

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САЙФУЛЛАЕВ МИРФУЗАИЛ БАХТИЁРОВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ НЕГИЗИДА
РИВОЖЛАНГАН КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМДА ФИБРОЗ
ЖАРАЁНЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА АЛЬДОСТЕРОН - СИНТЕЗА
ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Сайфуллаев Мирфузаил Бахтиёрович

Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон-синтеза гени полиморфизмининг ахамияти..... 3

Сайфуллаев Мирфузаил Бахтиёрович

Значение полиморфизма генов альдостерон-синтезы в развитии фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне хронической сердечной недостаточности..... 21

Sayfullaev Mirfuzail Bakhtiyorovich

Significance of aldosterone-synthese gene polymorphism in the development of fibrotic processes in cardiorenal syndrome that developed against the background of chronic heart failure..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

САЙФУЛЛАЕВ МИРФУЗАИЛ БАХТИЁРОВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ НЕГИЗИДА
РИВОЖЛАНГАН КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМДА ФИБРОЗ
ЖАРАЁНЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА АЛДОСТЕРОН - СИНТЕЗА
ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.2.PhD/Tib2679 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Турақулов Рустам Исматуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.
(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) энг кўп тарқалган юрак қон-томир касалликларидан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда «...Европа мамлакатларида аҳоли орасида СЮЕнинг клиник яққол декомпенсацияланган ҳолатлари 2% дан кўпроқ учраб, бошқа популяцион текширувларда у билан касалланиш 4% ни ташкил этган...»¹. Кардиоренал синдром СЮЕнинг кечишини оғирлаштирувчи коморбид ҳолатлардан бири ҳисобланади. Шу билан бирга буйраклар фаолиятини бироз пасайиши кардиал патологияни кечишини оғирлаштириши билан бирга асоратлар юзага келиши ҳамда ўлим хавфини кескин ошишига сабаб бўлиши сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда ўз исботини топмоқда. Шунингдек, миокард қисқарувчанлигини пасайиши ўз навбатида буйраклар фаолиятига ўта салбий таъсир кўрсатувчи хавф омили эканлиги қайд этилган. СЮЕ негизида кардиоренал синдромни ўзига хос кечиши, патогенезида фиброз жараёнларнинг тутган ўрни, уларни эрта ташхислаш, самарали даволаш ҳамда олдини олиш зарурлиги долзарб муаммо ҳисобланади.

Дунёда СЮЕда кардиоренал синдромни юзага келиши ва ривожланиб боришида фиброз жараёнларини фаоллашиши билан бир қаторда айрим генетик омилларнинг тутган ўрнини баҳолаш, эрта даврларда ташхислаш, даволашга янгича ёндашишларни яратиш бўйича мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бунда СЮЕ мавжуд беморларда кардиоренал синдром ривожланиши сабабларини тўлақонли баҳолаш, унда альдостерон синтаза гени С344Т полиморфизимини аллел ва генотипларини касаллик ривожланишидаги ўрнини асослаш, фиброз жараёнини ифодаловчи альдостерон, галектин-3 (Г-3) ҳамда β_1 -трансформацияловчи ўсиш омили (TGF- β_1) кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш, лаборатор-асбобий текшириш усулларини такомиллаштириш, уни эрта даврларда аниқлаш ва монанд даволаш-профилактика усулларини ишлаб чиқиш йўналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Республикамиз тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан юрак қон-томир ва буйрак касалликларини эрта аниқлаш ҳамда даволашни янада мукамаллаштириш ҳамда халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалар белгиланган. Улар аҳоли орасида юрак қон-томир касалликлари ва улар туфайли юзага келадиган асоратларни эрта ташхислаш, уларни олдини олиш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

¹ G.Ronco et all. Cardio-renal syndromes: introduction. Semin Nephrol. 2022

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий – санитария ёрдамиди аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда беморда бир вақтда юрак ва буйрак дисфункцияси/етишмовчилиги мавжуд бўлса кардиоренал синдром ибораси ишлатилади (Boerrigter G., Lapp H., Burnett J.C. et al. 2009). Бунда беморда аввал буйрак ва сўнгра юрак дисфункцияси/етишмовчилигига олиб келувчи бирламчи буйрак ёки аввал юрак касаллиги ва кейин унинг оқибатида ривожланувчи юрак ҳамда буйрак дисфункция/етишмовчилиги ривожланадиган юрак касаллиги бўлиши мумкин (Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. 2009). Амалий тиббиётда энг кўп сурункали кардиоренал синдромга чалинган беморлар учрайди ва унга аксарият ҳолларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) турли шакллари негизида ривожланган СЮЕ сабаб бўлади (Резник Е.В. 2011). Унинг юзага келиши ва ривожланиб боришида гемодинамик, нейроэндокрин механизмлар (Медведева Е.А., Шиляева Н.В. 2017), ренин-ангиотензин-альдостерон, симпато-адреналин тизимлар (Кутырина И.М. 2010), оксидланувчи стресс, яллиғланиш, апоптоз, камқонлик (Bleeker M.W., De Groot P.C., Pawelczyk J.A. et al. 2015) ва бошқа қатор омиллар аҳамиятга эга. Санаб ўтилган омиллар тўғрисида тегишли илмий манбааларда қатор бир-бирини тўлдирувчи маълумотлар мавжуд ва уларнинг айримларида альдостеронга ҳам алоҳида аҳамият берилган (E.V. Reznik, I.G. Nikitin. et al. 2019).

Республикада ҳам СЮЕ етишмовчилиги оқибатида ривожланган сурункали буйрак касаллиги, яъни кардиоренал синдромни ташхислаш, унда камқонлик ва фиброз жараёнларини ўрганиш ҳамда даволашга бағишланган илмий ишлар жаҳон андозалари талабларига мос равишда амалга оширилмоқда. Бу борада Гадаев А.Г., Қурбонов А.К. ва Туракулов Р.И. ларнинг 2020-2022 йилларда ўтказилган илмий тадқиқотлари алоҳида аҳамиятга эга.

СЮЕ ва у билан боғлиқ бўлган кардиоренал синдромда гиперальдостеронизмни юзага келишида РААТ ҳамда унинг таркибий қисмларини фаоллашуви жигарда альдостерон клиренсини секинлаштириш ҳам сабаб бўлади. Оқибатда альдостероннинг плазмадаги ярим ҳаёт даври сезиларли даражада, яъни 30-35 дақиқадан 70-100 дақиқага ошади ва қон зардобдаги гормоннинг миқдори 3-4 баробар кўпайиб кетади (Целуйко В.И., Лозовая Т.А. 2015, Бакалец Н.Ф. 2012). Уларда гиперальдостеронизм фибробластлар

пролиферацияси, коллаген синтези ва деградациясини бузилиши, тўқима ўсиш омили, матрикс металлопротеиназа ҳамда унинг тўқима ингибитори ферментатив тизимига таъсир қилиб юрак қон-томир тизими, жигар ва буйракда органик (фиброз) ўзгаришлар ривожланишини янада кучайтиради (Целуйко В.И., Лозовая Т.А. 2014). Беморларда юракдаги ўзгаришлар билан параллел равишда гипоксия, гемодинамик ва бошқа қатор омиллар таъсирида буйракда ҳам фиброз жараёнлар ривожланади.

Маълумки, ички аъзолардаги фиброз жараёнларини аниқлашнинг энг ишончли усули биопсия ҳисобланади. Лекин у инвазив ва травматик бўлганлиги сабабли беморларнинг ҳаёт даврида ўтказиш қатор мураккабликлар туғдиради. Шу сабабли улардаги, жумладан юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларни аниқлашда ҳам унинг маркерларидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. Сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда қон зардобиддаги галектин-3 юрак қон-томир касалликларида бириктирувчи тўқиманинг зарарланиши ва фиброз жараёнларини ривожланишида муҳим ўрин тутиши қайд этилиб, уни коллаген тизими, миокардиал фиброз ва юрак ремоделланишини ифодаловчи биологик маркер сифатида амалиётда қўллаш тавсия этилган (Дзяк Г.В., Горовенко Н.Г., Колесник Т.В. и др. 2017). Шунингдек, тубулоинтерстициал жараёнлар ривожланишида муҳим ўрин эгаллайдиган профибротик цитокин TGF- β_1 тубулоинтерстициал фиброз кўрсатувчи маркер сифатида фойдаланиш амалий тиббиётда жорий қилинмоқда. Лекин биз таҳлил қилган адабиётларда СЮЕда юқорида қайд этилган фиброз маркерлари билан альдостерон ҳамда унинг генлари ўртасидаги алоқалар етарлича ўрганилмаган. Шу билан бирга СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостероннинг юрак ва буйрак замонавий фиброз маркерлари ҳамда уларни альдостерон синтаза гени полиморфизми ўзгаришлари билан муштаракликда ўрганиш амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг у бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий - тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1500214-сон «Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усулларини ишлаб чиқиш» (2020-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон микдори ва альдостерон синтаза гени полиморфизмининг аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда қон зардобиддаги фиброз жараёнлари маркерлари (альдостерон, галектин-3, TGF- β_1) кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилиш;

СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдромда қон зардобиддаги альдостеронни диагностик аҳамиятини баҳолаш;

СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда CYP11B2 гени C344T полиморфизминини учраш даражасини баҳолаш ҳамда уни фиброз маркерлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдромнинг муқобиллаштирилган давосига оид тавсиялар ишлаб чиқиш;

СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдромда ўрганилган кўрсаткичлар асосида даволашга дифференциал ёндашишни беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2022 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг кардиология, кардиореанимация ва кардиореабилитация бўлимларида даволанган юрак ишемик касаллиги (ЮИК) оқибатида юзага келган СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдром мавжуд жами 120 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг веноз қони зардоби, иммунологик ва биокимёвий ҳамда генетик таҳлиллар натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида клиник, биокимёвий (қон зардобидаги мочевина, креатинин), иммунофермент (альдостерон, галектин-3, цистатин С, TGF- β_1), асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ), генетик (CYP11B2 гени C(344)T полиморфизими) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

СЮЕнинг қон отиш фракцияси турлича бўлган типлари негизда ривожланган кардиоренал синдром шаклланишида альдостерон кўрсаткичларининг аҳамияти аниқланган;

альдостерон синтаза гени полиморфизмининг юрак ва буйрак фиброз маркерлари альдостерон, TGF- β_1 , галектин-3 билан боғлиқлик даражаси асосланган;

СЮЕ турли қон отиш фракцияси типлари билан альдостерон синтаза гени полиморфизми ўртасидаги боғлиқлик даражаси аниқланган;

минералокортикоид рецепторлари антогонистларини кардиоренал синдромга таъсири самарадорлиги солиштирма баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

СЮЕни турли гемодинамик типларида қон зардобидаги альдостерон кўрсаткичларини турлича эканлиги минералокортикоид рецепторлари антогонистлари дозасини монанд танлаш имконини бериши аниқланган;

альдостерон синтаза генлари полиморфизми ва фиброз маркерларини солиштирма баҳолаш юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларининг ривожланиши ирсият билан боғлиқлиги ҳамда уларнинг прогностик аҳамияти асосланган;

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда минералокортикоид рецепторлари антогонистлари вакилларини қўлланилишидаги даво самарадорлиги солиштирма таҳлили тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда фойдаланилган ёндашувлар ва усуллар, илмий маълумотларнинг олинган натижалар билан муштараклиги, ўтказилган текширувларда услубий ёндашишнинг монандлиги, тадқиқотда жалб этилган беморлар сонининг етарлилиги, замонавий статистик текширишлар ёрдамида таҳлил қилинганлиги, олинган натижаларни жаҳон ва мамлакатимиздаги маълумотлар билан солиштирма ўрганилганлиги, хулоса ҳамда натижаларнинг имтиёзли ишланмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостерон кўрсаткичлари билан фиброз маркери галектин-3 ни биргаликда баҳолаш юрак ҳамда буйракда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостеронни тутган ўрнини аниқлаш имконини беради ҳамда қайд этилган фиброз маркерларини альдостерон синтаза гени полиморфизми билан солиштирма ўрганиш юрак ва буйракда фиброз жараёнлари ривожланишида геннинг қайси аллели аҳамиятга эгаллиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини амалий аҳамияти олинган натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши кардиоренал синдромда юрак ва буйракдаги фиброз ўзгаришларни эрта ташхислаш ва минералокортикоид рецептори антогонисти (МКРА) верошпирон ҳамда эплеренон билан монанд муолажалар олиб бориш имконини яратиши ўз навбатида юрак ва буйракдаги патологик жараёнларни секинлаштиради, беморлар ҳаёт сифатини яхшилади ҳамда ўлим ҳолатлари олдини олиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон ва альдостерон синтаза гени полиморфизмининг аҳамияти бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

кардиоренал синдром мавжуд беморларда буйраклардаги фиброз жараёнларни даволашда минералокортикоид рецепторлари антогонистларининг ўрни бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Кардиоренал синдромда буйраклардаги фиброз жараёнларни даволашда минералокортикоид рецепторлари антогонистларининг ўрни” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 09 декабрдаги 8н-з/662-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада СЮЕ мавжуд беморларда кардиоренал синдром ривожланишини ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш, ҳамда юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларини баҳолаш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланиши бўйича олинган илмий натижалар Соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиология, кардиореанимация ва кардиореабилитация бўлимларида, Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 12 январдаги 08-00345 - сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларининг амалиётга жорий этилиши сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромни ташхислаш ва даволаш муддатларини қисқартиришга, асоратларни олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий – амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та журнал

мақоласи, шундан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, материал ва текшириш усулларининг изоҳи, шахсий текшириш натижалари, олинган натижалар муҳокамаси, хулоса ва амалий кўрсатма ҳамда адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, жами 105 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, унинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари, олинган хулосаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Кардиоренал синдромда фиброз жараёнларини баҳолашда альдостерон ва альдостерон синтаза гени полиморфизми ҳамда антифибротик дори воситалар самардорлиги**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларни ташхислаш ва даволашда эришилган ютуқлар, камчиликлар ва касалликнинг кечилишига замонавий қарашлар акс эттирилган. Унда кардиоренал синдромда юрак ва буйраклардаги фиброз маркерлари динамикада ўзгаришининг асосий омиллари, ривожланиш механизмлари ҳамда сабаблари бўйича замонавий қарашлар таҳлили ўтказилган. Бу бобда адабиётлар маълумоти умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «**Материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот усуллари ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотга 120 нафар СЮЕ ташхиси қўйилган ва унинг негизида кардиоренал синдром ривожланган беморлар олинди. Улар клиник – гемодинамик ҳолати ва ЭхоКГ текширув натижаларига кўра, 3 гуруҳга ажратилиб, биринчи гуруҳни 40 нафар (ўртача ёш $58,4 \pm 0,8$; 13 нафар – СЮЕ II ФС, 9 эркак ва 4 аёл; 27 нафар – СЮЕ III ФС, 15 эркак ва 12 аёл) чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) паст ($< 40\%$) беморлар, иккинчи гуруҳни 40 нафар (ўртача ёш $56,1 \pm 0,85$; 16 нафар – СЮЕ II ФС, 12 эркак ва 4 аёл; 24 нафар – СЮЕ III ФС, 11 эркак ва 13 аёл) ЧҚҚОФ қисман пасайган ($41 - 49\%$) СЮЕ мавжуд беморлар, учинчи гуруҳни 40 нафар (ўртача ёш $55,1 \pm 0,6$; 19 нафар – СЮЕ II ФС, 13 эркак ва 6 аёл; 21 нафар – СЮЕ III ФС, 13 эркак ва 8 аёл) ЧҚҚОФ сақланган ($> 50\%$) СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар амалий соғлом кўнгилли шахслар олинди.

Кузатувда бўлган беморларда СЮЕ ташхиси ва унинг функционал синф (ФС) ҳамда кардиоренал синдром уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор-асбобий текширувлар асосида, 2016 йилда Европа

кардиологлар уюшмаси томонидан янгиланган “Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар” ҳамда Нью - Йорк кардиологлар уюшмаси (New - York Heart Association, 1964) мезонларига кўра аниқланди.

Шунингдек, СБК босқичлари КФТ даражасидан келиб чиқиб (KDIGO-2012 й) 5 даражага ажратилди. Биз СБКнинг С1, С2 ва С3а категориясига кирган беморларни кузатувга олдик. Шу ўринда уларнинг барча гемодинамик типларида СБК оғирлик даражасидагилар сони бир хилда эканлигини қайд этиш лозим. Бунда қондаги калий миқдори гиперкалимия юзага келиш эҳтимолини инобатга олиб мунтазам кузатиб борилди.

Кузатувдаги барча беморларда даволаш бошланишидан олдин ва 6 ойдан сўнг умумклиник, биокимёвий ва иммунофермент таҳлиллар – қон зардобдаги фиброз маркерлар: галектин-3, альдостерон, β_1 трансформацияловчи ўсиш омили ва асбобий текширувлар - ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) ўтказилиб, уларнинг клиник ҳолати (В.Ю. Мареев модификацияси, 2000), ҳаёт сифати (Миннесот сўровномаси, Т. Rector, J. Cohn, 1985), жисмоний юкламаларга чидамлилиги (олти дақиқалик юриш синамаси) баҳоланди. ЭхоКГ трансторакал услубда PHILIPS Affiniti 70 ускунаси (Германия), секторли S 5–1Мгц ли ўзатгичда амалга оширилди. Иммунофермент таҳлиллар Республика педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида, генетик таҳлиллар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази молекуляр генетик лабораториясида бажарилди.

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Котегориал ўзгарувчилар сон сифатида кўрсатилган (фоизларда). Параметрик бўлмаган статистика шунга мувофиқ амалга оширилди. Гуруҳлар ўртасида таққослашлар Манн-Уитни тести ёрдамида доимий ўзгарувчилар ва тоифали ўзгарувчанлар учун Хи квадрат ёрдамида баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончлилиқ жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларнинг клиник-лаборатор ва асбобий текшириш натижаларини баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида СЮЕ турли гемодинамик типлари негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморлар клиник-лаборатор, асбобий кўрсаткичлар ўзаро қиёсий ўрганилди.

Тадқиқотга жалб этилган беморлар дастлаб СЮЕ нинг гемодинамик типларига кўра 3: ЧҚҚОФ паст, қисман пасайган ва сақланган гуруҳларга бўлиниб, уларнинг клиник белгилари бўйича гуруҳлар ўртасида солиштирма таҳлил ўтказилди.

Кузатувдаги беморларнинг клиник белгилари таҳлил қилинганда қуйидагилар аниқланди. Гуруҳларда касалликнинг клиник кўринишини фарқлаш мақсадида беморларнинг шикоятлари, клиник ҳолати, объектив

кўриқ натижалари ва махсус сўровнома ҳамда синамалар асосида олинган хулосалар қиёсий ўрганилди (1- жадвал).

1 – жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларнинг клиник тавсифи (%)

Кўрсаткичлар	ЧҚҚОФ паст СЮЕ, 1 – гуруҳ, n=40	ЧҚҚОФ қисман пасайган СЮЕ, 2 – гуруҳ, n=40	ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ, 3 – гуруҳ, n=40
Умумий ҳолсизлик	100%	100%	100%
Бош оғриғи	65%	50%*	35%***#
Кўнгил айнаши	35%	30%	32,5%
Қусиш	22,5%	20%	20%
Иштаҳа пасайиши	85%	80%	82,5%
Оғиз қуриши	25%	27,5%	22,5%
Тери кичиши	15%	12,5%	15%
Ҳансираш	100%	100%	100%
Тахикардия	92,5%	87,5%	85%
Юрак уриб кетиши	80%	75%	70%
Тез чарчаш	90%	80%*	55%***###
Шиш	85%	72,5%**	57,5%***#
Йўтал	35%	22,5%*	10%***#
Буйин веналари шиш	45%	27,5%**	15%***#
Ўпкада нам хириллаш	45%	30%*	15%***#
Кардиомегалия (Кардио торакал индекс > 50%)	100%	55%	27,5%
Жигар катталашуши	60%	57,5%	55%
Клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (балл)	7,9±0,2	7,6±0,2**	7,1±0,2###
Ҳаёт сифати кўрсаткичи (балл)	54,7±1,3	54,2±1,2	54,0±1,2###
6 дақиқали юриш синамаси (метр)	210,8±10,1	229,6±12,8	234,1±13,1

Изоҳ: 1 – ва 2 - гуруҳларда кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; 1 – ва 3 - гуруҳларда кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$; n – сон.

1- жадвалда келтирилганидек, сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларнинг асосий шикоятларидан бири умумий ҳолсизлик ва ҳансираш бўлиб, бизнинг кузатувимиздаги барча гуруҳ беморларда дастлаб ушбу шикоят борлиги аниқланиб, улар гуруҳларда фарқланмади.

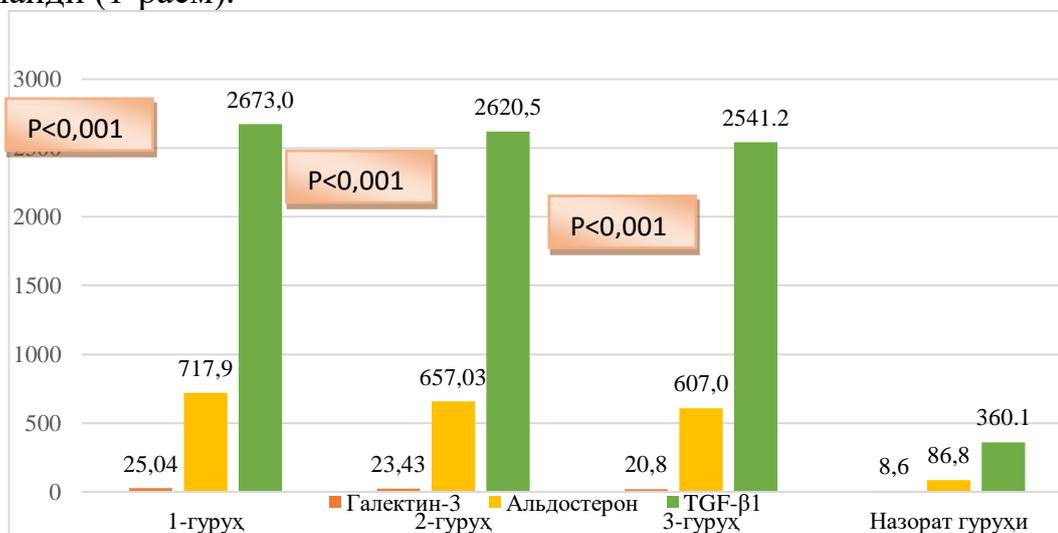
Тез чарчаш ва бош оғриғи иккинчи гуруҳга нисбатан биринчи гуруҳ беморларда мос равишда (80% га қарши 90%) 10% ва (50% га қарши 65%) 15% $p < 0,05$, учинчи гуруҳга нисбатан эса мос равишда (55% га қарши 90%) 35% ва (35% га қарши 65%) 30% $p < 0,001$ ишончли кўп учраши қайд этилди.

Шунингдек, шиш, тунги йўтал, буйин веналарининг шиши, ўпкадаги нам хириллашлар каби белгалар биринчи гуруҳ беморларда қолган гуруҳ беморларга нисбатан ишончли (мос равишда иккинчи гуруҳга нисбатан $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ $p < 0,05$ ва учинчи гуруҳга нисбатан юқоридаги белгилар $p < 0,01$) кўп учраши аниқланди.

Ўтказилган тадқиқотимиз СЮЕ ни буйрак дисфункцияси билан кечиши касалликнинг оғир гемодинамик типларини клиник белгиларини яққол оғирлаштирувчи омил эканлигини кўрсатди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда уларнинг гемодинамик типларига қараб уларни клиник ҳолати, ҳаёт сифати кўрсаткичлари балларда ва жисмоний юкламага чидамлик кўрсаткичи метрларда баҳоланди. Бунда айниқса чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган ва пасайган гуруҳларда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Қон отиш фракцияси камайишига муштарак ҳолда беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати кўрсаткичлари ва олти дақиқали юриш синамаси салбий томонга ўзгариб борди. Аниқланган кўрсаткичлар кардиоренал синдром мавжудлиги беморларнинг функционал ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигига сезиларли салбий таъсир этишини тасдиқлайди.

Кузатувда бўлган ҳар учала гуруҳдаги беморларда организмдаги коллаген алмашинуви мувозанатида бевосита иштирок этувчи нейрогормонлар қатори галектин-3 (Г-3), альдостерон ва TGF- β_1 ларнинг миқдорий кўрсаткичи назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли даражада юқорилиги аниқланди (1-расм).



1 – расм. Кардиоренал синдром мавжуд беморларда фиброз омилларининг гуруҳлар ўртасидаги миқдорий кўрсаткичлари солиштирма таҳлили

1 – расмда келтирилганидек, ҳар учала гуруҳларда ҳам қон зардобидаги Г-3, альдостерон ва TGF- β_1 миқдорини СЮЕ нинг қон отиб бериш фракция пасайиб борган сари уларнинг қон зардобидаги улуши ошиб бориши кузатилди. 1 – гуруҳдаги беморларда қон зардобидаги Г-3 миқдори $25,04 \pm 0,18$ нг/мл (референс кўрсаткичдан 2,9 баробар юқори, $p < 0,001$) иккинчи гуруҳда $23,43 \pm 0,23$ нг/мл (референс кўрсаткичдан 2,7 баробар юқори, $p < 0,001$) ни ва учинчи гуруҳда эса $20,81 \pm 0,2$ нг/мл (референс кўрсаткичдан 2,4 баробар юқори, $p < 0,001$) ни ташкил этди.

Организмдаги ва энг аввало юрак ҳамда буйракдаги фиброз жараёнларини ишончли фиброз маркери ҳисобланган альдостерон ўтказилган қатор тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда миокарднинг ремоделланиши ва фиброз жараёнлари авж олиб боришида бевосита иштирок этувчи қон зардобидаги

миқдорини ошиши қайд этилган бўлиб, биз ўтказган тадқиқотда ҳам барча беморларда ушбу гормоннинг миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли даражада юқорилиги аниқланди. Альдостерон 1 – гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичидан 8,3 баробар (717,9±16,6 пг/мл) га ошган (p<0,001). 2 – гуруҳдаги беморларда ушбу биологик маркер назорат гуруҳи кўрсаткичидан 7,6 баробар (657,03±15,1 пг/мл) га ошган (p<0,001). 3 – гуруҳдаги беморларда эса альдостероннинг қон зардобидаги кўрсаткичи назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 6,9 баробар (607,0±15,6 пг/мл) ошганлиги (p<0,001) қайд этилди.

Инсон организмидаги, хусусан буйрак интерстициал тўқималаридаги фиброз жараёнларининг ишончли маркерларидан бири TGF-β₁ ҳисобланади. Шунинг учун СЮЕ турли гемодинамик типлари негизда ривожланган кардиоренал синдромда унинг қондаги кўрсаткичларини солиштирма ўргандик. Кузатувдаги 1 – ва 2 – гуруҳдаги беморларда буйраклардаги фиброз жараёнларини англатувчи TGF-β₁ нинг қон зардобидаги миқдори 1 – гуруҳдаги беморларда 2673,0±4,8 пг/мл (назорат гуруҳи кўрсаткичидан 7,42 баробар юқори) иккинчи гуруҳда 2620,5±6,6 нг/мл (назорат гуруҳи кўрсаткичидан 7,27 баробар юқори) ни ва учинчи гуруҳда эса 2541,2±2,7 нг/мл (назорат гуруҳи кўрсаткичидан 7,05 баробар юқори) ни ташкил этди (2-жадвал).

2 – жадвал

Гуруҳларда фиброз маркерларини ўзаро корреляцион боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	ЧҚҚОФ паст СЮЕ, 1 – гуруҳ, n=40	ЧҚҚОФ қисман пасайган СЮЕ, 2 – гуруҳ, n=40	ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ, 3 – гуруҳ, n=40
Галектин – 3 + Альдостерон	r=0,65 p<0,001	r=0,52 p<0,001	r=0,62 p<0,001
Галектин – 3 + TGF-β ₁	r= 0,36 p<0,01	r=0,12 p=ИЭ	r= 0,23 p=ИЭ
Альдостерон + TGF-β ₁	r= 0,35 p<0,01	r= 0,26 p<0,05	r= 0,27 p<0,05

Изоҳ: ИЭ – кўрсаткичлар фарқи ишончли эмас

Кузатувдаги беморларда Г-3 ва юқорида келтирилган бошқа фиброз кўрсаткичлари ўртасида ўзаро корреляцион боғлиқлик таҳлил қилинганда, Г-3 ни альдостерон билан кузатувдаги ҳар учала гуруҳ беморлари ўртасида (мос равишда r=0,65, r=0,52 ва r=0,62) кучли ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди (p<0,001).

Кардиоренал синдром мавжуд беморларда касалликнинг ноҳуш кечишини англатувчи альдостеронни TGF-β₁ билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда, ҳар учала гуруҳ беморлари ўртасида (мос равишда r=0,35, r=0,26 ва r=0,27) ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди (p<0,001).

Тадқиқотга жалб этилган беморларда Г-3 миқдорини TGF-β₁ кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлиги таҳлил қилинганда 1 - гуруҳдаги беморларда Г-3 ни TGF-β₁ билан кучсиз мусбат (r=0,36, p=0,01), 2 - ва 3-гуруҳлардаги беморларда ишонарли корреляцион боғлиқлиги аниқланмади. Шундай қилиб, гуруҳлар ўртасида фиброз маркерларини таҳлили шуни кўрсатадики, СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдром мавжуд

беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси пасайишига монанд ушбу маркерлар ошиб бориши аниқланди. Биз ўрганган гуруҳларда фиброз маркерлари кўрсаткичларини мавжуд адабиётлардаги рақамлардан фарқ қилишини кузатувимиздаги беморларда нафақат юрак, балки буйракларда ҳам кучайиб бораётган фиброз жараёнлари билан боғлаш мумкин.

Шунингдек, фиброз маркерлар орасида альдостероннинг Г-3 билан ҳам TGF- β_1 билан ҳам мусбат корреляцион боғлиқлиги қайд этилиб, ушбу касалликда унинг ташхисий аҳамияти юқорилгини кўрсатди.

Кузатувдаги беморларда буйракларнинг функционал ҳолати қондаги мочевина, креатинин ва КФТ солиштирма ўрганилди. Унда жалб қилинган беморларда креатинин миқдори гуруҳлар ўртасида мос равишда $155,1 \pm 2,6$, $148,2 \pm 3,2$ ва $146,1 \pm 4,3$ ммоль/л ни ташкил этиб, улар ўртасида ишончли фарқ ($p > 0,05$) аниқланмади.

Креатинин ёрдамида аниқланган коптокчалар фильтрацияси кўрсаткичлари ҳам барча гемодинамик типларда мос равишда $49,4 \pm 0,6$, $54,8 \pm 0,6$ ва $55,4 \pm 0,4$ мл/дақиқа/1,73 м² ни ташкил этиб, гуруҳлар ўртасида фарқлар ($p > 0,05$) қайд этилмади.

Маълумки, сўнги йилларда буйрак функционал ҳолатини баҳолашда цистатин С га алоҳида аҳамият берилмоқда. Адабиётлар шарҳида баён қилганимиздек у креатининга нисбатан қатор устунликларга эга. Шунинг учун биз кузатувимиздаги беморлар қонида цистатин С кўрсаткичларини аниқладик. Чап қоринчанинг қон отиш фракцияси паст, қисман пасайган ва сақланган гуруҳлари кардиоренал синдром билан кечганда унинг қон зардобидаги миқдори мос равишда $1,98 \pm 0,03$, $1,6 \pm 0,001$ ва $1,39 \pm 0,01$ мг/мл ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич барча гуруҳларда референс кўрсаткичларга нисбатан юқори эканлиги билан бирга, тадқиқот гуруҳлари ўртасида ҳам юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) аниқланди. Бу эса ўз навбатида цистатин С ни креатининга нисбатан СБК тўғрисида кўпроқ маълумот беришини тасдиқлади.

Тадқиқодга жалб қилинган беморлар гуруҳлари ўртасида қон зардобида электролитлар кўрсаткичлари ўзаро солиштирилганда, юқори меъёрий чегарада сақланганлиги айниқса 1- гуруҳ беморларда қолган гуруҳдагиларга нисбатан қон зардобидаги калий миқдори юқори меъёр чегарасида турганлиги, аммо гуруҳлар ўртасида фарқлар аниқланмаганлиги қайд этилди.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон синтаза гени полиморфизмининг аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида касалликнинг ривожланишида СYP11B2 ген полиморфизмини тутган ўрни ёритилган.

Тадқиқотимизнинг ушбу босқичида СЮЕнинг турли гемодинамик типлари негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда фиброз жараёнлари ривожланишида номзод генларни аҳамиятини ўргандик. Кузатувдаги СЮЕ негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда СYP11B2 генининг С344Т полиморфизмини ТТ, СТ ва СС генотиплари учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги мос равишда 53,3%, 38,3% ва 8,3% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида эса С344Т

полиморфизмининг генотиплари 10% - ТТ, 42,5% - СТ ва 47,5%- СС шаклда учради. Кардиоренал синдром мавжуд беморларда ушбу ген **С344Т** полиморфизмининг С аллели 37,5%, Т аллели эса 62,5% ҳолатларда учраган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар тескари нисбатда, яъни С аллели 68,7%, Т аллели 31,3% ҳолларда аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

СҮР11В2 генини С344Т полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг кардиоренал синдром мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида тарқалиш даражаси

Аллел ва генотиплар	Аллел ва генотипларнинг учраш сони				RR	95% CI	OR	95% CI
	СЮЕ беморлар		Назорат Гуруҳи					
	abs.	(%)	abs.	(%)				
С	66	37,5	55	68,7	0,63	0,487; 0,809	0,40	0,241; 0,677
Т	110	62,5	25	31,3	2,032	1,463; 2,823	3,790	2,107; 6,815
С/Т	46	38,3	17	42,5	0,90	0,589; 1,381	0,84	0,407; 1,740
Т/Т	64	53,3	4	10,0	5,33	2,074; 13,717	10,2	3,446; 30,700
С/С	10	8,3	19	47,5	0,175	0,089; 0,345	0,1	0,041; 0,246

Изоҳ – қисқартмалар ушбу ва кейинги генлар бўйича тузилган жадваллар учун: RR (инглизча - relative risk) - кўрсаткич >1 бўлганда, ушбу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан касалликни ривожланиш эҳтимоли юқорилигини англатувчи нисбий хавф; OR (инглизча - odds ratio) - кўрсаткич >1 бўлганда, ушбу гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан касалликни ривожланиш эҳтимоли юқорилигини англатувчи нисбий имконият; CI (инглизча - confidence interval) 95% - ишончилиги 95%, бунда ҳар иккала кўрсаткич 1 дан юқори ёки паст бўлганда, кўрсаткичлар ишончилиги $p < 0,05$ га тенг бўлади;

ТТ генотип ва Т аллел кардиоренал синдром мавжуд беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда (10% га қарши 53,3%) 5,3 [OR - 10,2; С.І.- 3,446 – 30,700;] ва (31,3% га қарши 62,5%) 1,9 [OR – 3,790; С.І.- 2,107 – 6,815;] баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада юқорилиги маълум бўлди. СС генотип ва С аллел кардиоренал синдром мавжуд беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда (47,5% га қарши 8,3%) 5,7 [OR– 0,1; С.І.- 0,041 - 0,246;] ва (68,7% га қарши 37,5%) 1,8 [OR– 0,4; С.І.- 0,241 - 0,677;] баробар кам учраб, касаллик юзага келишида ишончли даражада протектив самарага эгаллиги маълум бўлди. СТ генотипни учраш даражаси касалликни юзага келиши ва кечишида оралик ҳолатни эгаллаб, уни кардиоренал синдром ривожланиш хавфи билан ишончли боғлиқлиги аниқланмади 1,1 [OR– 0,84; С.І.- 0,407 – 1,740;].

СҮР11В2 гени С/Т полиморфизмини аллел ва генотипларини СЮЕнинг паст, қисман пасайган ва сақланган гемодинамик типлари негизда ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда тарқалганлик

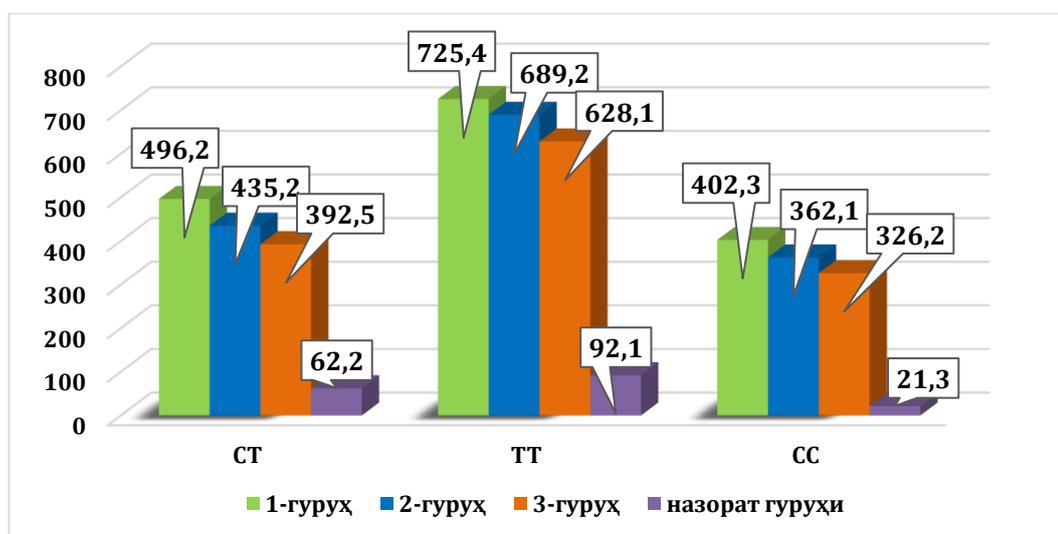
даражаси қиёсланганда (4- жадвал), С аллели ва СС генотиби мос равишда 1 - гуруҳда 2 - гуруҳга нисбатан (30% га қарши 36,3 %) 6,3% ($p>0,05$) ва (12,5% га қарши 22,5%) 10 % ($p<0,05$), 3 - гуруҳга нисбатан (30% га қарши 36,3%) 6,3% ($p<0,01$) ва (12,5% га қарши 20%) 7,5% ($p<0,05$) га ишонарли даражада кам учради. Т аллел ва ТТ генотип мос равишда, 1-гуруҳда 2 - гуруҳга қараганда (70 % га қарши 63,7%) 6,3% ($p<0,05$) ва (52,5% га қарши 50%) 2,5% ($p>0,05$), 3- гуруҳга нисбатан (70% га қарши 63,7%) 13,7% ($p<0,05$) ва (52,5% га қарши 47,5%) 5,0 % ($p>0,05$) га кўп учради. Олинган статистик маълумотларга кўра, СYP11B2 гени С/Т полиморфизмининг ТТ генотиби ва Т аллели 1-гуруҳ беморларда тадқиқотнинг 2- ва 3-гуруҳларига қараганда кўпроқ учраши аниқланди. Аксинча, С аллел ва СС генотип тадқиқотнинг 3- гуруҳида 1- ва 2- гуруҳларга қараганда кўп миқдорда учраши қайд этилди.

4 – жадвал

СЮЕ нинг гемодинамик фенотипларида СYP11B2 генининг С/Т полиморфизми аллел ва генотипларини учраш даражаси

Аллел ва генотип	Аллел ва генотиплар учраши, %		P	Аллел ва генотиплар учраши, %		P	Аллел ва генотиплар учраши, %		P
	1 - гуруҳ	2 - гуруҳ		1 - гуруҳ	3 - гуруҳ		2 - гуруҳ	3 - гуруҳ	
С	30,0%	36,3%	$>0,05$	30,0%	36,3%	$>0,05$	36,3%	36,3%	$>0,05$
Т	70,0%	63,7%	$<0,05$	70,0%	63,7%	$<0,05$	63,7%	63,7%	$>0,05$
С/Т	35,0%	27,5%	$>0,05$	35,0%	32,5%	$>0,05$	27,5%	32,5%	$>0,05$
Т/Т	52,5%	50,0%	$>0,05$	52,5%	47,5%	$>0,05$	50,0%	47,5%	$>0,05$
С/С	12,5%	22,5%	$<0,05$	12,5%	20,0%	$<0,05$	22,5%	20,0%	$>0,05$

Ушбу генотип сақловчи беморлар кесимида зардобдаги альдостерон миқдори таққослама ўрганилди (2-расм).



2 - расм. Альдостерон синтаза гени С/Т полиморфизми генотипларини ташувчи кардиоренал синдром мавжуд беморлар ҳамда соғломларда зардобдаги альдостерон миқдорини солиштирма таҳлили

Гуруҳлар ўртасида альдостерон миқдорини солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики (2-расм), СYP11B2 гени С/Т полиморфизмининг СС генотипини

сақловчи СЮЕ турли гемодинамик типлари негизда кардиоренал синдром мавжуд ва назорат гуруҳидагилар қон зардобадаги альдостерон миқдори СТ ва ТТ генотипларини сақловчи беморларга нисбатан пастлиги аниқланди. Альдостероннинг юқори миқдорларда учраши ҳар иккала гуруҳ ўртасида ТТ генотипини сақловчиларда кузатилди.

Диссертация ишининг «**Кардиоренал синдром мавжуд беморларда верошпирон ва эплеренонни фиброз маркерларига таъсир самарасини солиштирма баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморлар стандарт давосига кирувчи МКРА верошпирон ва эплеренонни антифибротик таъсирлари самарадорлиги солиштирма таҳлил қилинди. Тадқиқотнинг ушбу босқичида 120 нафар беморларда СЮЕ негизда ривожланган кардиоренал синдромда миокардиал ва буйрақлардаги фиброз жараёнлари кўрсаткичларига патогенетик даво самарадорлигини ўргандик. Беморлар клиник - гемодинамик ҳолати ва ЭхоКГ текширув натижаларига кўра, 3 гуруҳга ажратилиб, ҳар бир гуруҳ ўз навбатида иккитадан кичик гуруҳларга ажратилди. Биринчи кичик гуруҳлар 20 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларга стандарт даво негизда антифиброз даво сифатида верошпирон 50-100 мг буюрилди. Иккинчи кичик гуруҳларга эса (ҳар бири 20 нафар) стандарт даво негизда эплеренонни кунда 25-50 мг қабул қилган беморлар ташкил этдилар. Тадқиқотимиздаги 1-гуруҳ беморларининг верошпирон буюрилган кичик гуруҳида комплекс муолажалардан кейин умумий холсизлик ($p>0,05$), бош оғриғи ($p>0,05$), кўнгил айниши ($p>0,05$), иштаҳа пасайиши ($p>0,05$) ва тери қичишиши ($p>0,05$) каби клиник белгиларда ишончли ўзгариш кузатилмади. Қолган барча клиник кўрсаткичлар даволашдан кейин ишончли ($p<0,05$ ва $p<0,01$) ижобий томонга ўзгарди.

Ушбу гуруҳнинг эплеренон буюрилган кичик гуруҳида эса фақат бош оғриғи ($p>0,05$) ва иштаҳа пасайиши ($p>0,05$) каби белгилар бўйича муолажалардан сўнг ижобий ўзгаришлар қайд этилмади.

СЮЕ чап қоринчани қон отиш фракцияси қисман пасайган ва кардиоренал синдром билан кечаётган 2-гуруҳ беморларининг верошпирон буюрилган кичик гуруҳида комплекс муолажалардан кейин кўнгил айниши ($p>0,05$), қусиш ($p>0,05$), иштаҳа пасайиши ($p>0,05$) ва тери қичишиши ($p>0,05$) каби клиник белгиларда ишончли ўзгариш кузатилмади. Қолган барча клиник кўрсаткичлар даволашдан кейин ишончли ($p<0,05$ ва $p<0,01$) ижобий томонга ўзгарди.

Эплеренон буюрилган кичик гуруҳда эса фақат кўнгил айниши ($p>0,05$) каби белгилар бўйича муолажалардан сўнг ижобий ўзгаришлар қайд этилмади. Қолган барча белгилар бўйича ишончли ижобий томонга ўзгарганлиги аниқланди.

СЮЕ чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган ва кардиоренал синдром билан кечаётган 3- гуруҳнинг верошпирон буюрилган кичик гуруҳида комплекс муолажалардан кейин кўнгил айниши, оғиз қуриши, тери қичишиши, тез чарчаш, буйин веналари шиши ва кардиомегалия каби клиник белгилар ижобий томонга ўзгарганлиги аниқланган бўлсада, лекин ўзгаришлар ишончли бўлмади ($p>0,05$).

Эплеренон буюрилган кичик гуруҳда тунги йўтал хуружларидан ташқари барча белгилар бўйича ишончли ижобий томонга ўзгарганлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, ҳар учала гуруҳ беморларида мавжуд клиник белгилар верошпирон ва эплеренон таъсири қиёсий ўрганилганда, ушбу дори воситалар самараси барча гуруҳларда ижобий кечиб, сўнги дори буюрилган гуруҳларда клиник белгиларнинг ижобий томонга силжиши яққол намоён бўлганлиги аниқланди. Ушбу ўзгаришлар эплеренонни юқори селектив таъсири билан боғлиқ деб баҳоланди.

Шу билан бирга МКРА вакиллари верошпирон ва эплеренонни СЮЕнинг турли гемодинамик типлари негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларнинг қон зардободаги Г-3, альдостерон ва TGF-β₁ миқдорига таъсир самарасини ўргандик (5-жадвал).

Верошпирон ва эплеренонни экстрацеллюляр матриксда коллаген алмашинуви мувозанати бузилишини англатувчи Г-3, альдостерон ва TGF-β₁ нинг гуруҳлар ўртасида самараси ўрганиш мобайнида ҳар иккала дори воситаси юқори ишончли самарадорликни намоён қилди. Шу ўринда ушбу ижобий ўзгаришлар эплеренон қабул қилган гуруҳларда юқори ишончли эканлигини кўрсатди. Бу эплеренонни қатор экспериментал кузатувларда кўрсатилган юқори антифиброз самарадорликка эга эканлигини тасдиқлайди. Айрим тадқиқотларда МКРА фиброзга боғлиқ молекулалар ишлаб чиқарилишига тўсқинлик қилиши тўғрисида хулосалар берилган. Бунда эплеренонни юрак фиброз жараёнларига ижобий таъсирини хитойлик олимлар каламушларда ўтказилган экспериментал тадқиқотларида исботлаб беришган (Lili Du, Mu Qin et. all-2017).

5-жадвал

Гуруҳлар ўртасида даво муолажаларини фиброз маркерларига таъсири динамикаси

Кўрсаткичлар	Даволаш даврлари	ЧҚҚОФ паст СЮЕ, 1 – гуруҳ, n=40		ЧҚҚОФ қисман пасайган СЮЕ, 2 – гуруҳ, n=40		ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ, 3 – гуруҳ, n=40	
		Стандарт даво негизида верошпирон қабул қилган беморлар n=20	Стандарт даво негизида эплеренон қабул қилган беморлар n=20	Стандарт даво негизида верошпирон қабул қилган беморлар n=20	Стандарт даво негизида эплеренон қабул қилган беморлар n=20	Стандарт даво негизида верошпирон қабул қилган беморлар n=20	Стандарт даво негизида эплеренон қабул қилган беморлар n=20
Галектин-3 нг/мл	олдин	23,2±0,25	21,9±0,28	19,8±1,2	19,2±0,35	20,5±0,36	17,9±0,19
	кейин	18,3±1,3**	16,2±1,2***	14,2±1,1**	15,3±1,2**	14,8±1,3***	14,5±1,1**
Альдостерон пг/мл	олдин	576,3±22,9	557,6±24,6	530,4±21,9	528,6±21,3	486,7±22,5	484,3±21,4
	кейин	312,4±14,3***	322,2±15,1***	302,4±14,1***	298,6±14,4***	245,3±15,4***	251,2±15,3***
TGF-β ₁ пг/мл	олдин	2672,2±7,2	2676,4±6,8	2621,6±6,2	2619,0±8,1	2544,5±3,3	2538,4±4,1
	кейин	1263,1±6,1***	1240,3±6,3***	1123±5,2***	1112±5,4***	1110±4,2***	1104±4,3***

Изоҳ: *- даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишончлилиги: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Шунингдек, тадқиқотимиз гуруҳлар ўртасида верошпирон қабул қилган гуруҳ беморларда дори воситаларининг ноўжўя таъсири бўйича эплеренон қабул қилган гуруҳларга нисбатан ишончли даражада кўп учраши қайд этилди.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон-синтеза гени полиморфизмининг аҳамияти» мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали юрак етишмовчилиги турли гемодинамик типлари негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда Г-3, альдостерон ва TGF- β_1 миқдорини чап қоринча қон отиб бериш фракцияси пасайиб борган сари уларнинг қон зардобидаги улуши ошиб бориши (яъни мос равишда, биринчи гуруҳда $25,04 \pm 0,18$ нг/мл, $717,9 \pm 16,6$ пг/мл ва $2673,0 \pm 4,8$ пг/мл, иккинчи гуруҳда $23,43 \pm 0,23$ нг/мл, $657,03 \pm 15,1$ пг/мл ва $2620,5 \pm 6,6$ пг/мл, учинчи гуруҳда $20,81 \pm 0,2$ нг/мл, $607,0 \pm 15,6$ пг/мл ва $2541,2 \pm 2,7$ пг/мл) гуруҳлар ўртасида фарқлар юқори ишончилиги ($p < 0,001$) қайд этилди. Бу фиброз жараёнларни нафақат юрак, балки буйрак ва бошқа ички аъзоларга тарқалганлиги билан ҳам боғлиқ.

2. Кардиоренал синдром мавжуд беморларда касалликнинг ноҳуш кечишини англатувчи альдостеронни TGF- β_1 ва Г-3 билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда, ҳар учала гуруҳ беморлари ўртасида (мос равишда $r=0,35$, $r=0,26$ $r=0,27$ ва $r=0,65$, $r=0,52$ ва $r=0,62$) ижобий корреляцион боғлиқликни намоён қилди ($p < 0,001$).

3. Кардиоренал синдромда CYP11B2 генининг C344T полиморфизмини TT генотиби ва T аллели кардиоренал синдром юзага келиши, ноҳуш кечишини англатиши, шунингдек, TT генотиби ($p=0,0023$) касалликни оғир кечиши билан ҳамоҳанглиги қайд этилди.

4. СЮЕ турли гемодинамик типлари негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларда CYP11B2 гени C344T полиморфизмини CC генотипини ташувчиларда CT ва TT генотипини ташувчи беморларга нисбатан қон зардобидаги альдостерон миқдорини паст бўлиши аниқланди ($p < 0,01$).

5. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдром мавжуд беморларни даволашда стандарт муолажалар негизида МКРА вакили эплеренон препаратини кунда 25-50 мг дан буюрилиши қон зардобидаги фиброз жараёнларини жадаллигини пасайтириб, клиник-лаборатор кўрсаткичларига ижобий таъсири аниқланиб, верошпиронга нисбатан ноўжўя таъсири кам ($p < 0,001$) намоён бўлди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

САЙФУЛЛАЕВ МИРФУЗАИЛ БАХТИЁРОВИЧ

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ АЛЬДОСТЕРОН-СИНТЕЗЫ В
РАЗВИТИИ ФИБРОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КАРДИОРЕНАЛЬНОМ
СИНДРОМЕ, РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2022.2.PhD/Tib2679.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Туракулов Рустам Исмагуллаевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
доктор медицинских наук, профессор

Сабилов Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский Государственный Медицинский институт

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года)

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А..Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире. В последние годы «...в европейских странах среди населения выявлено более 2% клинически выраженных декомпенсированных случаев ХСН, а в других популяционных обследованиях частота его встречаемости составила 4%»¹. Кардиоренальный синдром является одним из коморбидных состояний, отягощающих течение ХСН. В то же время незначительное снижение функции почек отягощает течение сердечных патологий, вызывая осложнения и резкое повышение риска летального исхода. Отмечено также, что снижение сократительной способности миокарда является фактором риска, негативно влияющим на функцию почек. Существуют различные взгляды на патогенез и течение развития кардиоренального синдрома при ХСН, что требует глубокого изучения этой проблемы. Специфическое течение кардиоренального синдрома на фоне ХСН, роль фиброзных процессов в его патогенезе, необходимость ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики являются актуальными проблемами медицины.

В мире проводятся целенаправленные научные исследования по оценке роли тех или иных генетических факторов в возникновении и развитии кардиоренального синдрома, а также по разработке новых подходов к диагностике и лечению. При этом, имеет большое значение всестороннее изучение причин развития кардиоренального синдрома у больных ХСН, включая обоснование полиморфизма аллеля и генотипов гена альдостеронсинтазы С344Т в развитии заболевания, взаимосвязь между показателями альдостерона, галектин-3 (Г-3) и β_1 -трансформирующий фактор роста (TGF- β_1), репрезентирующие процесс фиброза, исследования в направлении оценки зависимости, совершенствование лабораторно-инструментальных методов обследования, раннего выявления и разработки соответствующих лечебно-профилактических методов. Также актуальным направлением научных исследований по данной проблеме остается ликвидация кардиоренального синдрома, обуславливающего развитие различных осложнений ХСН, и совершенствование мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и клинического состояния больных.

Перед медицинскими работниками нашей республики стоит ряд задач по совершенствованию специализации, в том числе раннего выявления и лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, и адаптации их к требованиям международных стандартов. Такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и информативности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы,

¹ G.Ronco et all. Cardio-renal syndromes: introduction. Semin Nephrol. 2022

поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»² определены. Они служат для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и вызванных ими осложнений у населения, их профилактики и улучшения качества жизни пациентов.

Данная диссертация основана на Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О мерах по повышению эффективности первичной медико-санитарной помощи населению и дополнительного медицинского обслуживания» служит в определенной степени реализации задач, указанных в принятых постановлениях и других нормативно-правовых документах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетам развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с VI направлением по приоритетам развития науки и технологии республики «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы термин «кардиоренальный синдром» используют при одновременном сочетании дисфункции/недостаточности сердца и почек (Boerrigter G., Lapp H., Burnett J.C. и другие. 2009). В таких случаях первичным может выступать заболевание почек, на фоне которого развивается сердечная дисфункция/недостаточность, или же первичным можем являться сердечная патология, которая приводит к развитию почечной и сердечной дисфункции/недостаточности (Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Резник Е.В. 2009). В практической медицине у большинства больных встречается хронический кардиоренальный синдром, причиной которого в большинстве случаев является ХСН, развившаяся на почве различных форм ишемической болезни сердца (ИБС) (Резник Е.В. 2011). Причиной его возникновения являются гемодинамические, нейроэндокринные механизмы (Медведева Е.А., Шиляева Н.В. 2017), нарушения в ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпато-адреналиновой системах (Кутырина И.М. 2010), окислительный стресс, воспаление, апоптоз, анемия (Bleeker M.W., De Groot P.C., Pawelczyk J.A. и другие. 2015) и ряд других факторов. О перечисленных факторах имеется ряд дополнительных сведений в соответствующих научных источниках, причем в некоторых из них особое значение придается альдостерону (Е.В. Резник, И.Г. Никитин. и другие. 2019).

В нашей республике в соответствии с требованиями мировых стандартов проводятся научные работы, посвященные диагностике хронической болезни почек, развившейся вследствие ХСН, в том числе кардиоренального синдрома, изучению и лечению анемии и фиброзных процессов при данном заболевании. В связи с этим научные работы Гадаева А.Г., Курбанова А.К. и Туракулова Р.И., проведенные в 2020-2022 гг., имеют особое значение.

Возникновение гиперальдостеронизма при ХСН и связанный с ним кардиоренальный синдром, также являются причиной замедления клиренса

² Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

альдостерона в печени что является следствием активации РААС и ее компонентов. В результате период полураспада альдостерона в плазме значительно увеличивается, то есть с 30-35 минут до 70-100 минут, а количество гормона в сыворотке крови возрастает в 3-4 раза (Целуйко В.И., Лозовая Т.А. 2015, Бакалец Н. Ф. 2012). Это приводит к тому, что гиперальдостеронизм влияет на пролиферацию фибробластов, синтез и деградацию коллагена, фактор роста тканей, матриксную металлопротеиназу и ее ингибирующую ферментную систему и еще более усиливает развитие органических (фиброзных) изменений в сердечно-сосудистой системе, печени и почках (Целуйко В.И., Лозовая Т.А. 2014). Параллельно с изменениями в сердце развиваются фиброзные процессы в почках под влиянием гипоксии, гемодинамических и других факторов.

Известно, что биопсия является наиболее достоверным методом выявления фиброзных процессов во внутренних органах. Но поскольку он инвазивен и травматичен, это вызывает ряд осложнений в течение жизни больных. Поэтому целесообразно использовать маркеры для выявления фиброзных процессов, в том числе в сердце и почках. В последние годы отмечено, что галектин-3 в сыворотке крови играет важную роль в развитии повреждений соединительной ткани и процессов фиброза при сердечно-сосудистых заболеваниях, и его рекомендуется использовать на практике в качестве биологического маркера, репрезентирующего коллагеновую систему, фиброз миокарда и ремоделирование сердца (Дзяк Г.В., Горовенко Н.Г., Колесник Т.В. я доктор 2017). Также в практическую медицину внедряется использование профибротического цитокина TGF- β_1 , играющего важную роль в развитии тубулоинтерстициальных процессов, в качестве маркера тубулоинтерстициального фиброза. Однако в проанализированной нами литературе связь вышеперечисленных маркеров фиброза с альдостероном и его генами изучена недостаточно.

Тем не менее, наряду с изучением роли альдостерона, практическое значение имеет изучение современных маркеров фиброза сердца и почек и их связь с полиморфизмом гена альдостеронсинтазы при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне ХСН.

Связь темы диссертации с исследовательскими планами вуза, где она проводится. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 01.1500214 по теме «Разработка новых методов совершенствования диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2020-2022 годы).

Цель исследования — изучить значение показателей альдостерона и полиморфизма генов альдостеронсинтазы в развитии фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования:

сравнительный анализ маркеров фиброзных процессов (альдостерон, галектин-3, TGF- β_1) в сыворотке крови больных с выраженным кардиоренальным синдромом на фоне ХСН;

оценка диагностической значимости сывороточного альдостерона при развитии кардиоренального синдрома на основании ХСН;

оценка полиморфизма С344Т гена СYP11B2 у пациентов с выраженным кардиоренальным синдромом на основе ХСН и изучение его взаимосвязи с маркерами фиброза;

разработка рекомендаций по альтернативному лечению кардиоренального синдрома на основе ХСН;

оценка влияния дифференцированного лечения на клиническое состояние, качество жизни и устойчивость к физическим нагрузкам больных по изучаемым показателям при кардиоренальном синдроме на основании ХСН.

Объектом исследования явились 120 больных с кардиоренальным синдромом, возникшего на фоне ХСН, развившейся в результате ишемической болезни сердца (ИБС), находившиеся на лечении в отделениях кардиологии, кардиореанимации и кардиореабилитации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования явились сыворотка венозной крови, иммунологические и биохимические и генетические анализы больных.

Методы исследования. Использовались клинические, биохимические (мочевина сыворотки, креатинин), иммуноферментные (альдостерон, галектин-3, цистатин С, TGF- β_1), инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ), генетические (полиморфизм С(344)Т гена СYP11B2 С(344)Т) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена роль показателей альдостерона в формировании кардиоренального синдрома при ХСН с различными типами фракции выброса;

изучена степень ассоциации полиморфизма гена альдостеронсинтазы с маркерами кардиального и почечного фиброза альдостероном, TGF- β_1 , галектином-3;

установлена взаимосвязь между полиморфизмом гена альдостеронсинтазы и различными типами фракций выброса ХСН;

проведена сравнительная оценка влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов верошпирона и эплеренона на кардиоренальный синдром.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлена возможность подбора соответствующей дозы АМР в зависимости от уровня альдостерона сыворотки крови при различных типах фракции выброса ХСН;

сравнительный анализ полиморфизма генов альдостеронсинтазы и маркеров развития фиброза сердца и почек позволило обосновать его взаимосвязь с наследственностью и установить их прогностическое значение;

на основании сравнительного анализа эффективности рекомендован дифференцированный подход к лечению хронической сердечной недостаточности антагонистами минералокортикоидных рецепторов.

Достоверность результатов исследования определяется правильностью теоретического подхода и методов, использованных в

исследовании, методологической точности исследования, достаточностью отбора материала, достаточным количеством обследованных больных, современностью используемых методов, обработанностью при помощи необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, ультразвуковых, электро- и эхокардиографических и статистических методов, сравнением зарубежных и отечественных исследований в разъяснении мероприятий, направленных на альтернативную диагностику и лечение заболевания, утверждением сделанных заключений и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что комбинированная оценка показателей альдостерона и маркера фиброза галектина-3 при кардиоренальном синдроме, на основе ХСН, позволяет определить роль альдостерона в развитии фиброзных процессов в сердце и почках. Сравнительное изучение указанных маркеров фиброза с полиморфизмом гена альдостеронсинтазы выявило, какой аллель гена важен в развитии фиброзных процессов в сердце и почках.

Применение результатов исследования, имеющего практическую значимость, позволяет проводить раннюю диагностику фиброзных изменений сердца и почек при кардиоренальном синдроме и проводить соответствующее лечение и АМР верошпиноном и эплереноном. Это, в свою очередь, замедляет патологические процессы в сердце и почках, улучшает качество жизни больных, а также предотвращает риск летальных исходов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования по изучению значения полиморфизма генов альдостерона и альдостеронсинтазы в развитии фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне хронической сердечной недостаточности:

утверждены методические рекомендации на тему «Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении фиброзных процессов в почках при кардиоренальном синдроме» (справка Министерства здравоохранения №8 н-з/662 от 09.12.2022г.). В данных методических рекомендациях в результате сравнительного изучения влияния верошпинона и эплеренона на процессы фиброза в сердце и почках у больных ХСН создан дифференцированный подход к лечению.

Результаты исследования внедрены в практику многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, кафедр кардиологии, кардиореанимации и кардиореабилитации, многопрофильного медицинского центра Самаркандской области (Заключение Министерства здравоохранения от №08-00345 от 12 января 2023 г.). Внедрение полученных научных результатов в медицинскую практику позволило сократить сроки диагностики и лечения, кардиоренального синдрома, развившегося на фоне хронической сердечной недостаточности, а также предотвратить его осложнения.

Утверждение результатов исследований. Результаты исследования обсуждались на 2 международной и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследований. Всего по теме диссертации опубликованы 10 научных работ, из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных к публикации Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, из них 3 в республиканских и 2 в международных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, объяснения материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и практических указаний, списка литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обосновывается актуальность исследования и востребованность данной работы, описываются ее цель, задачи, объект и предмет, совместимость данного исследования с приоритетными направлениями науки и техники Республики Узбекистан, его научная новизна и практические результаты, научная и практическая значимость выводов, применение результатов исследования на практике, сведения о его применении, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Полиморфизм генов альдостерона и альдостеронсинтазы и эффективность антифибротических препаратов в оценке фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме»** представлен анализ литературы. Проанализированы сведения отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии проблемы. Отражены достижения, недостатки и современные взгляды на течение болезни в диагностике и лечении больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на почве хронической сердечной недостаточности. В ней проведен анализ современных взглядов на основные факторы, механизмы развития и причины изменения динамики маркеров фиброза в сердце и почках при кардиоренальном синдроме. В этой главе обобщена литературная информация и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе дипломной работы под названием **«Материалы и методы»** представлены объект, предметы и методы исследования, а также используемые статистические методы.

В исследование включено 120 больных с диагнозом ХСН и развившимся кардиоренальным синдромом. По клинико-гемодинамическому статусу и результатам обследования ЭхоКГ они были разделены на 3 группы, первую группу составили 40 больных (средний возраст $58,4 \pm 0,8$ года; 13 - ХСН II ФС, 9 мужчин и 4 женщины; 27 - ХСН III ФС., из них 15 мужчин и 12 женщин) больные с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ($< 40\%$), вторую группу составило 40 человек (средний возраст $56,1 \pm 0,85$; 16 человек – ХСН II ФС, из них 12 мужчин и 4 женщины; 24 – ХСН III ФС, из них 11 мужчин и 13 женщин) больные с с ХСН частично сниженной ФВЛЖ (41 – 49 %), третью группу составило 40 человек (средний возраст $55,1 \pm 0,6$; 19 – ХСН II ФС, 13 мужчин и 6 женщин; 21 больной – ХСН III ФС, 13 мужчин и 8

женщин соответственно) ХСН с сохраненной (> 50%) ФВЛЖ. В качестве контрольной группы были взяты 40 практически здоровых добровольцев.

Диагностика ХСН и ее функционального класса (ФК) и кардиоренального синдрома у наблюдаемых больных проводилась на основании их жалоб, анамнеза, объективного обследования и лабораторных исследований, «Рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности» в редакции Европейской ассоциацией кардиологов в 2016 г. и новой – определялась по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, 1964).

Также стадии ХБП были разделены на 5 стадий на основе уровня почечной фильтрации (KDIGO-2012). Мы наблюдали больных, которые попали в категорию С1, С2 и С3а по ХБП. Здесь следует отметить, что количество степеней тяжести ХБП одинаково во всех их гемодинамических типах. При этом регулярно контролировали количество калия в крови, учитывая возможность гиперкалиемии.

Всем наблюдаемым больным до начала лечения и через 6 мес проводили общеклинический, биохимический и иммуноферментный анализы - маркеры фиброза в сыворотке крови: галектин-3, альдостерон, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и инструментальные исследования - ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), оценивали их клинический статус (V Модификация Ю. Мареева, 2000 г.), качество жизни (Миннесотский опросник, Т. Ректор, Дж. Кон, 1985 г.), устойчивость к физическим нагрузкам (тест шестиминутной ходьбы). ЭхоКГ выполняли трансторакально на аппарате PHILIPS Affinity 70 (Германия), датчик секторальный с частотой S 5–1 МГц. Иммуноферментные анализы выполняли в Республиканском педиатрическом научно-исследовательском медицинском центре, генетические анализы - в лаборатории молекулярной генетики Республиканского специализированного гематологического научно-исследовательского медицинского центра.

Для статистической обработки данных, полученных в исследовании, использовали пакетную компьютерную программу SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm m$) показателей, представленных во всех таблицах. Категориальные переменные показаны в виде чисел (в процентах). Соответственно была выполнена непараметрическая статистика. Сравнения между группами оценивались с использованием критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и критерия хи-квадрат для категориальных переменных. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента корреляции Пирсона и определением его значимости на основании таблиц достоверности.

В третьей главе диссертации **«Оценка результатов клинко-лабораторного и инструментального обследования больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на фоне хронической сердечной недостаточности»**, приведены клинко-лабораторные и инструментальные показатели больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на основе различных гемодинамических типов ХСН.

Больные, участвовавшие в исследовании, были первоначально разделены на 3 группы по гемодинамическим типам ИБС: ФВЛЖ низкая, частично сниженная и сохраненная, и был проведен сравнительный анализ между группами по их клинической симптоматике.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с выраженным кардиоренальным синдромом на фоне хронической сердечной недостаточности (%)

Показатели	ХСН с низкой ФВЛЖ, 1 – группа, n=40	ХСН со сниженной ФВЛЖ, 2 – группа, n=40	ХСН с сохранной ФВЛЖ, 3 – группа, n=40
Общая слабость	100%	100%	100%
Головные боли	65%	50%*	35%***#
Тошнота	35%	30%	32,5%
Рвота	22,5%	20%	20%
Снижение аппетита	85%	80%	82,5%
Сухость во рту	25%	27,5%	22,5%
Зуд кожи	15%	12,5%	15%
Одышка	100%	100%	100%
Тахикардия	92,5%	87,5%	85%
Учащенное сердцебиение	80%	75%	70%
Быстрая утомляемость	90%	80%*	55%***###
Отеки	85%	72,5%**	57,5%***#
Кашель	35%	22,5%*	10%***#
Набухание шейных вен	45%	27,5%**	15%***#
Влажные хрипы в легких	45%	30%*	15%***#
Кардиомегалия (Кардио торакальный индекс > 50%)	100%	55%	27,5%
Увеличение печени	60%	57,5%	55%
Шкала оценки клинического состояния (баллы)	7,9±0,2	7,6±0,2**	7,1±0,2###
Показатель качества жизни(баллы)	54,7±1,3	54,2±1,2	54,0±1,2###
Тест 6 минутной ходьбы (метр)	210,8±10,1	229,6±12,8	234,1±13,1

Примечание: Различие показателей достоверности в 1 и 2 группах: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; Достоверность разницы показателей в 1 и 3 группах: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$; n – число.

При анализе клинических симптомов наблюдаемых больных было установлено следующее. Для разграничения клинических проявлений заболевания в группах были сравнительно изучены жалобы больных, клиническое состояние, результаты объективного обследования и выводы, полученные на основании специальной анкеты и тестов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, одной из основных жалоб больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на почве хронической сердечной недостаточности, является общая слабость и одышка, причем у всех групп больных, находящихся под нашим наблюдением, данные не различаются между группами.

Быстрая утомляемость и головная боль в первой группе больных по сравнению со второй группой соответственно (80% против 90%) 10% и (50% против 65%) 15% $p < 0,05$ и по сравнению с третьей группой соответственно (на 55% против 90% против 35% и (35% против 65%) 30% $p < 0,001$ отмечена достоверная частота.

Также такие симптомы, как отеки, ночной кашель, набухание яремных вен, влажные хрипы в легких и др., более достоверны у больных 1-й группы по сравнению с остальными больными (соответственно $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ по сравнению с признаками в третьей группе $p < 0,01$) встречалось много.

Наше исследование показало, что возникновение ХСН при нарушении функции почек является фактором, явно ухудшающим клиническую симптоматику тяжелых гемодинамических форм заболевания.

В зависимости от типов гемодинамики включенных в исследование пациентов, их клинического состояния показатели качества жизни оценивали в баллах, а показатели выносливости физической нагрузки - в метрах. Достоверная разница ($p < 0,05$) выявлена в группах с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Клинический статус больных, показатели качества жизни и тест шестиминутной ходьбы изменились отрицательно на фоне снижения фракции выброса. Установленные показатели подтверждают, что наличие кардиоренального синдрома оказывает существенное негативное влияние на функциональное состояние пациентов, качество жизни и устойчивость к физическим нагрузкам.

Во всех трех группах наблюдаемых больных количественные показатели галектина-3 (Г-3), альдостерона и TGF- β_1 , ряда нейрогормонов, непосредственно участвующих в балансе метаболизма коллагена в организме, были статистически значимо выше таковых в контрольной группе (рис. 1).

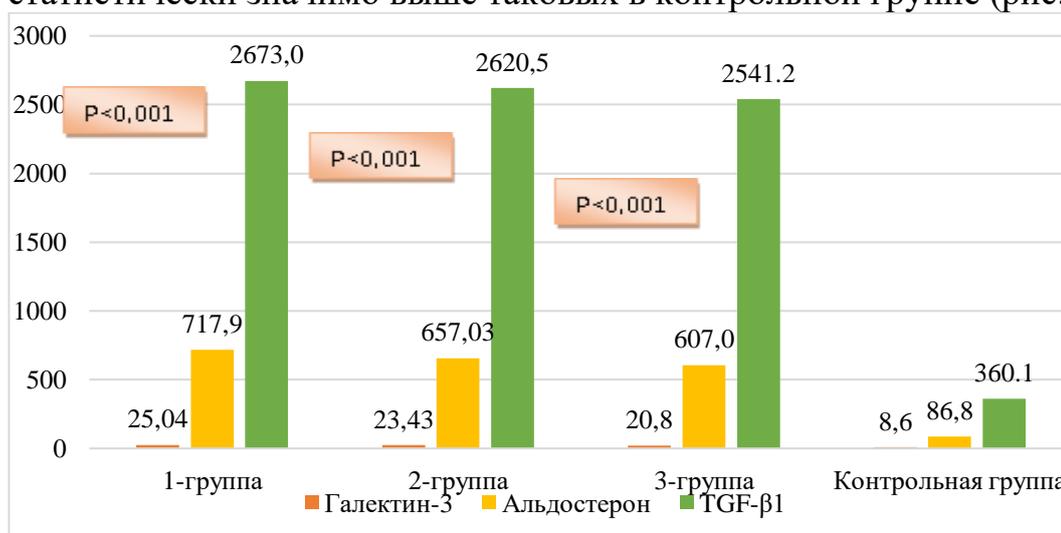


Рис. 1. Количественный анализ факторов фиброза между группами у больных с кардиоренальным синдромом

Как показано на рисунке 1, во всех трех группах наблюдалось увеличение количества Г-3, альдостерона и TGF- β_1 в сыворотке крови при снижении фракции ЛЖ при ХСН. Количество Г-3 в сыворотке крови у больных 1-й группы составило $25,04 \pm 0,18$ нг/мл (в 2,9 раза выше нормы, $r < 0,001$) и $23,43 \pm 0,23$ нг/мл во 2-й группе (в 2 раза выше нормы). референтное значение,

$p < 0,001$), в 7 раз выше, $p < 0,001$), а в 3-й группе – $20,81 \pm 0,2$ нг/мл (в 2,4 раза выше референтного значения, $p < 0,001$).

В ряде исследований альдостерон, считающийся надежным маркером фиброзных процессов в организме и, прежде всего, в сердце и почках, увеличивает количество альдостерона в сыворотке крови, что принимает непосредственное участие в ремоделировании миокарда и прогрессировании фиброзных процессов у больных ХСН, оказалось статистически значимо выше его показателей. Альдостерон у больных 1-й группы увеличился в 8,3 раза ($717,9 \pm 16,6$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У больных 2-й группы этот биологический маркер увеличился на 7,6 ($657,03 \pm 15,1$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У больных 3-й группы уровень альдостерона в сыворотке крови был на 6,9 ($607,0 \pm 15,6$ пг/мл) выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

TGF- β_1 является одним из надежных маркеров фиброзных процессов в организме человека, особенно в интерстициальной ткани почки. Поэтому мы сравнили его показатели в крови при развившемся кардиоренальном синдроме на основании разных гемодинамических типов ХСН. Количество TGF- β_1 в сыворотке крови больных 1-й и 2-й групп, свидетельствующее о фиброзных процессах в почках, составило у больных 1-й группы $2673,0 \pm 4,8$ пг/мл (в 7,42 раза выше, чем в контрольной группе) и во второй группе $2620,5 \pm 6,6$ нг/мл (в 7,27 раза выше, чем в контрольной группе) и $2541,2 \pm 2,7$ нг/мл (в 7,05 раза выше, чем в контрольной группе) в третьей группе (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционная взаимосвязь маркеров фиброза в группах

Показатели	ХСН с низкой ФВЛЖ, 1 – группа, n=40	ХСН с частично сниженной ФВЛЖ, 2 – группа, n=40	ХСН с сохранной ФВЛЖ, 3 – группа, n=40
Галектин – 3 + Альдостерон	r= 0,65 p<0,001	r= 0,52 p<0,001	r= 0,62 p<0,001
Галектин – 3 + TGF- β_1	r= 0,36 p<0,01	r=0,12 p=ИЭ	r= 0,23 p=ИЭ
Альдостерон + TGF- β_1	r= 0,35 p<0,01	r= 0,26 p<0,05	r= 0,27 p<0,05

Примечание: ИЭ-Различие показателей не достоверно

При анализе корреляции между Г-3 и другими показателями фиброза, упомянутыми выше, у наблюдаемых больных, Г-3 и альдостерон достоверно различались между всеми тремя группами пациентов в периоде наблюдения ($r=0,65$, $r=0,52$ и $r=0,62$ соответственно) обнаружена сильная положительная корреляция ($p < 0,001$).

При изучении корреляции между альдостероном и TGF- β_1 у больных с кардиоренальным синдромом выявлена положительная корреляция ($p < 0,001$) между всеми тремя группами больных составила ($r=0,35$, $r=0,26$ и $r=0,27$ соответственно).

При анализе взаимосвязи между количеством показателей Γ -3 и TGF- β_1 у больных, включенных в исследование, показатели Γ -3 и TGF- β_1 были слабо положительными у больных 1-й группы ($r=0,36$, $p=0,01$), 2-й и 3-й достоверной корреляции у больных групп не выявлено. Таким образом, анализ маркеров фиброза между группами показывает, что у больных с выраженным кардиоренальным синдромом на фоне ХСН эти маркеры увеличиваются при снижении фракции выброса левого желудочка. В исследуемых нами группах показатели маркеров фиброза отличаются от показателей доступной литературы, что можно объяснить нарастанием фиброзных процессов не только в сердце, но и в почках у наших больных.

Также отмечена положительная корреляция между альдостероном Γ -3 и TGF- β_1 среди маркеров фиброза, что показало, что он имеет более высокую диагностическую ценность при данном заболевании.

Функциональное состояние почек у наблюдаемых больных сравнивали с уровнем мочевины, креатинина и СКФ в крови. Уровень креатинина у обследованных больных составил $155,1 \pm 2,6$, $148,2 \pm 3,2$ и $146,1 \pm 4,3$ ммоль/л между группами соответственно, при этом достоверной разницы между ними ($p > 0,05$) не выявлено.

Скорость клубочковой фильтрации, определяемая по креатинину, также составила $49,4 \pm 0,6$, $54,8 \pm 0,6$ и $55,4 \pm 0,4$ мл/мин/1,73м² при всех гемодинамических типах, при этом различий между группами ($p > 0,05$) не зафиксировано.

Известно, что в последние годы цистатину С придается особое значение в оценке функционального состояния почек. Как мы упоминали в обзоре литературы, он имеет несколько преимуществ перед креатинином. Поэтому мы определяли уровень цистатина С в крови пациентов, находящихся под нашим наблюдением. В группах с сохраненным, частично сохраненным, редуцированным и кардиоренальным синдромом фракция выброса левого желудочка составила $1,98 \pm 0,03$, $1,6 \pm 0,001$ и $1,39 \pm 0,01$ мг/мл соответственно. При относительно высоких значениях этого показателя во всех группах по сравнению с референсными значениями между исследуемыми группами выявлена высокая достоверная разница ($p < 0,001$). Это, в свою очередь, подтвердило, что цистатин С более информативен в отношении ХБП, чем креатинин.

Среди групп больных, включенных в исследование, сравнивали показатели электролитов в сыворотке крови, при этом было отмечено, что уровень калия в сыворотке крови находился в верхней границе, особенно в 1-й группе больных по сравнению с остальными группами, но различий между группами обнаружено не было.

Роль полиморфизма гена CYP11B2 в развитии заболевания освещена в четвертой главе диссертации **«Значение полиморфизма гена альдостеронсинтазы в развитии фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне хронической сердечной недостаточности»**.

На данном этапе нашего исследования мы изучали значение генов-кандидатов в развитии фиброзных процессов у больных с выраженным кардиоренальным синдромом на основании различных гемодинамических

типов ХСН. При выявлении генотипов ТТ, СТ и СС полиморфизма **С344Т** гена **СУР11В2** у больных с развившимся кардиоренальным синдромом на фоне ХСН их распространенность составила 53,3%, 38,3% и 8,3% соответственно. В контрольной группе генотипы полиморфизма С344Т составили 10% - ТТ, 42,5% - СТ и 47,5% - СС. У больных с кардиоренальным синдромом аллель С этого гена полиморфизма **С344Т** обнаружен в 37,5% случаев, а аллель Т в 62,5% случаев, в то время как в контрольной группе эти показатели встречались в обратном соотношении, аллель С обнаружен в 68,7% случаев, а аллель Т в 31,3% случаев (таблица 3).

Таблица 3

Распространенность аллелей и генотипов полиморфного маркера С344Т гена СУР11В2 у пациентов с кардиоренальным синдромом и в группе контроля

Аллели и генотипы	Частота встречаемости аллелей и генотипов				RR	95% CI	OR	95% CI
	Больные с ХСН		Контрольная группа					
	abs.	(%)	abs.	(%)				
С	66	37,5	55	68,7	0,63	0,487; 0,809	0,40	0,241; 0,677
Т	110	62,5	25	31,3	2,032	1,463; 2,823	3,790	2,107; 6,815
С/Т	46	38,3	17	42,5	0,90	0,589; 1,381	0,84	0,407; 1,740
Т/Т	64	53,3	4	10,0	5,33	2,074; 13,717	10,2	3,446; 30,700
С/С	10	8,3	19	47,5	0,175	0,089; 0,345	0,1	0,041; 0,246

Примечание - сокращения, составленные для данных и последующих генов: RR (англ. relative risk - относительный риск) - при показателе >1 означает, что данная группа имеет относительно более высокую вероятность развития заболевания по сравнению с контрольной группой; OR (англ. - odds ratio) - когда показатель >1, это означает то, что данная группа имеет относительно более высокую вероятность развития заболевания по сравнению с контрольной группой; CI (англ. confidence interval - доверительный интервал) 95% - достоверность, когда оба показателя выше или ниже 1, достоверность показателей равна $p < 0,05$;

Генотип ТТ и аллель Т у больных с кардиоренальным синдромом по сравнению с контрольной группой соответственно (10% против 53,3%) 5,3 [OR - 10,2; CI - 3,446 – 30,700;] и (31,3% против 62,5%) 1,9 [OR – 3,790; CI- 2,107 – 6,815;] встречались вдвое чаще, и стало известно, что вероятность развития заболевания при их наличии достоверно высока. Генотип СС и аллель С у больных с кардиоренальным синдромом по сравнению с контрольной группой соответственно (47,5% против 8,3%) 5,7 [OR– 0,1; CI - 0,041 - 0,246;] и (68,7% против 37,5%) 1,8 [OR - 0,4; CI- 0,241 - 0,677;] встречался реже и оказывал надежное защитное действие на возникновение заболевания. Уровень встречаемости генотипа СТ занимает промежуточное положение в возникновении и течении заболевания, достоверной связи с риском развития кардиоренального синдрома не установлено 1,1 [OR-0,84; CI- 0,407 – 1,740;].

При сравнении распространенности аллеля и генотипов полиморфизма С/Т гена СYP11В2 у больных с выраженным кардиоренальным синдромом на основании низкого, частично сохраненного и сохраненного гемодинамических типов ХСН (табл. 4), аллеля С и генотипа СС в группе 1 по сравнению с группой 2 соответственно (30 % против 36,3 %) 6,3 % ($p > 0,05$) и (12,5 % против 22,5 %) 10 % ($p < 0,05$) встречались достоверно реже у 6,3 % ($p < 0,01$) и (12,5% против 20%) 7,5 % ($p < 0,05$). Частота встречаемости Т аллели и ТТ генотипа в 1-й группе по сравнению со 2-й группой была больше и составила (70 % против 63,7%) 6,3% ($p < 0,05$) и (52,5% против 50%) 2,5% ($p > 0,05$), и по отношению к 3-й группе (70% против 63,7%) 13,7% ($p < 0,05$) и (52,5% против 47,5%) 5,0 % ($p > 0,05$). Согласно полученной статистике, генотип ТТ и аллель Т полиморфизма С/Т гена СYP11В2 чаще встречались у пациентов 1-й группы, чем во 2-й и 3-й группах исследования. Напротив, отмечено, что аллель С и генотип СС чаще встречались в 3-й группе исследования, чем в 1-й и 2-й группах.

Таблица 4

Встречаемость аллелей полиморфизма С/Т и фенотипа гена СYP11В2 в гемодинамических фенотипах ХСН

Аллели и генотипы	Встречаемость аллелей и генотипов, %		Р	Встречаемость аллелей и генотипов, %		Р	Встречаемость аллелей и генотипов, %		Р
	1 - группа	2 - группа		1 - группа	3 - группа		2 - группа	3 - группа	
С	30,0%	36,3%	$>0,05$	30,0%	36,3%	$>0,05$	36,3%	36,3%	$>0,05$
Т	70,0%	63,7%	$<0,05$	70,0%	63,7%	$<0,05$	63,7%	63,7%	$>0,05$
С/Т	35,0%	27,5%	$>0,05$	35,0%	32,5%	$>0,05$	27,5%	32,5%	$>0,05$
Т/Т	52,5%	50,0%	$>0,05$	52,5%	47,5%	$>0,05$	50,0%	47,5%	$>0,05$
С/С	12,5%	22,5%	$<0,05$	12,5%	20,0%	$<0,05$	22,5%	20,0%	$>0,05$

У пациентов с этим генотипом сравнивали уровни альдостерона в сыворотке (рис. 2).

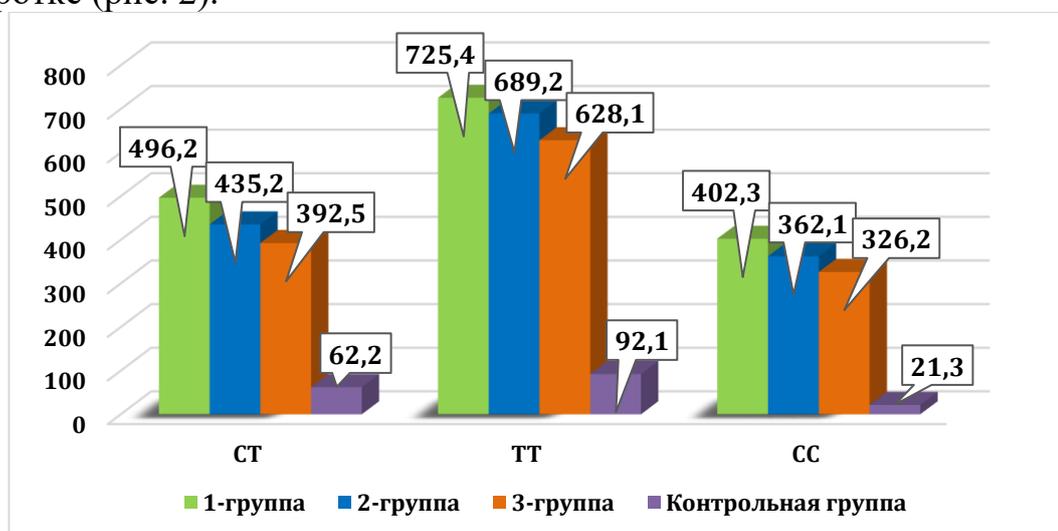


Рис. 2. Сравнительный анализ уровня альдостерона в сыворотке крови у пациентов с кардиоренальным синдромом, носящих генотипы полиморфизма С/Т гена альдостеронсинтазы и у здоровых лиц

Сравнительный анализ уровней альдостерона между группами показал (рис. 2), что у ХСН с генотипом СС полиморфизма С/Т гена СYP11B2 имеется кардиоренальный синдром, обусловленный разными типами гемодинамики, а контрольная группа имела более низкие уровни альдостерона в сыворотке, чем пациенты с генотипами СТ и ТТ. Высокие уровни альдостерона наблюдались у лиц с генотипом ТТ между обеими группами.

В пятой главе диссертации на тему **«Сравнительная оценка влияния верошпирона и эплеренона на маркеры фиброза у больных с кардиоренальным синдромом»** проведен сравнительный анализ эффективности антифибротических эффектов и АМР верошпирона и эплеренона, входящего в стандарт проведенного лечения больных с выраженным кардиоренальным синдромом на основе ХСН. На данном этапе исследования изучена эффективность патогенетического лечения на показатели миокардиального и почечного фиброза у 120 больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на фоне ХСН. По клинико-гемодинамическому статусу и результатам обследования ЭхоКГ больные были разделены на 3 группы, каждая группа - на две подгруппы. Первую подгруппу составили 20 больных, которым на фоне стандартной терапии в качестве противофиброзной терапии назначали верошпирон 50-100 мг. Вторую подгруппу (по 20 человек) составили пациенты, получавшие эплеренон в дозе 25-50 мг в сутки на базе стандартного лечения. В подгруппе больных 1-й группы в моем исследовании, которым назначался верошпирон, после комплексного лечения появилась общая слабость ($p>0,05$), головная боль ($p>0,05$), тошнота ($p>0,05$), снижение аппетита ($p>0,05$) и достоверного изменения клинических признаков, таких как кожный зуд, не наблюдалось ($p>0,05$). Все остальные клинические параметры изменились положительно ($p<0,05$ и $p<0,01$) после лечения.

В подгруппе этой группы, получавшей эплеренон, положительных изменений после лечения не отмечалось только в таких симптомах, как головная боль ($p>0,05$) и снижение аппетита ($p>0,05$).

В подгруппе с ХСН частично сниженной фракции выброса левого желудочка и кардиоренального синдрома у больных 2-й группы, которым назначали верошпирон, не наблюдалось тошноты ($p>0,05$), рвоты ($p>0,05$), снижения аппетита ($p>0,05$) и достоверного изменения показателей клинические признаки в виде кожного зуда ($p>0,05$). Все остальные клинические параметры изменились положительно ($p<0,05$ и $p<0,01$) после лечения.

В подгруппе, назначенной эплеренон, положительных сдвигов после лечения таких симптомах, как тошнота ($p>0,05$) не отмечалось. Выяснилось, что все остальные признаки изменились в достоверную положительную сторону.

В группе с ХСН с сохраненной ФВЛЖ, в 3 подгруппе с кардиоренальным синдромом, которым назначался верошпирон, было установлено, что такие клинические симптомы, как тошнота, сухость во рту, кожный зуд, быстрая

утомляемость, отек яремных вен, кардиомегалия изменились положительно после комплексного лечения, но изменения были недостоверны ($p>0,05$).

В подгруппе, получавшей эплеренон, все симптомы, кроме ночных приступов кашля, были изменены в достоверно положительную сторону.

Таким образом, при сравнении влияния верошпирона и эплеренона на клиническую симптоматику во всех трех группах больных было установлено, что действие этих препаратов было положительным во всех группах, а сдвиг клинических симптомов в положительную сторону был очевиден в группе больных, которым был назначен препарат. Эти изменения были связаны с высокоселективным действием эплеренона.

Параллельно мы изучали влияние представителей и АМР верошпирона и эплеренона на количество Г-3, альдостерона и TGF- β_1 в сыворотке крови больных с выраженным кардиоренальным синдромом на основании различных гемодинамических типов ХСН (табл. 5).

Таблица 5

Динамика влияния лечения на маркеры фиброза между группами

Показатели	Периоды лечения	ХСН с низкой ФВЛЖ, 1 – группа, n=40		ХСН с частично сниженной ФВЛЖ, 2 – группа, n=40		ХСН с сохранной ФВЛЖ, 3 – группа, n=40	
		Пациенты, получающие верошпирон на фоне стандартной терапии n=20	Пациенты, получающие эплеренон на фоне стандартной терапии n=20	Пациенты, получающие верошпирон на фоне стандартной терапии n=20	Пациенты, получающие эплеренон на фоне стандартной терапии n=20	Пациенты, получающие верошпирон на фоне стандартной терапии n=20	Пациенты, получающие эплеренон на фоне стандартной терапии n=20
Галектин-3 нг/мл	до	23,2±0,25	21,9±0,28	19,8±1,2	19,2±0,35	20,5±0,36	17,9±0,19
	после	18,3±1,3**	16,2±1,2***	14,2±1,1**	15,3±1,2**	14,8±1,3***	14,5±1,1**
Альдостерон пг/мл	до	576,3±22,9	557,6±24,6	530,4±21,9	528,6±21,3	486,7±22,5	484,3±21,4
	после	312,4±14,3***	322,2±15,1***	302,4±14,1***	298,6±14,4***	245,3±15,4***	251,2±15,3***
TGF- β_1 пг/мл	до	2672,2±7,2	2676,4±6,8	2621,6±6,2	2619,0±8,1	2544,5±3,3	2538,4±4,1
	после	1263,1±6,1***	1240,3±6,3***	1123±5,2***	1112±5,4***	1110±4,2***	1104±4,3***

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

При изучении влияния верошпирона и эплеренона между группами на Г-3, альдостерон и TGF- β_1 , что означает дисбаланс метаболизма коллагена во внеклеточном матриксе, оба препарата показали высокую достоверную эффективность. Здесь было показано, что эти положительные изменения весьма достоверны в группах, получавших эплеренон. Это подтверждает

высокую антифиброзную эффективность эплеренона, показанную в ряде экспериментальных наблюдений. Некоторые исследования показали, что и АМР ингибирует производство молекул, связанных с фиброзом. При этом китайские ученые доказали положительное влияние эплеренона на процессы сердечного фиброза в своих экспериментальных исследованиях на крысах (Lili Du, Mu Qin et al. все-2017).

Также между группами нашего исследования было отмечено, что в группе, получавшей верошпирон, было значительно больше нежелательных лекарственных реакций, чем в группе, получавшей эплеренон.

ВЫВОДЫ

На основании исследований, проведенных по теме «**Значение полиморфизма генов альдостерон-синтезы в развитии фиброзных процессов при кардиоренальном синдроме, развившемся на фоне хронической сердечной недостаточности**» представлены следующие выводы:

1. У больных с выраженным кардиоренальным синдромом на фоне различных гемодинамических типов хронической сердечной недостаточности уровни Г-3, альдостерона и TGF- β_1 увеличивались по мере снижения фракции выброса левого желудочка (т.е. соответственно в первой группе 25,04 \pm 0,18 нг/мл, 717,9 \pm 16,6 пг/мл и 2673,0 \pm 4,8 пг/мл, во второй группе 23,43 \pm 0,23 нг/мл, 657,03 \pm 15,1 пг/мл и 2620,5 \pm 6,6 пг/мл, в третьей группе 20,81 \pm 0,2 нг/мл, 607,0 \pm 15,6 пг/мл и 2541,2 \pm 2,7 пг/мл) различий между группами отмечена высокая достоверность ($p < 0,001$). Это связано с тем, что фиброзные процессы распространяются не только на сердце, но и на почки и другие внутренние органы.

2. При изучении взаимосвязи альдостерона с TGF- β_1 и Г-3, что свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания у больных с кардиоренальным синдромом, среди всех трех групп больных ($r=0,35$, $r=0,26$, $r=0,27$ и $r=0,65$, $r=0,52$ и $r=0,62$ соответственно) показали положительную корреляцию ($p < 0,001$).

3. При кардиоренальном синдроме отмечена ассоциация полиморфизма С344Т гена СYP11В2 с генотипом ТТ и аллелем Т возникновения и неблагоприятного течения кардиоренального синдрома, а также генотипа ТТ ($p=0,0023$) с тяжелым течением заболевания.

4. На основании различных гемодинамических типов ХСН у больных с выраженным кардиоренальным синдромом, носителей полиморфизма С344Т гена СYP11В2 генотипа СС уровень альдостерона в сыворотке крови был ниже по сравнению с больными генотипами СТ и ТТ ($p < 0,01$).

5. При лечении больных с кардиоренальным синдромом, развившимся на фоне хронической сердечной недостаточности, на основании стандартного лечения назначение препарата эплеренона, представителя АМР, в количестве 25-50 мг уменьшало выраженность фиброзных процессов в сыворотке крови, положительное влияние на клинико-лабораторные показатели ($p < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SAYFULLAEV MIRFUZAIL BAKHTIYOROVICH

**SIGNIFICANCE OF ALDOSTERONE-SYNTHESIS GENE
POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF FIBROTIC PROCESSES
IN CARDIORENAL SYNDROME THAT DEVELOPED AGAINST THE
BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib2679.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:	Turakulov Rustam Ismatullaevich Doctor of Medical Sciences, Docent
Official opponents:	Nurillayeva Nargiza Mukhtarkhanovna Doctor of Medical Sciences, Professor Sabirov Maksud Atabayevich Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Bukhara State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2023 year.
(mailing report №.____ on «____» _____ 2023 year).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study was to study the significance of aldosterone and aldosterone synthase gene polymorphism in the development of fibrotic processes in cardiorenal syndrome that developed against the background of chronic heart failure.

The object of the study were 120 patients with cardiorenal syndrome, which developed against the background of coronary heart disease (CHD), who were treated in the departments of cardiology, cardioreanimation and cardiorehabilitation of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the study is as follows:

aldosterone parameters and its role in the formation of cardiorenal syndrome in CHF with different types of ejection fraction were determined;

the degree of association of aldosterone synthase gene polymorphism with markers of cardiac and renal fibrosis was studied;

the level of association between the polymorphism of the aldosterone synthase gene and various types of ejection fractions in CHF was assessed;

a comparative analysis of the effect of mineralocorticoid receptor antagonists veroshpiron and eplerenone on cardiorenal syndrome was carried out.

Implementation of the results of the research. According to the results of a study of the significance of aldosterone and aldosterone synthase gene polymorphism in the development of fibrotic processes in cardiorenal syndrome that developed on the basis of chronic heart failure:

Approved and published guidelines on the topic "The role of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of fibrotic processes in the kidneys with cardiorenal syndrome" (conclusion of the Ministry of Health No. 8 n-z / 662 of 09.12.2022). In these guidelines, as a result of a comparative study of the effect of veroshpiron and eplerenone on the processes of fibrosis in the heart and kidneys in patients with CHF, a differentiated approach to treatment in medical practice was created.

The results of the study have been put into practice at the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the departments of cardiology, cardiac resuscitation and cardiac rehabilitation, the multidisciplinary medical center of the Samarkand region (Conclusion of the Ministry of Health No. 08-00345 dated January 12, 2023). The introduction of the obtained scientific results into medical practice has made it possible to reduce the time for diagnosis and treatment of cardiorenal syndrome that developed against the background of chronic heart failure, as well as to prevent its complications.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a review of the literature, an explanation of the material and research methods, the results of one's own research, a discussion of the results obtained, a conclusion and practical instructions, and a list of references. The volume of the dissertation is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Сайфуллаев М.Б., Гадаев А.Г., Турақулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостерон ва айрим профибротик омилларнинг ўзаро таъсири //Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2021. – № 1. – 148-153-бетлар. (14.00.00; №7)

2. Гадаев А.Г., Турақулов Р.И., Сайфуллаев М.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостероннинг аҳамияти //Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2021. – №1. – 207-211-бетлар. (14.00.00; №7)

3. Gadaev A.G., Turakulov R.I., Kurbonov A.K., Sabirov M.A., Sayfullaev M.B., Gadaeva N.A. Assessment of Erythropoietin Levels and Correlation with Cytokines in Patients with Chronic Heart Failure //International Journal of Pharmaceutical Research | Jan - Mar 2021. – Vol 13. – P. 713-719. (14.00.00; (41) SCImago)

4. Сайфуллаев М.Б., Гадаев А.Г., Турақулов Р.И. Кардиоренал синдромда альдостерон ва галектин-3 кўрсаткичларини солиштирма ўрганиш //Доктор ахборотномаси. – 2022. – № 3.1 (107) – 46-50 бетлар. (14.00.00; №20)

5. Sayfullaev M.B., Gadaev A.G., Turakulov R.I. The role of aldosterone and galectin-3 indicators in the development of fibrosis processes in cardiorenal syndrome //European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2023. – Volume 10. – Issue 01. – P.3422-3426. (14.00.00; (35) CrossRef)

II бўлим (II часть; II part)

6. Сайфуллаев М.Б., Пирматова Н.В., Ибрагимов У.Д., Эрназаров М.М. Исследование насыщенности крови кислородом у больных хронической сердечной недостаточности, перенесших Covid-19. // Сборник материалов Республиканский конференции с международным участием Современная Нефрология 27.11.2020 г.Бухара. – С.72-73.

7. Турақулов Р.И., Эрназаров М.М., Сайфуллаев М.Б., Гадаева Н.А., Худойбердиева Ж. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечишида яллиғланиш олди цитокинлари ва эритропоэтин ўртасида ўзаро боғлиқликни ўрганиш// Сборник материалов Республиканский конференции с международным участием Современная Нефрология 21.11.2020 г.Бухара. – С.91-92.

8. Gadayev A.G., Turaqulov R.I., Sayfullaev M.B. Features of differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia comorbidities in chronic heart failure //Challenges in science of nowadays 26-28.11.2020 Washington, USA. – p. 1095-1100

9. Gadayev A.G., Turaqulov R.I., Sayfullaev M.B., Eshmamatov O.F. Polymorphism of aldosterone-synthasa genes in the development of fibrotic processes in cardiorenal syndrome that developed against the background of chronic heart failure// Challenges in science of nowadays 26-28.11.2020 Washington, USA. – p. 823-826

10. Сайфуллаев М.Б., Гадаев А.Г., Турақулов Р.И. Кардиоренал синдромда буйраклардаги фиброз жараёнларини даволашда минералокортикоид ретцепторлари антогонистларининг ўрни. // Услубий тавсиянома – Тошкент, 2022. – 23 бет.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 30 января 2023 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 2139 - 2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

