелларининг тақсимланиш частотаси

Шундай қилиб, ААФ генининг I/D полиморфизми аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотасининг молекуляр генетик таҳлили СЮЕ билан касалланган беморларда D аллели ва D/D генотипининг СЮЕ ФС га

боғлиқлиги ҳамда нафақат СЮЕда буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи билан, балки СЮЕ кечиши оғирлик даражаси билан ҳам муҳим ассоциацияси аниқланди. Буйраклар дисфункцияси билан кечувчи СЮЕда ААФ генининг D аллели ва D/D генотипини касаллик ривожланиши ва нохуш кечишининг генетик омили сифатида қабул қилиниши мумкин.

СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ ингибитори - лизиноприл ва ангиотензин рецепторлари блокатори - лозартаннинг нефропротектив самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ - 69 та беморга лизиноприл тавсия этилди ва 2-гуруҳ - 67 та беморга лозартан тавсия қилинди.

Олти ойлик даволаниш динамикасида буйракларнинг функционал ҳолатининг кўрсаткичларини таҳлил қилиш Кр нинг пасайиши ва хКФТ нинг ортишини кўрсатди. хКФТ $\leq$ 60 мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг Кр ва хКФТ кўрсаткичларининг динамикасини таҳлил қилганда, Кр нинг 11,2% (p<0,05) пасайиши ва хКФТ нинг 13,1% (p<0,05) га ортиши кузатилди ва мос равишда дастлабки 115,3 $\pm$ 15,4 мкмоль/л, 56,3 $\pm$ 11,3 мл/дақиқага нисбатан 101,5 $\pm$ 13,2 мкмоль/л, 65,8 $\pm$ 14,9 мл/дақиқани ташкил этди. Ушбу кўрсаткичларни хКФТ>60 мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида таҳлил қилганда, Кр нинг 10,2% (p<0,05) га сезиларли пасайиши ва хКФТ нинг мос равишда 10,9% (p<0,05) га ошиши кузатилди ва бу кўрсаткичлар дастлабки 85,9 $\pm$ 12,9 мкмоль/л, ва 87,3 $\pm$ 14,8 мл/дақиқага нисбатан 75,39 $\pm$ 12,3 мкмоль/л, 90,13 $\pm$ 15,1 мл/дақиқани ташкил қилди (5-расм).



**Изоҳ:** \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 даволанишигача бўлган кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишонарли

**5-расм. СЮЕ билан касалланган 1 ва 2 гуруҳ беморларида креатинин ва хКФТ кўрсаткичларининг динамикаси**

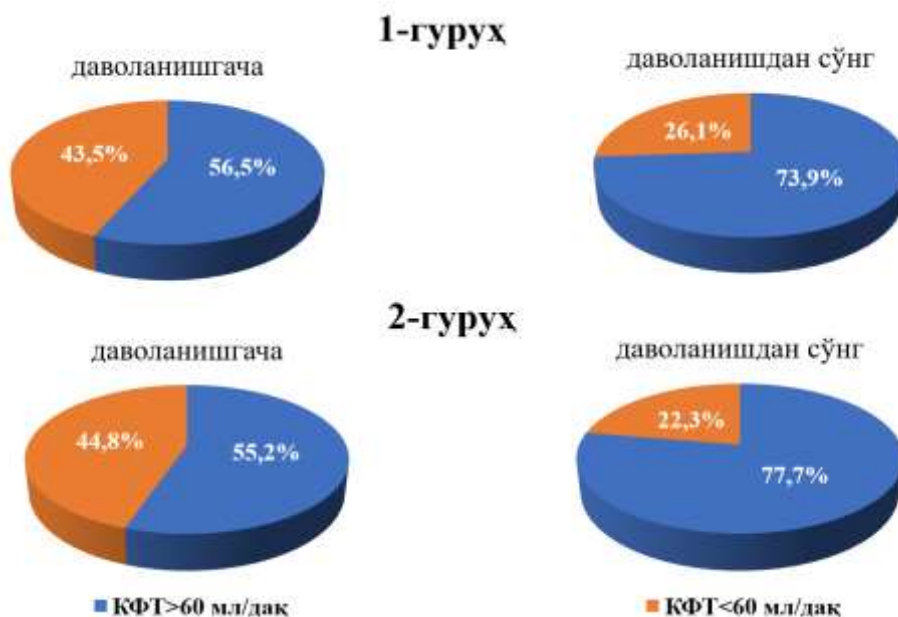
хКФТ $\leq$ 60 мл/дақиқа бўлган 2-гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг Кр ва хКФТ кўрсаткичларини таҳлил қилиш, Кр кўрсаткичи 11,9% (p<0,05) га камайиши ва хКФТнинг 16,2% (p<0,01) га ишончли ошишини кўрсатди ҳамда даволанишдан сўнг, бу кўрсаткичлар дастлабки кўрсаткичлар 115,7 $\pm$ 14,66 мкмоль/л, 54,7 $\pm$ 9,29



мл/дақиқага нисбатан мос равишда  $98,52 \pm 14,38$  мкмоль/л,  $64,5 \pm 10,4$  мл/дақиқани ташкил қилди. Ушбу кўрсаткичларни  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган 2-гурухдаги беморларда Кр кўрсаткичининг 10,3% га ( $p < 0,05$ ) камайиши ва  $\text{хКФТ}$  нинг мос равишда 12,4% ( $p < 0,001$ ) га ошиши аниқланди ҳамда даволанишдан кейин Кр,  $\text{хКФТ}$  кўрсаткичлари бошланғич кўрсаткичлар  $85,7 \pm 13,2$  мкмоль/л ва  $75,62 \pm 14,2$  мл/дақиқага нисбатан мос равишда  $79,5 \pm 12,3$  мкмоль/л,  $87,9 \pm 13,8$  мл/дақиқани ташкил қилди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, оптимал медикаментоз терапияда лизиноприл ва лозартанни узоқ муддатли қўллаш буйракларнинг функционал ҳолати кўрсаткичларини - Кр,  $\text{хКФТ}$  кўрсаткичларини яхшилаган,  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақиқани бўлган беморларнинг 2-гурухида ишончли устунлик аниқланган.

Олти ойлик даволаниш динамикасида  $\text{хКФТ}$  нинг ошиши кузатилди ва  $\text{хКФТ} < 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар сони камайди: 1 гуруҳда 26,1%га (12 та бемор) ва 2-гурухда 22,3%га (15 та бемор). Бу буйраклар дисфункцияси бўлган СЮЕ бор беморлар гуруҳида  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақиқа бўлган беморлар сонининг кўпайиши билан бирга кечди ва улар 94 та (69,1%) беморларни ташкил этди (6-расм).



**6-расм. СЮЕ билан касалланган беморларни  $\text{хКФТ}$  га кўра бошланғич ва даволанишдан сўнг тақсимланиши**

Тадқиқотга олинган беморлар олти ой давомида кузатувга олинди. Прогнозни баҳолаш 28 та бемор такрорий госпитализация бўлганини кўрсатди, улардан 12 та беморда такрорий нофатал миокард инфаркти (МИ) ва 5та фатал МИ қайд этилди (2-жадвал). Ўлим кўрсаткичи 9 тани ташкил этди ва 4 та ҳолатда тўсатдан ўлим қайд этилди. Прогноз кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 64,3% нофатал МИ, 80% фатал МИ ва 81,8%да ўлим кўрсаткичи D/D генотибли беморларда содир бўлгани аниқланди.

## СЮЕ билан касалланган беморларда прогноз

| Прогноз кўрсаткичлари            | I/I       | I/D        | D/D       |
|----------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Такрорий госпитализация (n = 28) | 9 (32,1%) | 10 (35,8%) | 2 (32,1%) |
| Такрорий МИ нофатал (n = 12)     | 5 (41,7%) | 5 (41,7%)  | 2 (16,6%) |
| Такрорий МИ фатал (n = 5)        | 1 (20%)   | 1 (20%)    | 3 (60%)   |
| Ўлим (n = 9)                     | 2 (22,2%) | 2 (22,2%)  | 5 (55,6%) |
| Тўсатдан ўлим (n = 4)            | 1 (25%)   | 1 (25%)    | 2 (50%)   |

Буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ кечишини прогноз қилиш учун биз математик матрица яратдик. Бунинг учун буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ зўрайишини прогноз қилиш усули жорий этилди, шу жумладан индивидуал диагностика мезонларининг аҳамияти, диагностик қиймати ва прогностик аҳамиятини баҳолаш учун мавжуд бўлган белгиларнинг математик модели асос бўлди ва у соғлиқни сақлаш тизими биринчи бўғинида, ҳамда ихтисослаштирилган шифохоналардаги шифокорлар учун қулай. Бу беморлар клиник ҳолатини баҳолаш кўрсаткичлари, креатинин миқдори, СКД - ЕРІ формуласи бўйича ҳисобланма КФТни аниқлашдир. Таклиф этилаётган усулнинг ихтирочилик даражаси ташхиснинг аниқлигини ошириши ва буйраклар функциясини ҳисобга олган ҳолда беморларда СЮЕ кечишини прогноз қилиш билан белгиланади. Индивидуал хавф стратификациясини баҳолаш учун диагностик қийматни баҳолаш ва белгиларнинг математик моделини қуриш эҳтимоллик билан белгиларни тан олиш назариясига асосланган усулдан фойдаланган ҳолда СЮЕни кечишини прогнослаш дастур - калькулятор ишлаб чиқилган (7-расм).

**БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА ПРОГНОЗНИ АНИКЛАШ ДАСТУРИ**

Тестдан ўтказиш, лаборатория маълумотларининг ўзгариши ва намоян бўлиши:

Клиник-функционал:

Олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) кўрсаткичлари, метр:

426-550

301-425

150-300

150 дан кам

КХБШ бўйича баҳолаш, балл:

3,5 гача

3,5-5,5

5,8-8,5

8,5 дан юқори

Чап қоринча отиш фракцияси (ОФ):

50% баланд

50-40%

40% паст

Лаборатор кўрсаткичлар:

Креатинин, мкмоль/л:

80 паст

81-100

101-120

121 юқори

хКФТ, мл/мин:

90 баланд

90-60

59-45

44-30

30 дан паст

Ал/Кр, мг/ммоль:

3,4 паст

3,4-33,9

33,9 юқори

Балл:  Прогноз:

Асоратларни ривожланиш хавфи:

**Прогноз**

Дастур муаллифлиги ҳуқуқи билан ҳимояланган ©

7-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда прогнозни баҳолаш дастури.

Олинган маълумотларни таҳлил қилиш клиник, биокимёвий, иммунофермент ва генетик тадқиқот усуллари ҳисобга олган ҳолда СЮЕ кечишини прогноз қилиш алгоритмини ишлаб чиқишга хизмат қилди (8-расм).



8-расм. СЮЕ клиник кечишини прогнозлаш алгоритми

## ХУЛОСАЛАР

«Буйраклар дисфункцияси билан сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда ангиотензин алмаштирувчи фермент гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда касаллик клиник кечиши ва прогнозини ўрганиш» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларнинг 44,1 фоизида буйраклар дисфункцияси аниқланди ва касалликнинг зўрайиши билан буйраклар функцияси бузилишининг кучайиши кузатилди, бу ҳКФТ нинг 60 мл/дақиқадан камайиши билан тавсифланди. Буйраклар дисфункцияси СЮЕ клиник кечиши билан боғлиқ эди: ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморларда - ҳКФТ > 60 мл/дақиқа беморларга нисбатан ОДЮС индекси 24,3% га ( $p < 0,05$ ) паст, КХБШ эса 17,3% юқори ( $p < 0,05$ ) бўлди. ҳКФТ ва ОДЮС, КХБШ кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқлик аниқланди ( $r = 0,56$ ) ва ( $r = -0,51$ ).

2. АТ II ва Ал кўрсаткичларининг ортиши СЮЕ билан касалланган беморларда СЮЕ ФС ва буйракларнинг функционал ҳолати билан ассоцирланди. III ФС бўлган беморларда АТ II ва Ал нейрогормонларининг юқори даражасининг устунлиги аниқланди ва улар  $818,3 \pm 53,6$  пг/мл ва  $325,0 \pm 46,3$  пг/мл ни ташкил этди. Буйраклар дисфункцияси билан кечган СЮЕ да АТ II ва Ал кўрсаткичларининг ишончли юқорилиги ва юқори миқдорининг устунлиги аниқланди:  $649,9 \pm 41,4$  пг/мл ва  $384,5 \pm 48,9$  пг/мл. АТ II, Ал ва КФТ ≤ 60 мл / дақиқа ўртасида тесқари корреляцион боғлиқлик (мос равишда  $r = -0,62$ ,  $r = -0,55$ ) қайд этилди.

3. СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тарқалиш хусусиятларини молекуляр – генетик таҳлил натижалари D аллели ва D/D генотипини ташувчанлигининг касалликнинг ривожланиши ҳамда зўрайиш хавфи билан ассоциациясини аниқлади. Ҳисобланган коэффициентлар нисбатига кўра, салбий D аллелини ташувчиларда буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи I аллелини ташувчиларга қараганда 1,5 баробар ишончли даражада юқори эди ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p < 0,05$ ;  $R = 79,8$ ; 95% CI 10,7-590,6) ва бўйича

КФТ 60 мл/дақиқадан кам бўлган беморлар гуруҳида D/D генотиплари учраши ишончли юқори эканлиги кузатилди ( $\chi^2 < 3.8$ ;  $p < 0,05$ ).

4. СЮЕ билан касалланган беморларда олти ой давомида оптимал дори терапиясини қўллаш  $\chi\text{КФТ} \leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда лизиноприл ва лозартаннинг буйракларнинг функционал ҳолатини яхшилаш билан юқори нефропротектив самарадорликни кўрсатишини аниқлади, бунда лозартаннинг самарадорлиги юқори бўлиб,  $\chi\text{КФТ}$ нинг 19,4% га ортиши ( $p < 0,01$ ) ва гуморал маркерлар даражасининг пасайиши – АТ II 16,4% га ( $p < 0,05$ ) ва Ал 21,7% га ( $p < 0,01$ ) аниқланди.

5. Буйраклар дисфункцияси кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ нинг кечишини прогноз қилиш мақсадида ишлаб чиқилган дастурий маҳсулот – калькулятор ва алгоритм юқори хавф гуруҳини ажратиб олишга ва профилактика чораларини, даволашни дори воситаларини нефропротектив хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда қўллашни такомиллаштириш имконини беради.

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

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И  
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

**МАШАРИПОВА ДИЛЯФРУЗ РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С  
ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА  
ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

**14.00.06 – Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.1.PhD/Tib748

Диссертация выполнена в Республиканском специа.

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

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

**Официальные оппоненты:** Мухамедова Муяссар Гафурджановна  
доктор медицинских наук, доцент

Сабиров Максуд Атабаевич  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «6 декабря» 2022 года в 12<sup>00</sup> 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. Осие 4. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: [info@cardiocenter.uz](mailto:info@cardiocenter.uz))

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (зарегистрирована № 13). Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осие 4. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Автореферат диссертации разослан «22 декабря» 2021 года.

Регистр протокола рассылки № 13 от «22 декабря» 2021 года.



**Р.Д.Курбанов**  
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, академик

**Г.У.Муллабаева**  
Секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

**А.Б.Шек**  
Председатель научного семинара по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

**Актуальность и значимость темы диссертации.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными в мире и остаются основной причиной инвалидности и смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения «... от ССЗ в год умирают 17,9 миллиона человек, что составляет 30% всех случаев смерти в мире...»<sup>1</sup>. Согласно данным многоцентровых исследований, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Установлено, что у больных ХСН наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода, распространенность которой при ХСН от 25% до 60%. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза в популяции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): при СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> риск смертности увеличивается в 2,1 раза. Раннее выявление клинических особенностей заболевания с использованием чувствительных клинико-лабораторных и генетических методов является актуальной задачей.

В мире у больных хронической сердечной недостаточностью наряду с оценкой клинических и функциональных особенностей сердца, особое внимание уделяют к клиническим исследованиям по выявлению молекулярно-генетических и функциональных маркеров течения различных клинических форм хронической сердечной недостаточности; ведутся научные исследования по разработке методов раннего выявления и прогнозирования риска заболеваний с использованием генетических методов. В то же время важно совершенствование методов объективной оценки клинико-генетических процессов у этих больных, а также разработка методов прогнозирования развития заболевания.

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 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>2</sup>. При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию клинических и генетических изменений при хронической сердечной недостаточности и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

---

<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> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

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».

**Степень изученности проблемы.** В последние годы ряд исследований были посвящены изучению патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний (Conrad N., 2019; Мареев Ю.Н., 2020). Изучена патогенетическая значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и оценка нейрогуморальных факторов, являющихся важным фактором формирования, течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, имеющих важное значение при разработке лечебно-профилактических мероприятий (Albert N.M., 2021; Беленков Ю.Н., 2020).

Установлено, что активация гуморальных факторов РААС влияет на функциональное состояние почек (Ames M.K. et al. 2019; Арутюнов Г.П., 2019). В ряде работ показаны развитие дисфункции почек (ДП) у больных ХСН ухудшает прогноз и снижение показателя СКФ рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор (Banerjee D., 2021). Аналогично фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при ХСН снижение СКФ и увеличение уровня креатинина (Кр) рассматриваются в качестве независимых признаков неблагоприятного прогноза (Kim H.J., 2019). Обоснованы современные принципы лечения ХСН основанные на нефропротективной эффективности лекарственных препаратов (McCallum W, 2019; Агеев Ф.Н., 2019).

В Узбекистане были проведены ряд научных исследований по изучению гуморальных факторов РААС в развитии и патогенезе ХСН а также определения роли их генетического полиморфизма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая следующие: ранняя диагностика и лечение нарушений нейрогуморальных факторов при хронической сердечной недостаточности (Курбанов Р.Д., 2017; Абдуллаев Т.А., 2018; Курбанов А.К., 2019), оценены особенность изменения полиморфизма генов-кандидатов в развитии заболевания (Курбанов Н.А, 2018; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2019), но не проводились работы, направленные по научному обоснованию роли РААС и ее генетических особенностей в развитии дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности.

В связи с вышеизложенным, актуальной задачей современной кардиологии является оптимизация ранней диагностики, прогнозирования и фармакотерапии больных с ХСН с учетом показателей дисфункции почек, клинических



особенностей заболевания, нейрогуморальных параметров и генетических факторов.

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

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта АДСС 15.15.2 «Разработка новых способов диагностики, прогноза течения и фармакотерапии с учетом клинико-генетических особенностей и сердечно-сосудистого ремоделирования ХСН с почечной дисфункцией и спондилоартритом» (2015- 2017гг).

**Целью исследования** является оценить особенности клинического течения и прогноза ХСН с дисфункцией почек во взаимосвязи с I/D полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента.

**Задачи исследования:**

оценить показатели функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью во взаимосвязи с клиническим течением заболевания;

изучить показатели системы РААС - ангиотензина II и альдостерона у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом функционального состояния почек;

оценить особенности и прогностическую роль I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ХСН дисфункцией почек;

изучить сравнительную эффективность лизиноприла и лозартана у больных ХСН с дисфункцией почек в зависимости от особенности I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента;

совершенствование методов прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек;

**Объектом исследования** явились 136 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 опросники, данные функциональных, биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

**Методы исследования.** В работе использованы клинические, биохимические, иммуноферментные, генетические, инструментальные, статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлено прогностическое значение I/D полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью;

впервые выявлены молекулярно-генетические детерминанты I/D полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности у лиц узбекской национальности;

установлена роль D/D генотипа гена ангиотензинпревращающего фермента как маркера развития тяжелой хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек;

усовершенствован подход к раннему прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

на основе исследования были разработаны ранние прогностические критерии для оценки риска развития дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности;

определены предикторы прогрессирования заболеваний, основанный на клинико-функциональных и молекулярно-генетических критериях;

разработаны предложения по повышению эффективности раннего прогнозирования течения заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью с учетом дисфункции почек.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных с ХСН, применением современных статистических методов клинических, функциональных, биохимических, иммуноферментных и генетических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке генетических особенностей полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии и прогнозировании дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к ранней диагностике и прогнозированию нарушению функции почек у больных хронической сердечной недостаточности.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по ранней диагностике и прогнозированию дисфункции почек у больных ХСН:

утверждена методическая рекомендация «Ранняя диагностика дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/268 от 30 декабря 2020 года). Эти методические рекомендации дали возможность ранней диагностики дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью.

полученные научные результаты по раннему выявлению и прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек были внедрены в практическое здравоохранении, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации, Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, специализированной соматической клинической больнице Ташкентской области (Заключение Министерства

здравоохранения 08-09/18400 от 9 декабря 2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило выявить развитие заболевания, прогнозировать клиническое течение хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 34 научных работ, из них 7 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 5 в Республике и 2 в международных научных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов и списка использованных литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

## 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 «**Клинико-генетические основы развития дисфункции почек у хронической сердечной недостаточности**», анализируется роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, их генетические детерминанты.

Во второй главе диссертации «**Методология раннего выявления дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью**» описаны клиническая характеристика больных, объекты и методы исследования, а также примененные статистические методы.

Были обследованы 136 больных узбекской национальности в возрасте 35-60 лет получавших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации. Средний возраст больных составил  $58,8 \pm 4,7$  лет. По классификации NYHA больные с I ФК составили 31 (22,8%), II - ФК 63 (46,3%) и III ФК ХСН 42 (30,9%) больных. Структура оптимальной медикаментозной терапии состояла: ингибиторы АПФ – 50,7 % больных, БРА – 49,3%, БАБ – 100%, диуретики – 48%, спиронолактон – 49%, эплеренон – 37%, аспирин – 100%, нитраты – 24%, статины получали 94% больных.

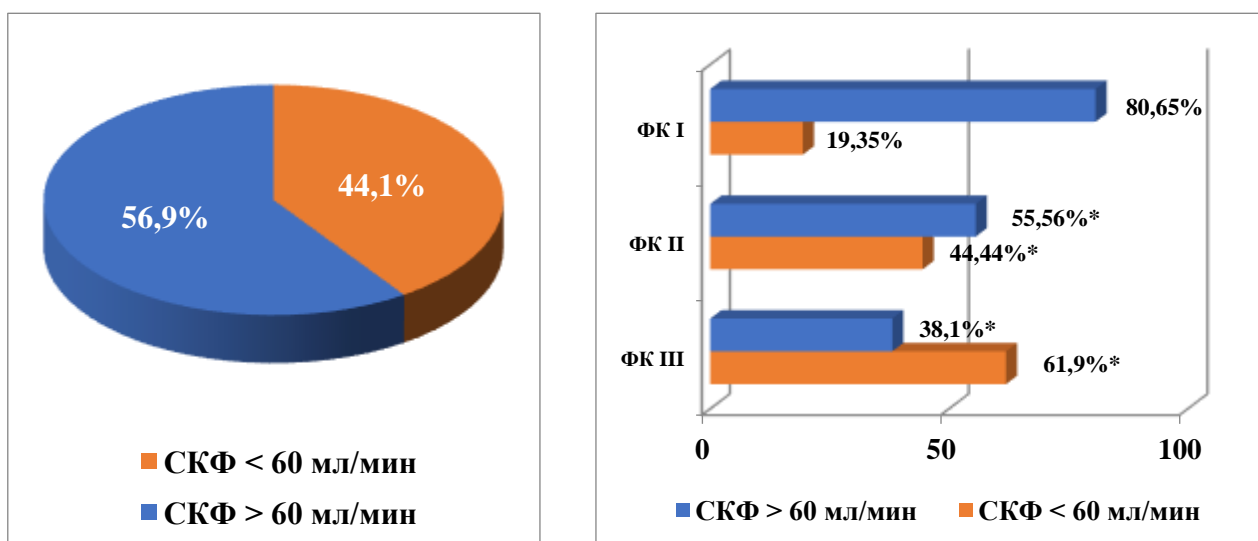
Всем пациентам проведен комплексное обследование: тест шестиминутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния (ШОКС), ЭКГ, клинико-биохимические исследования, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией.

Уровень ангиотензина II и альдостерона (Ал) определяли в плазме крови иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реагентов «Spinreact» (Испания) ва «DBC» (Канада) на аппарате «Humareader» HS (Германия). Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) I/D был изучен методом ПЦР в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического центра гематологии. СКФ высчитывали по расчетным формулам СКД-ЕРІ.

Критерии исключения включали: наличие заболеваний печени и почек, связанных с нарушением функции печени и почек, сложные аритмии, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, большие ХСН с СКФ менее 30 мл/мин.

В третьей главе диссертации «Роль дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью в течении заболевания» содержится анализ характеристик течения заболевания во взаимосвязи дисфункцией почек у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Анализ показателей рСКФ показал, что среди всех больных с I-III ФК ХСН у 60 больных (44,1%) рСКФ < 60 мл/мин, у 76 больных (55,9%) рСКФ более 60 мл/мин (рис. 1). Число больных со значимом снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> больше наблюдалось больных с III ФК ХСН.



*Примечание:* - различия между группами достоверны: \* -  $p < 0,05$

**Рисунок 1. Показатели функционального состояния почек у больных ХСН**

У больных с I ФК ХСН – Кр, рСКФ составили  $83,73 \pm 14,29$  мкмоль/л, и  $73,5 \pm 13,2$  мл/мин соответственно, при этом показатели ККр и Кр были в пределах нормальных показателей, соответствующих возрастным параметрам. У больных со II ФК ХСН – Кр и рСКФ составили  $91,9 \pm 13,39$  мкмоль/л и  $71,2 \pm 13,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно; с III ФК ХСН – Кр и рСКФ были  $102,3 \pm 15,4$  мкмоль/л и  $67,3 \pm 11,9$  мл/мин соответственно. Была отмечена тенденция к снижению рСКФ и повышению Кр у больных с II ФК ХСН по сравнению с данными I ФК ХСН, которые не достигли статистически значимых значений. У больных с III ФК ХСН отмечено достоверное повышение уровня Кр и снижение, рСКФ на 13,1% ( $p < 0,05$ ), 12,73% ( $p < 0,05$ ) и 10,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с данными I ФК ХСН без выраженных клинических проявлений дисфункции почек.

Изучение данных параметров в зависимости от рСКФ показал, что в группе больных ХСН рСКФ $\leq$ 60 мл/мин показатель Кр был на 40% ( $p<0,05$ ) выше, а показатель рСКФ на 32% ( $p<0,01$ ) ниже по сравнению с показателем группы больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин.

Изучение параметров клинического течения ХСН - ТШХ, ШОКС и анализ их в зависимости от СКФ показал достоверные различия данных параметров с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин по сравнению показателями группы больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин. У больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> показатель ТШХ составил - 304,9 $\pm$ 81,2 метров и сумма баллов ШОКС 6,93 $\pm$ 2,0 баллов соответственно. У больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: ШОКС и ТШХ составили 6,1 $\pm$ 2,3 баллов и 348,4 $\pm$ 84,6 метров. Показатель ТШХ у больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин был на 14,1% ( $p<0,05$ ) соответственно ниже, а ШОКС на 16% ( $p<0,05$ ) выше по сравнению с данными показателями у больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин. Выявлена достоверная ассоциация рСКФ с результатами ТШХ в группах больных с рСКФ менее и более 60 мл/мин. Отмечалась средняя положительная корреляционная зависимость между показателями рСКФ и ТШХ в группах с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин и рСКФ $>$ 60 мл/мин ( $r=0,41$ ,  $r=0,48$ ).

Анализ результатов эхокардиографического исследования миокарда ЛЖ выявил, что при увеличении степени ХСН прогрессивно уменьшалась ФВ ЛЖ, как основной показатель систолической функции. Исходные показатели в обеих группах больных были сопоставимы между собой без статистически значимых различий. Были проанализированы параметры ремоделирования сердца у больных с ХСН в зависимости от рСКФ. Анализ структурно-геометрических параметров и диастолической функции ЛЖ у больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин (60 больных) и рСКФ $>$ 60 мл/мин (76 больных) показал достоверные различия.

Анализ результатов исследования выявил, что при увеличении степени дисфункции почек у больных ХСН прогрессивно уменьшалась ФВ ЛЖ, как основной показатель систолической функции. Результаты исследования показали, что ФВ у больных рСКФ $>$ 60 мл/мин составила соответственно: у – 52,6 $\pm$ 5,3%, со рСКФ $\leq$ 60 мл/мин – 45,5 $\pm$ 6,1%. Результаты исследования показали, что КДР и КДО у больных рСКФ $>$ 60 мл/мин составил соответственно: 5,16 $\pm$ 0,42 см и 151,5 $\pm$ 18,9 мл соответственно, рСКФ $\leq$ 60 мл/мин 6,24 $\pm$ 0,87 см и 179,6 $\pm$ 15,8 мл соответственно. Результаты исследования показали, что КСР и КСО у больных рСКФ $>$ 60 мл/мин составил соответственно 4,23 $\pm$ 0,35 см и 90,1 $\pm$ 4,2 мл, рСКФ $\leq$ 60 мл/мин 5,49 $\pm$ 0,21 см и 113,6 $\pm$ 8,7 мл. Результаты исследования показали, что у больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>: ФВ была на 13,5% ( $p<0,05$ ) ниже, КДО – на 18,5% ( $p<0,05$ ) и КСО на 21% ( $p<0,05$ ) выше по сравнению с показателями больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Отмечена средняя положительная корреляционная зависимость между рСКФ и ФВ ЛЖ ( $r=0,52$ ).

Оценка показателей диастолической функции показало, что у больных ХСН могут наблюдаться нормальные значения Е/А при увеличенных значениях времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления раннего диастолического наполнения (DT) левого желудочка, что должно учитываться при диагностике. У обследованных больных с СКФ $>$ 60 мл/мин у 15 больных определялось нарушение расслабления, у 12 – псевдонормализация, у 10 –

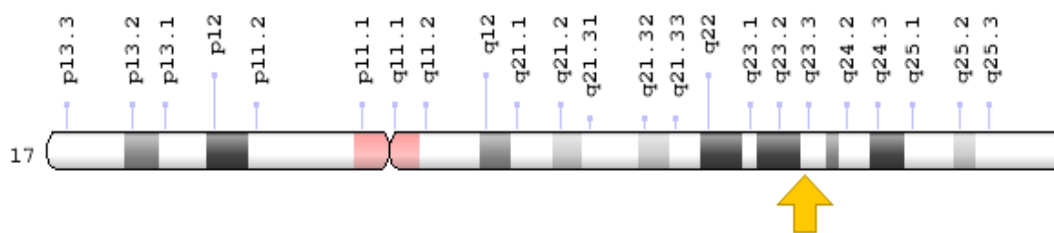
рестриктивный тип наполнения. У больных с СКФ $\leq$ 60 мл/мин у 20 больных определялось изолированное нарушение расслабления, у 12 – псевдонормальный и у 13 – рестриктивный тип наполнения. Выявлена зависимость между показателями систоло-диастолической функции ЛЖ и рСКФ: скорость раннего наполнения ЛЖ – Е у больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин на 9,7% ( $p<0,05$ ), ФВ – на 13,5% ( $p<0,05$ ) ниже, что достоверно ниже по сравнению с данными показателями группы больных с рСКФ $>$ 60 мл/мин. Выявлена средняя положительная корреляционная связь между рСКФ и скоростью раннего наполнения левого желудочка Е ( $r=0,41$ ). При анализе полученных показателей выявлена высокая прямая корреляционная зависимость ФВ и рСКФ с показателем ТШХ от показателей ФВ ( $r=0,77$ ,  $r=0,75$ ).

Взаимосвязь уровня Ал и АТ II в плазме крови в зависимости от нарушений функционального состояния почек при ХСН показал достоверное их увеличение, которые ассоциировались с рСКФ. У пациентов с I ФК ХСН показатели АТ II в 1,5 раза и Ал в 1,3 раза ( $p <0,05$ ) были выше, чем в контрольной группе. У пациентов со II ФК ХСН уровень показателей ( $p <0,05$ ) АТ II в 2,2 и Ал в 1,6 раза ( $p <0,001$ ) выше по сравнению с контрольной группой. У больных III ФК данные показатели составили 2,9 и 1,8 раза ( $p <0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Анализ гуморальных факторов системы РААС у больных с I-III ФК ХСН показал, что у больных II ФК преобладали средневысокие уровни, а при ФК III высокие уровни. Увеличение АТ II и Ал и у больных ХСН ассоциировался с ФК ХСН и функциональным состоянием почек. Установлено преобладание высокого уровня повышения АТ II и Ал у больных с III ФК составляя  $818,3\pm 53,6$  пг/мл в  $325,0\pm 46,3$  пг/мл. Показатель АТ II у больных СКФ $>$ 60 мл/мин составил  $431,6\pm 34,9$  пг/мл и в группе больных СКФ  $\leq$ 60 мл/мин -  $649,9\pm 41,4$  пг/мл. Показатель Ал в группе больных СКФ $>$ 60 мл/мин составил  $283,6\pm 30,7$  пг/мл и у больных СКФ $\leq$ 60 мл/мин -  $384,5\pm 48,9$  пг/мл. Анализ корреляционной зависимости между этими параметрами выявил обратную корреляционную связь между уровнем Ал, АТ II и СКФ $\leq$ 60 мл/мин ( $r=-0,62$ ,  $r=-0,55$  соответственно).

Таким образом, у больных ХСН с дисфункцией почек наблюдается достоверное увеличение АТ II, Ал и при этом у больных СКФ $\leq$ 60 мл/мин преобладали высокие значения этих показателей.

В четвертой главе диссертации **«Особенности и прогностическое значение I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента при дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью»** представлены результаты по анализу особенностей I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента при дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью.

Одним из ключевых звеньев РААС является АПФ. Ген АПФ, размер которого 22 т.п.н., картирован на хромосоме 17 (17g23) и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Известен полиморфизм гена АПФ типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне, связанный с активностью АПФ в крови: носители генотипа I/I имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с D/D генотипом он максимален (рис. 2).



**Рисунок 2. Молекулярная локализация гена АПФ (17q23)**

У 114 больных ХСН узбекской национальности были изучены генетические детерминанты гена АПФ. Контрольную группу составили 51 здоровых лиц – мужчин узбекской национальности. Группы по возрасту были сопоставимы.

Анализ частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Alu-повтора гена АПФ показал недостоверное отличие ( $p > 0.05$ ) между больными и контрольной группой. функционально неблагоприятный аллель D встречался у больных в 51,4% случаев против 40,2% в группе контроля ( $\chi^2 = 2,9$ ;  $p = 0,08$ ,  $OR = 1,7$ ; 95% CI 0.9408, 2.634). При сравнении частот генотипов не было зарегистрировано, что функционально неблагоприятные генотипы I/D и D/D имеют рисковую значимость для формирования ХСН ( $\chi^2 = 1,3$ ;  $p = 0,06$ ,  $OR = 1,6$ ; 95% CI 0.7166, 3.522;  $\chi^2 = 4,3$ ;  $p = 0,04$ ,  $OR = 3,35$ ; 95% CI 0.6141, 2.966, соответственно) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма I/D полиморфизма гена АПФ у больных ХСН**

| Генотипы | Группа больных I-III ФК ХСН |           |          |       | Группа контроля   |           |          |       |
|----------|-----------------------------|-----------|----------|-------|-------------------|-----------|----------|-------|
|          | частота генотипов           |           | $\chi^2$ | p     | частота генотипов |           | $\chi^2$ | p     |
|          | Наблюдаемая                 | Ожидаемая |          |       | Наблюдаемая       | Ожидаемая |          |       |
| I/I      | 0,34                        | 0,22      | 7,0      | <0,05 | 0,47              | 0,36      | 1,819    | <0,05 |
| I/D      | 0,26                        | 0,5       | 12,7     |       | 0,25              | 0,48      | 5,412    |       |
| D/D      | 0,39                        | 0,28      | 5,7      |       | 0,27              | 0,16      | 4,026    |       |
| Всего    | 1,0                         | 1,0       | 25,4     |       | 1,0               | 1,0       | 11,257   |       |

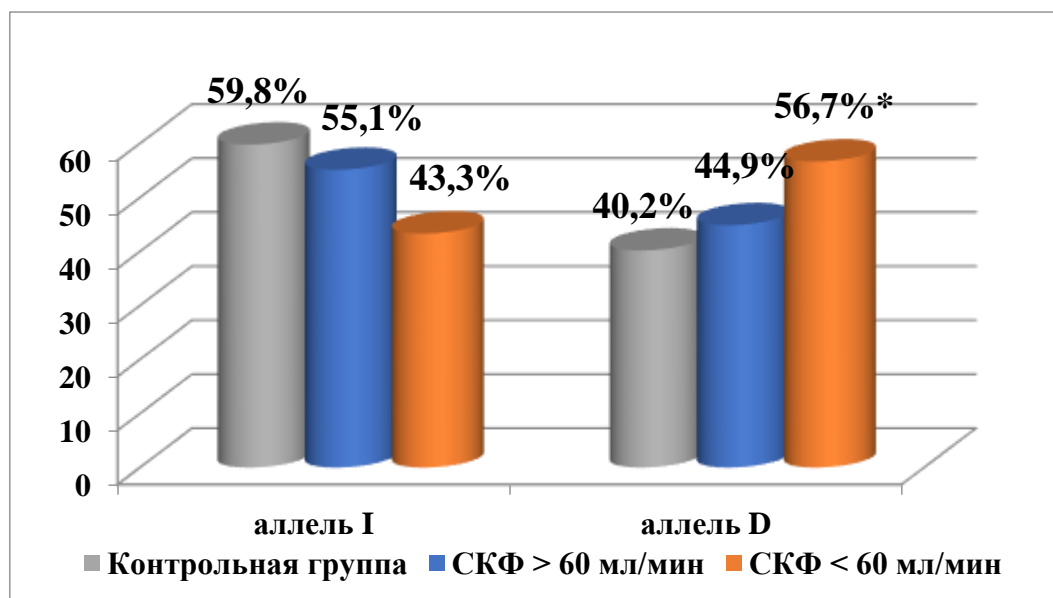
Выявлено, что функционально неблагоприятный D аллель ID полиморфизма гена АПФ является значимым детерминантом повышенного риска развития ХСН ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,04$ ;  $OR = 1,6$ ; 95% CI 1.03-2.654) и является прогностическим неблагоприятным фактором течения заболевания. Согласно рассчитанному OR, риск формирования у носителей неблагоприятного D аллеля составляет 1,6 раза значимо выше, чем у носителей аллеля I. Отмечена роль неблагоприятного D/D генотипа I/D полиморфизма гена АПФ, который 1,7 раза чаще наблюдается у больных ХСН, чем в контрольной группе.

Анализ различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена АПФ в группе больных с I ФК ХСН и группе контроля, показал, что I аллель I/D полиморфизма гена АПФ статистически значимо чаще встречалась в группе контроля, чем в подгруппе больных с I ФК ХСН ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ). Показатель отношения шансов для аллеля составил  $OR = 2,3$  (95% CI:

1.074-5.091), что позволяет рассматривать носительство данного аллеля в качестве фактора более благоприятного прогноза развития ХСН в нашей популяции.

В результате проведенного исследования I/D полиморфизма гена АПФ выявлено значимые отличия между сравниваемыми группами больных со II ФК и III ФК ХСН по частотам аллелей I и D ( $\chi^2=7,7$ ;  $p=0,005$ ; OR=2,3; 95% CI 1.278, 4.295) и D/D генотипа данного локуса ( $\chi^2=6,6$ ;  $p=0,01$ ; OR=3,1; 95% CI 1.289, 7.33). Выявлена значимая ассоциация аллеля D и генотипа D/D гена АПФ не только с риском развития ХСН, но и тяжестью ХСН, риск развития неблагоприятного течения ХСН в случае аллеля D возрастает в 2,3 раза, генотипа D/D – в 3,1 раза, а значит, аллель D и генотип D/D гена АПФ можно считать, как генетический фактор неблагоприятного течения ХСН. Следовательно, функционально неблагоприятный D аллель и D/D генотип I/D полиморфизма гена АПФ является значимым детерминантом повышенного риска развития и неблагоприятного течения ХСН.

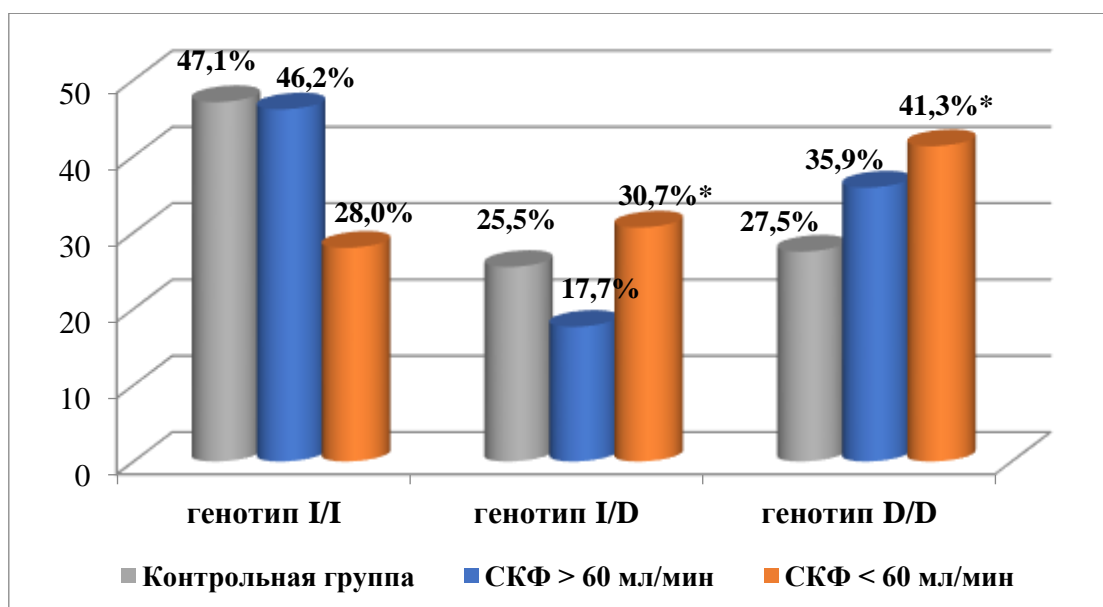
Нами была поставлена задача – изучить различие частоты распределения аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена АПФ в группах больных в зависимости от СКФ у больных ХСН (рис. 3). Частота встречаемости I и D аллелей полиморфизма гена АПФ в группе больных СКФ $\leq$ 60 мл/мин составляла 43,3% и 56,67%, в контрольной выборке 59,8% и 40,2% соответственно. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития дисфункции почек у носителей неблагоприятного D аллеля был достоверно в 1,5 раза выше, чем у носителей I аллеля ( $\chi^2=5,5$ ;  $p < 0,05$ ; OR=79.8; 95% CI 10.7-590.6).



*Примечание:* - различия между группами достоверны: \* -  $p < 0,05$

**Рисунок 3. Частота распределения аллелей I/D полиморфизма гена АПФ в группах больных ХСН**





**Примечание:** - различия между группами достоверны: \* -  $p < 0,05$

**Рисунок 4. Частота распределения генотипов I/D полиморфизма гена АПФ у больных ХСН**

По частоте встречаемости генотипов I/D полиморфизма гена АПФ наблюдается достоверное увеличение частоты гетерозиготного I/D и D/D генотипов в группе больных  $p\text{СКФ} \leq 60$  мл/мин (30,67 и 41,33% соответственно), по сравнению группой контроля (25,5% и 27,5%, соответственно;  $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,06$ ; OR=1,3; 95% CI 0.5819-2.87 и  $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,05$ ; OR=3,7; 95% CI 0.8641-4.012) (рис. 4). При этом выявлено достоверная разница отличий между сравниваемыми группами больных с СКФ менее и более 60 мл/мин по частоте встречаемости D/D генотипов I/D полиморфизма гена АПФ ( $\chi^2 < 3,8$ ;  $p < 0,05$ ).

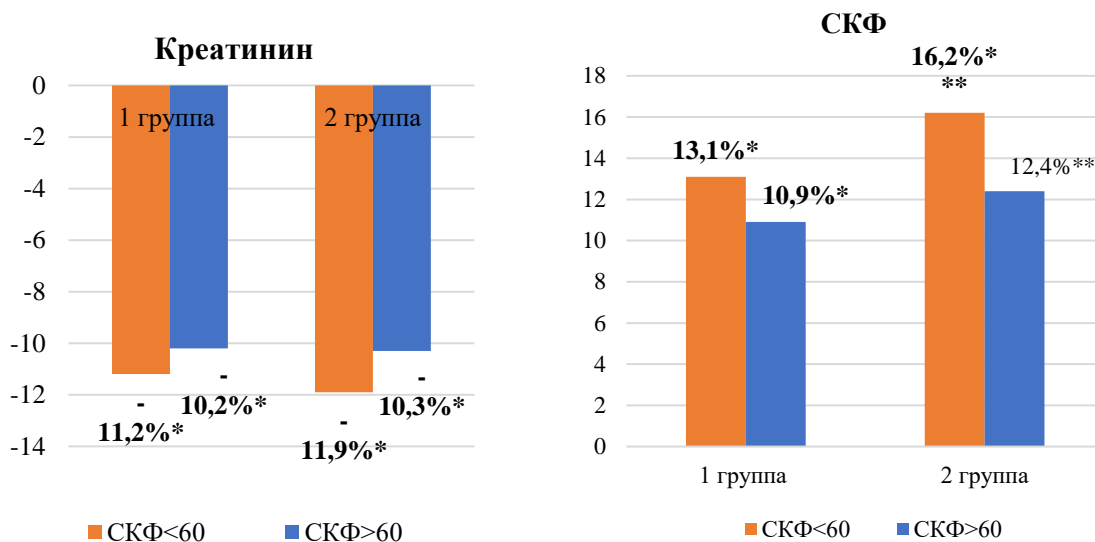
Таким образом, молекулярно-генетический анализ частоты распределения аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена АПФ в группах больных ХСН и контроля, и в зависимости от ФК ХСН выявил значимую ассоциацию аллеля D и генотипа D/D гена АПФ не только с риском развития ХСН и дисфункции почек, но и тяжестью ХСН, аллель D и генотип D/D гена АПФ можно считать, как генетический фактор развития неблагоприятного течения ХСН. При этом сравнении частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена АПФ между группой пациентов со СКФ < 60 мл/мин и контрольной группой и больными СКФ более 60 мл/мин выявлены статистически значимые различия в встречаемости D аллеля и D/D генотипа ( $\chi^2 < 3,8$ ;  $p < 0,05$ ).

С целью оценки нефропротективной эффективности лизиноприла и лозартана больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили 69 больных, которые принимали лизиноприл и 2 группу 67 больных, которые принимали лозартан.

Анализ показателей функционального состояния почек в динамике шестимесячного лечения показал уменьшение уровня Кр и увеличения рСКФ.

При анализировании динамики показателей Кр и рСКФ после лечения в 1 группе больных со  $p\text{СКФ} \leq 60$  мл/мин наблюдалось уменьшение Кр и увеличению рСКФ на 11,2% ( $p < 0,05$ ) и 13,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно и

составили  $101,5 \pm 13,2$  мкмоль/л,  $65,8 \pm 14,9$  мл/мин против исходных  $115,3 \pm 15,4$  мкмоль/л,  $56,3 \pm 11,3$  мл/мин соответственно. При анализировании данных показателей у больных 1 группы с  $\text{pСКФ} > 60$  мл/мин было отмечено достоверное снижение Кр и повышение  $\text{pСКФ}$  на 10,2% ( $p < 0,05$ ) и 10,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно и данные показатели составили  $75,39 \pm 12,3$  мкмоль/л,  $90,13 \pm 15,1$  мл/мин против исходных  $85,9 \pm 12,9$  мкмоль/л,  $87,3 \pm 14,8$  мл/мин соответственно (рис. 5).



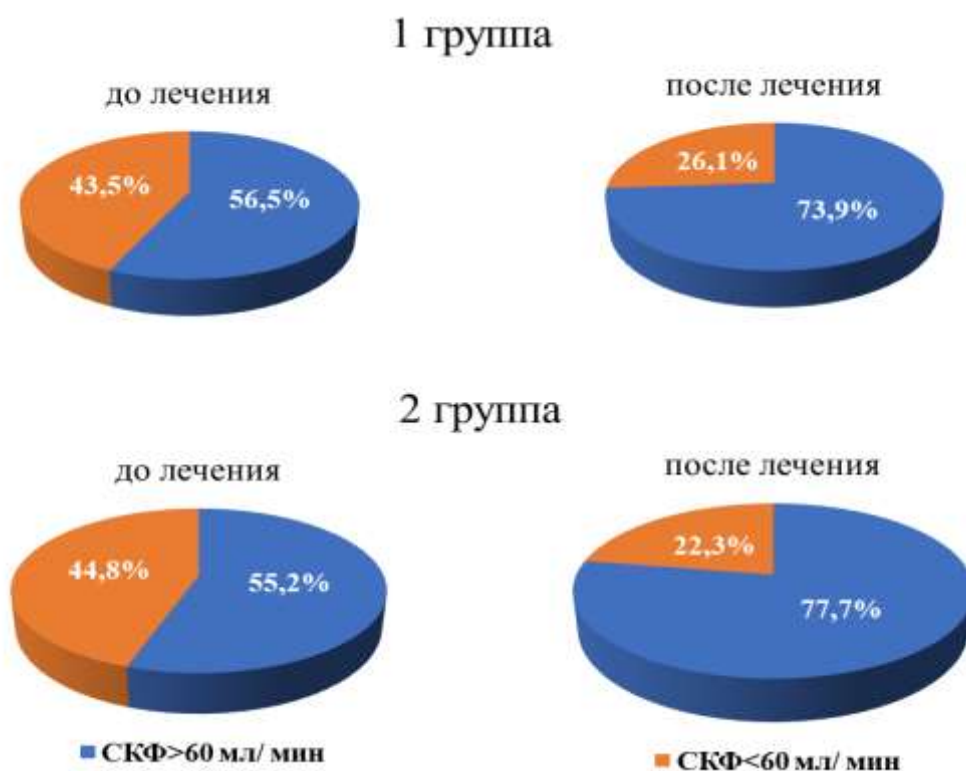
**Примечание:** \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  достоверно по сравнению с показателями до лечения

**Рисунок 5. Динамика показателей креатинина и  $\text{pСКФ}$  в 1 и 2 группе больных ХСН**

Анализ показателей Кр,  $\text{pСКФ}$  после лечения в 2 группе больных со  $\text{pСКФ} \leq 60$  мл/мин показал достоверное уменьшение Кр и увеличение  $\text{pСКФ}$  на 11,9% ( $p < 0,05$ ) и 16,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно; и после лечения эти показатели составили  $98,52 \pm 14,38$  мкмоль/л,  $64,5 \pm 10,4$  мл/мин против исходных  $115,7 \pm 14,66$  мкмоль/л,  $54,7 \pm 9,29$  мл/мин соответственно. При анализировании данных показателей у больных 2 группы с  $\text{pСКФ} > 60$  мл/мин было отмечено достоверное снижение Кр и повышение  $\text{pСКФ}$  на 10,3% ( $p < 0,05$ ) и 12,4% ( $p < 0,001$ ) соответственно и после лечения показатели Кр,  $\text{pСКФ}$  составили  $79,5 \pm 12,3$  мкмоль/л,  $87,9 \pm 13,8$  мл/мин против исходных  $85,7 \pm 13,2$  мкмоль/л и  $75,62 \pm 14,2$  мл/мин соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что длительная терапия с включением лизиноприла и лозартана в стандарт терапии улучшила показатели функционального состояния почек - Кр,  $\text{pСКФ}$  с достоверным преимуществом во 2 группе больных с  $\text{pСКФ} \leq 60$  мл/мин.

Снижение  $\text{pСКФ}$  в динамике шестимесячного лечения характеризовалось уменьшением числа больных с  $\text{pСКФ} \leq 60$  мл/мин в группе на 26,1% (12 больных) и во 2 группе на 22,3% (15 больных), что сопровождалось увеличением числа больных с  $\text{pСКФ} > 60$  мл/мин у больных ХСН 94 (69,1%) (рис. 6).



**Рисунок 6. Распределение больных ХСН в зависимости от рСКФ исходно и после лечения**

Больные, включенные в исследования, наблюдались в течении шести месяцев. Оценка результатов прогноза показала, что 28 больных были повторно госпитализированы, из них у 12 больных был повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и у 5 больных фатальный ИМ (табл. 2). Показатель смертности составил 9 и 4 случаев внезапной смерти. Анализ прогностических параметров показал, что 64,3% нефатального ИМ, 80% фатального ИМ и 81,8% летальности наблюдалось у больных с D/D генотипом ХСН.

**Таблица 2**

**Прогноз у больных ХСН**

| Показатели прогноза                | I/I       | I/D        | D/D       |
|------------------------------------|-----------|------------|-----------|
| Повторная госпитализация (n = 28)  | 9 (32,1%) | 10 (35,8%) | 2 (32,1%) |
| Повторный нефатальный ИМ, (n = 12) | 5 (41,7%) | 5 (41,7%)  | 2 (16,6%) |
| Повторный фатальный ИМ (n = 5)     | 1 (20%)   | 1 (20%)    | 3 (60%)   |
| Летальность (n = 9)                | 2 (22,2%) | 2 (22,2%)  | 5 (55,6%) |
| Внезапная смерть (n = 4)           | 1 (25%)   | 1 (25%)    | 2 (50%)   |

С целью прогнозирования течения ХСН с учетом дисфункции почек нами была построена математическая матрица. Для этого внедрен способ прогнозирования прогрессирования ХСН с учетом дисфункции почек, включающий оценку значимости, диагностической ценности и прогностической значимости отдельных диагностических критериев с построением математической модели признаков, которые будут доступными врачам как первичного звена здравоохранения, так и специализированных клиник. Это –

показатели оценки клинического состояния больных, определение уровня креатинина, расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Изобретательский уровень предлагаемого способа определяется тем, что позволяет повысить точность диагностики и прогнозировать течение ХСН у больных с учетом функции почек. На основании математической модели для оценки индивидуальной риск-стратификации больного с использованием метода, основанный на теории распознавания признаков с вероятностным подходом разработана программа - калькулятор и прогнозирования течения ХСН (рис. 7).

Анализ полученных данных исследования послужил для разработки алгоритма прогнозирования течения ХСН с учетом клинических, биохимических, иммуноферментных и генетических методов исследования (рис. 8)

**ПРОГРАММА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ДИФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК**

Тестирование, изменения лабораторных данных и проявления:

|   |   |
|---|---|
| <p>Клинико-функциональные:</p> <p>Показатели теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), метр:</p> <p><input type="radio"/> 426-550</p> <p><input type="radio"/> 301-425</p> <p><input checked="" type="radio"/> 150-300</p> <p><input type="radio"/> Менее 150</p> <p>Оценка по системе ШОКС, балл:</p> <p><input type="radio"/> до 3,5</p> <p><input type="radio"/> 3,5-5,5</p> <p><input checked="" type="radio"/> 5,8-8,5</p> <p><input type="radio"/> более 8,5</p> <p>Показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ):</p> <p><input type="radio"/> Более 50 %</p> <p><input checked="" type="radio"/> 50-40 %</p> <p><input type="radio"/> Менее 40 %</p> | <p>Лабораторные показатели:</p> <p>Креатинин, мкмоль/л:</p> <p><input type="radio"/> Менее 80</p> <p><input type="radio"/> 81-100</p> <p><input checked="" type="radio"/> 101-120</p> <p><input type="radio"/> Более 121</p> <p>рСКФ, мл/мин:</p> <p><input type="radio"/> Более 90</p> <p><input type="radio"/> 90-60</p> <p><input checked="" type="radio"/> 59-45</p> <p><input type="radio"/> 44-30</p> <p><input type="radio"/> Менее 30</p> <p>Ал/Кр, мг/ммоль:</p> <p><input type="radio"/> Менее 3,4</p> <p><input checked="" type="radio"/> 3,4-33,9</p> <p><input type="radio"/> Более 33,9</p> |
|---|---|

Баллы:       Прогноз:       Риск развития осложнений:

Программа защищена авторским правом ©

**Рисунок 7. Программа для оценки прогноза у больных ХСН**



**Рисунок 8. Алгоритм прогнозирования клинического течения ХСН**

## ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы по теме: «Изучение клинического течения и прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек в зависимости от полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента» можно сделать следующие выводы:

1. Дисфункция почек была выявлена у 44,1% больных и по мере прогрессирования заболевания наблюдалось усугубление нарушений функционального состояния почек, характеризующееся в снижении рСКФ менее 60 мл/мин. Дисфункция почек ассоциировалась с ухудшением клинического течения ХСН: у больных с рСКФ $\leq$ 60 мл/мин – показатель ТШХ был на 24,3% ( $p<0,05$ ) ниже, а ШОКС – на 17,3% ( $p<0,05$ ) выше по сравнению группой больных рСКФ $>$ 60 мл/мин. Выявлена корреляционная зависимость между показателями рСКФ и ТШХ, ШОКС ( $r=0,56$ ) и ( $r=-0,51$ ).

2. Увеличение гуморальных факторов РААС - АТ II и Ал и у больных ХСН ассоциировался с ФК ХСН и функциональным состоянием почек. Установлено преобладание высокого уровня повышения АТ II и Ал у больных с III ФК, которые составили  $818,3\pm 53,6$  пг/мл и  $325,0\pm 46,3$  пг/мл. У больных ХСН с дисфункцией почек наблюдается достоверное увеличение и преобладание высоких значений - АТII, Ал, составляя -  $649,9\pm 41,4$  пг/мл и  $384,5\pm 48,9$  пг/мл. Установлена обратная корреляционную связь между уровнем АТ II, Ал и рСКФ $\leq$ 60 мл/мин ( $r=-0,62$ ,  $r=-0,55$  соответственно).

3. Молекулярно-генетический анализ частоты распределения аллелей и генотипов ID полиморфизма гена АПФ у больных ХСН выявил значимую ассоциацию аллеля D и генотипа D/D гена АПФ не только с риском развития ХСН, но и тяжестью заболевания. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, риск развития дисфункции почек у носителей неблагоприятного D аллеля был достоверно в 1,5 раза выше, чем у носителей I аллеля ( $\chi^2=5,5$ ;  $p<0,05$ ; OR=79.8; 95%CI10.7-590.6) и наблюдалось достоверное увеличение частоты D/D генотипов в группе больных рСКФ $\leq$ 60 мл/мин ( $\chi^2<3,8$ ;  $p<0,05$ ).

4. У больных ХСН применение оптимальной медикаментозной терапии в течении шести месяцев показал, что лизиноприл и лозартан показали высокую нефропротективную эффективность с улучшением функционального состояния почек у больных с рСКФ $<$ 60 мл/мин, которое было достоверно выше в группе лозартана и характеризовалось увеличением рСКФ на 19,4% ( $p<0,01$ ) и снижением уровня гуморальных маркеров – АТ II на 16,4% ( $p<0,05$ ) и Ал на 21,7% ( $p<0,01$ ).

5. Разработанный программный продукт – калькулятор и алгоритм прогнозирования неблагоприятного течения ХСН с учетом показателей дисфункции почек дает возможность своевременно выделить пациентов повышенного риска и разработать профилактические меры, оптимизировать лечение с применением лекарственных препаратов, с учетом их нефропротективных свойств.

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

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

**MASHARIPOVA DILYAFRUZ RAXMATILLA YEVNA**

**STUDY OF THE CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS IN PATIENTS  
WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH RENAL DYSFUNCTION  
DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF THE ANGIOTENSIN-  
CONVERTING ENZYME GENE**

**14.00.06 –Cardiology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON 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 № B2019.1.PhD/Tib748.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

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

**Scientific consultant:** **Kamilova Umida Kabirovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:** **Muhamedova Muyassar Gafurdzhanovna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Sabirov Maksud Atabaevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Tashkent Medical academy**

Protection will take place « 6 » I 2022 at 12<sup>00</sup> 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 )

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 13). Address: 100109, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osyo street, 4. Tel. (+99871) 237-38-16.

Abstract of the dissertation was distributed on « 22 » XII 2021.

(Registry record № « 13 » dated « 22 » XII 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 (annotation of the PhD dissertation)

**The aim of the research** is the improvement of methods for identifying clinical and genetic predictors in early diagnosis and predicting the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure.

**The object of the research** of the study was 136 patients with ischemic heart disease (CHD) with functional class I-III (FC) CHF.

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

established the prognostic value of I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure;

for the first time, molecular genetic determinants of I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the development of renal dysfunction in chronic heart failure in persons of Uzbek nationality were revealed;

the role of the D/D genotype of the angiotensin-converting enzyme gene as a marker of the development of severe chronic heart failure with renal dysfunction was established;

improved approach to early prediction of the course of chronic heart failure, taking into account renal dysfunction.

**Implementation of the research results:** Based on the scientific results obtained for the early prognosis of the disease in patients with chronic heart failure:

The methodological recommendation «Method for the early diagnosis of chronic heart failure», developed on the basis of the results of scientific research on the early diagnosis and prognosis of patients with chronic heart failure, was approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z/264 dated December 30, 2020). This guideline allowed predicting disease progression, disease progression and prognosis in patients with chronic heart failure.

Scientific results of early detection and prognosis in patients with chronic heart failure are used in healthcare, including in the Republican Scientific and Practical Medical Center for Specialized Therapy and Medical Rehabilitation of the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital (Ministry of Health No. 08-09/18400 dated December 9, 2021). The implementation of the obtained scientific results into practice made it possible to identify a predisposition to the development of the disease in patients with chronic heart failure, to predict the clinical course.

**Publication of research results:** 34 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 7 articles in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 5 of which are in republican and 2 in foreign journals.

**Structure and the scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, conclusions and bibliography. The scope of the dissertation is 112 pages.

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

**I бўлим (I часть, I part)**

1. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Молекулярно-генетические аспекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической сердечной недостаточности // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2017. – №2 – С.135-140. (14.00.00, № 7)

2. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Тошев Б.Б., Тагаева Д.Р., Утемуратов Б.Б. Особенности дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №2 – С.117-129. (14.00.00, № 7)

3. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Тагаева Д.Р. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени дисфункции почек // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №3. – С.120-125. (14.00.00 № 17)

4. Камилова У.К., Машарипова Д.Р. Изучение показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана, – Ташкент, 2019. – №4. – С.34-37. (14.00.00, № 7)

5. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Подходы к фармакотерапии больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени дисфункции почек // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020. – №1. – С.10-14. (14.00.00, № 7)

6. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р. Ранние предикторы дисфункции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Беларуси. 2020. – №5 – С.668-678. (14.00.00, № 62)

7. Masharipova D.R., Kamilova U.K. Study of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with chronic heart failure and renal dysfunction // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Vol.11, №11. – P.839-842. (14.00.00 № 2)

**II бўлим (II часть, II part)**

8. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Masharipova D.R., Utemuratov B.B. The effect of losartan on the functional state of the kidneys in patients with renal dysfunction // EuroHeartCare Annual Congress of the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions. – Milan, – 2019. – 2-4. – С.159.

9. Машарипова Д.Р., Камилова У.К. Оценка эффективности лизиноприла на маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов. Кардиология Узбекистана 2016г. №1-2. С.119.

10. Камилова У.К., Расулова З.Д., Бобоев К.Т., Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р. Прогнозирование хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца узбекской национальности с учетом полиморфизма T174M гена AGT // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. 24-27 октября 2017. Санкт-Петербург. - С.809.

11. Камилова У.К., Расулова З.Д., Бобоев К.Т., Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Джураева В.Х. Роль полиморфизма ангиотензин превращающего фермента в развитии хронической сердечной недостаточности // Сборник тезисов XII Национального конгресса терапевтов. Москва 22-24 ноября 2017 г. Россия. С. 65.

12. Камилова У.К., Расулова З.Д., Бобоев К.Т., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Тагаева Д.Р. Нейрогуморальные факторы в патогенезе и диагностике хронической сердечной недостаточности // Методическое пособие. Ташкент 2017г. С 20.

13. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Tagaeva D.R., Masharipova D.R. Interrelation of the clinical-functional state and parameters of myocardial remodeling with the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure. – Athens, Greece, – 2019. – 21 (Suppl. S1) – P. 202.

14. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Masharipova D.R., Tagaeva D.R., Utemuratov B.B., Toshev B.B., Khakimova R.A. The effect of lisinopril on the functional state of the kidneys in patients with renal dysfunction // European Journal of Heart Failure. – Athens, Greece, – 2019. – 21 (Suppl. S1) – P. 202.

15. Kamilova U., Rasulova Z., Masharipova D., Zakirova G. Evaluation of the effectiveness of lisinopril and losartan in patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure. – Athens, Greece, – 2019. – 21 (Suppl. S1) – P. 426.

16. Umida Kamilova, Dilafruz Masharipova, Zulfya Rasulova, Kodirjon Boboev. Studying ID polymorphism of the angiotensin-converting (ace) gene in patients with chronic heart failure // J. Cardiovascular Innovations and Applications. – 2019. – Vol. 4, Suppl.1. – P.93.

17. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Расулова З.Д., Бобоев К.Т. Изучение полиморфизм ID гена ACE у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник материалов VIII Международного форума кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, – 2019. – №18 доп.выпуск. – С. 86.

18. Расулова З.Д., Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Ибабекова Ш.Р., Тошев Б.Б. Показатели почечного кровотока в зависимости от степени дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, Россия. – 2019. – С.213.

19. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Расулова З.Д. Изучение ID полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента (ACE) у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные

проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». Приложение к журналу «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе, Таджикистан. – 2019. – С.207.

20. Машарипова Д.Р. Изучение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов VII Евразийского конгресса кардиологов. – Ташкент, Узбекистан. – Евразийский кардиологический журнал совместный выпуск Кардиология Узбекистана. – 2019. – №2. – С. 12.

21. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Тагаева Д.Р., Бобоев А.Т. Изучение полиморфизма гена T174M гена ангиотензиногена у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов Международной научной конференции «Задачи и перспективы развития кардиологии: от центра к регионам» Ташкент 22-23 мая 2018г. Ўзбекистон кардиологияси 2018, №2. С.167

22. Камилова У.К., Расулова З.Д., Хакимова Р.А., Ибабекова Ш.Р., Бобоев К.Т., Машарипова Д.Р. Показатели сосудистого ремоделирования в зависимости от степени дисфункции почек и хронической сердечной недостаточности // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов», Екатеринбург, Россия. – 2019. – С.880.

23. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р., Роль мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в развитии дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Научно-методический журнал «Достижения науки и образования» № 13 (67), 2020. Москва, Россия. С. 35-39

24. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р., Хакимова Р.А. Изучение I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов VIII Евразийского конгресса кардиологов, Москва, Россия. – 2020. – С. 40.

25. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Закирова Г.А. Определение I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с хронической сердечной недостаточностью у лиц узбекской национальности // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения», Казань, Россия, – 2020. – С.728.

26. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Закирова Г.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 Специальный выпуск. 9-11 сентября 2020г. г. Москва. Россия. 2020

27. Расулова З.Д., Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Ибабекова Ш.Р. Буйракларнинг функционал ҳолатини ва нейрогормонлар даражасини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилигининг салбий кечишини прогноз қилиш // Тезисы международного форума терапевтов

«Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» – Ташкент, Ж. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2020. – № 3. – С.59-60.

28. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Изучение особенностей течения хронической сердечной недостаточности в зависимости от функционального состояния почек // Сборник тезисов VIII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, Россия. – 2021. – С.177.

29. Камилова У.К., Икрамова Ф.А., Атаходжаева Г.А., Абдуллаева Ч.А., Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Бекназарова С.С. Оценка неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» Москва. Ж. Кардиологический вестник – 2021. Том 16, спецвыпуск. – С.113-114.

30. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Атаходжаева Г.А., Икрамова Ф.А., Машарипова Д.Р., Бекназарова С.С. Прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью с учетом функционального состояния почек // Сборник тезисов Евразийского Конгресса Внутренней медицины, – 2021. – С.45.

31. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Атаходжаева Г.А., Бекназарова С.С., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Буйраклар фаолияти бузилиши билан сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда прогноз // Тезисы международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» – Ташкент, Ж. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021. – № 3. – С.28.

32. Машарипова Д.Р., Камилова У.К., Бобоев К.Т., Рахимов А.Н. Изучение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью // Тезисы международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» – Ташкент, Ж. Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021. – № 3. – С.34.

33. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуриддинов Н.А., Машарипова Д.Р., Хакимова Р.А. Программа для прогнозирования развития дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью № DGU 08230 // Программ для ЭВМ. – Ташкент. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан от 26.03.2020.

34. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуриддинов Н.А., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Ранняя диагностика дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Методические рекомендации, Ташкент. – 2020. – 40 стр.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди (17.12.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: 20.12.2021 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади: 50. Буюртма: № 113\_\_\_\_\_

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.