

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

---

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

**ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАР ФУНКЦИЯСИ БУЗУЛИШИДА  
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК-ГУМОРАЛ ВА  
ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Закирова Гулноза Алишеровна**

Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда  
буйраклар функцияси бузулишида эндотелий дисфункциясининг  
клиник-гуморал ва генетик аспектлари..... 3

**Закирова Гулноза Алишеровна**

Клинико-гуморальные и генетические аспекты дисфункции  
эндотелия при нарушении функции почек у больных с хронической  
сердечной недостаточностью..... 29

**Zakirova Gulnoza Alisherovna**

Clinical, humoral and genetic aspects of endothelial  
dysfunction in patients with chronic heart failure  
and impaired renal function..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 61

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

---

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

**ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАР ФУНКЦИЯСИ БУЗУЛИШИДА  
ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК-ГУМОРАЛ ВА  
ГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.1.DSc/Tib838 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

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

**Илмий маслаҳатчи:**

**Аляви Баҳром Анисхонович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Собиров Мақсуд Атабаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Муллабаева Гузал Учқуновна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Тулабаева Гавхар Миракбаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 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](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2025 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

**Л.Т. Даминова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ҳозирги кунда дунё миқёсда энг кенг тарқалган касалликлар қаторида бўлиб, улар аҳоли ўртасида ногиронликка олиб келувчи ва ўлим ҳолатларининг асосий сабабчиси сифатида сақланиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... улардан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлим кўрсаткичининг 30%ини ташкил қилади...». ЮҚТК ўлимнинг асосий сабаби сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ҳисобланади. Ушбу гуруҳ беморларда буйраклар дисфункцияси (БД) мавжудлиги нохуш клиник оқибат предиктори саналади. ЮҚТК популяциясида ҳисобланган коптокчалар фильтрацияси тезлиги (хКФТ) нинг пасайиши нохуш прогностик мезон сифатида баҳоланади: 1,73м<sup>2</sup> тана сатҳига унинг кўрсаткичи бир дақиқада 60 мл дақиқага пасайганда, ўлим ҳавфи 2,1 мартабага ортади. Буйрак дисфункцияси (БД) мавжудлигида чап қоринча (ЧҚ) систолик фаолиятини пасайиши беморлар ўлими ҳавфини 3,8 мартага оширади. СЮЕда буйраклар дисфункциясини кузатилиши турли текширувларда 25%дан 60% гача учраши кўрсатиб ўтилган. СЮЕ ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) бирга келганда «2-тип сурункали кардиоренал синдром» атамасидан фойдаланилади.

Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда психологик ўзгаришлар, юракнинг клиник-функционал хусусиятлари ва касалликнинг турли шакллари кечишини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Айниқса, СЮЕ ривожланиш ҳавфини молекуляр-генетик ва функционал маркерлар асосида эрта аниқлаш ва генетик башоратлаш усуллари жорий этиш муҳим вазифалардан бири сифатида белгиланмоқда. Шу билан бирга, СЮЕ беморларида клиник-генетик жараёнларни аниқ ва объектив баҳолаш, касалликнинг индивидуал кечиш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда башоратлаш моделларини такомиллаштириш бўйича илмий изланишлар ҳам фаол олиб борилмоқда. Эндотелиал дисфункция ривожланишида кенг муҳокама қилиниётган генлардан бири эндотелиал NO-синтаза (eNOS) ҳисобланади. Эндотелиал NO-синтаза (eNOS) гени азот оксиди (NO) синтезига жавобгар бўлиб ва қон томир тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушак фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларида калит ферменти ҳисобланади.

Республикамизда сурункали юрак етишмовчилигида эндотелиал дисфункциясини эрта аниқлаш ва ташхислаш борасида муайян вазифалар амалга оширилмоқда, уларни ҳал этиш тиббиёт соҳасини халқаро талабларга мувофиқ такомиллаштириш, шу жумладан юқори технологияли махсус ташхислаш усуллари жорий этиш орқали ушбу касалликларнинг ривожланишини олдини олиш имконини беради. Шу муносабат билан, 2022-2026 йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ, тиббий ёрдамни янги босқичга ўтказиш учун "... тиббий хизматнинг бошланғич даражасидан бошлаб аҳолига малакали тиббий

хизмат кўрсатиш сифатини ошириш ..." вазифалари белгиланди. Шунга асосланиб, генетик ўзгаришларнинг ҳиссасини аниқлаш орқали сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункциясини ташхислаш ва башоратлаш чора-тадбирлар комплексини такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар ўтказиш керак.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПК:5124-сон "Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар туғрисида"ги ҳамда 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон — "2022–2026 йилларга мўлжалланган "Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси туғрисида"ги Фармони, қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналиши бўйича бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.** СЮЕ ва унга ҳамроҳ бўладиган буйрак функциясининг бузилиши, яъни кардио-ренал синдром, сўнгги йилларда кўплаб халқаро илмий марказлар ва етакчи тиббиёт университетлари томонидан кенг қамровда ўрганилмоқда. Айниқса, ушбу муаммонинг муҳим йўналишларидан бири-эндотелий дисфункциясининг клиник, гуморал ва генетик асосларини чуқур таҳлил қилиш ҳисобланади. Мазкур йўналишда олиб борилган илмий тадқиқотлар қуйидаги йирик илмий-тадқиқот муассасалари ва университетлар мисолида намоён бўлади: Гарвард тиббиёт мактаби (АҚШ), Империял коллеж Лондон (Буюк Британия), Каролинска институти (Швеция), ҳамда Майнц университети клиникаси (Германия), Seoul National University (Корея), Сеченов номидаги Москва давлат биринчи тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Қозон давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси), Харков тиббиёт миллий университети (Украина), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) каби етакчи илмий марказлар эндотелий дисфункциясининг патогенези, NO-синтаза ферменти генларидаги полиморфизм ва уларнинг кардио-ренал синдромдаги аҳамиятини ўрганишга алоҳида эътибор қаратмоқда.

Хозирги кунда, ҳКФТ пасайиши ва сийдик билан альбумин ажралиши ошиши кардиоренал континуумда "буйрак"нинг нохуш прогнози маркерлари сифатида қаралади. Охирги вақтда СКД-ЕРІ (MDRD модифицирланган формуласи) формуласига асосланган янги ёндашув қўлланилади, у креатининни гендер фарқларини ҳисобга олади ва қон зардобиди кам миқдорда креатинин бўлганда, ҳКФТ нинг катта қийматини беради. Ушбу формула нисбатан сақланиб қолган буйрак функцияси ва СЮЕда энг кўп тарқалган СБКнинг эрта (2–3а) босқичлари бўлган шахсларда, ҳКФТни

баҳолаш учун афзалдир. Қатор йирик тадқиқотлар натижалари, масалан, De Pablo-Moreño JA. et al. (2022), Юрак-қон томир тизими касалликлари, шу қаторда, артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги ва инфарктдан кейинги кардиосклероз билан оғриган беморларда эндотелий функциясининг бузилиши кўп ҳолларда касалликнинг оғир кечиши, юрак-қон томир тизимида асоратлар ривожланиши ва ўлим ҳолатлар хавфининг ортишига олиб келиши аниқланган. Сурункали юрак етишмовчилигининг шаклланиши, клиник кечиши ва башоратлашда муҳим омил бўлган эндотелий дисфункциясини баҳолаш терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга (Inamdar A.A., 2017; Беленков Ю.Н., 2020).

СЮЕ ривожланиши ва патогенезида эндотелий функциясини ва буйраклар ҳолатини баҳолаш бўйича ҳамда уларнинг генетик полиморфизмини юрак-қон томир касалликлари шаклланишидаги ролини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш ва уни ҳисобга олган ҳолда даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Курбанов Р.Д. 2019), касалликда эндотелий ва буйраклар дисфункцияси ривожланишидаги номзод генлар полиморфизми ўзгаришларнинг ўзига хосликлари баҳоланган (Гадаев А.А., 2019; Абдуллаева Ч.А., 2017; Камилова У.К., 2019; Курбанов А.К., 2020), бироқ, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишида NO синтаза гени полиморфизмини ва хусусиятларини гуморал тизим билан илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини башоратлашда нейрогуморал омилларни янги тамойилларини асослаб бериш, ташхислашда генетик синама усуллари ёрдамида хавф гуруҳларини шакллантириш, башорат қилиш ва мажмуавий ташхислашни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг қатор мамлакатларида ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар шуни кўрсатадики, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) оқибати ва прогнозини баҳолашда чап қоринча дисфункциясини акс эттирувчи асосий кўрсаткичлардан бири — чап қоринчанинг отиш фракцияси (ОФ) ҳисобланади. Шу билан бирга, буйрак дисфункциясининг (БД) салбий оқибатини башоратловчи янги маркерларни излаш прогнозлаш жараёнида алоҳида аҳамиятга эга. Эндотелий функциясидаги бузилишлар томир деворларининг вазомотор тонусини сусайишига, маҳаллий ва умумий спастик реакциялар ривожланишига, тромб ҳосил бўлишига ҳамда қон томир деворларининг ремоделланишига олиб келади. Бу эса касаллик оқибатларини олдиндан баҳолашда янги маркерларни излаш зарурлигини янада оширади (Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S., 2020). Маълумки, эндотелиал азот оксиди синтазаси (eNOS) эндотелий хужайраларида доимий равишда экспрессияланиб, нормал вазодилатация ва антиагрегант ҳолатни таъминлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Balistreri C.R. (2022) фикрларига кўра, эндотелий дисфункциясини фақат лаборатор кўрсаткичлар орқали эмас, балки замонавий ноинвазив усуллар ва генетик тадқиқотлар билан ҳам комплекс баҳолаш мақсадга мувофиқ.

Шунингдек, сўнги тадқиқотлар эндотелийни тўқималар ва қон орасидаги оддий пассив тўсиқ эмас, балки муҳим биологик фаол аъзо эканлигини кўрсатди. Унинг дисфункцияси нафақат атеросклероз, артериал гипертензия ва юрак ишемик касалликлари каби юрак-қон томир касалликлари континуумининг асосий қисми, балки яллиғланиш реакциялари, аутоиммун жараёнлар, қандли диабет, тромбоз, сепсис каби кўплаб патологик ҳолатлар патогенезида ҳам муҳим ўрин тутди (Кондакова Е.В. ва бошқ., 2023). Юқоридагиларга асосланиб, буйрак найчалари дисфункциясини эрта ташхислашда генетик текширувлардан фойдаланиш истиқболли деб ҳисобланади.

Аксарият тадқиқотларда эндотелий дисфункцияси ривожланишида муҳим роль ўйнайдиган генлар орасида eNOS генига алоҳида эътибор қаратилган. Бу ген азот оксиди синтезини таъминлайдиган ферментни кодлайди ҳамда қон томир тизими тонусини тартибга солиш, томир деворидаги силлиқ мушакларнинг фаолияти ва тромбоцитлар агрегациясига таъсир қилувчи асосий молекуляр механизмларда қатнашади (Алиева Т.А., Камилова У.К., 2015). Шунингдек, эндотелий дисфункциясида эндотелин-1 ҳам катта аҳамиятга эга бўлиб, кучли вазоконстриктор хусусиятга эга ва ишемик ҳолатларни оғирлаштиради. Бу гуморал омилнинг Lys198Asn полиморфизми юрак-қон томир касалликлари ҳамда буйрак зарарланиши билан боғлиқ жараёнларда таҳлил этилиши зарур.

Ҳозирги кунда юрак-қон томир патологиясида генетик хавф омилларини идентификация қилиш ва уларнинг касаллик ривожланишига ҳиссасини баҳолаш молекуляр кардиологиянинг асосий йўналишларидан бири ҳисобланади. Генетик хавф омиллари — муайян касаллик патогенезида қатнашувчи генларнинг полиморф аллеллари ва уларнинг маҳсулотлари (оқсиллар)дир. Бундай хавф омилларини қидиришда асосий мезон — аллеллар частотасининг соғлом популяцияга нисбатан беморлар орасида ишонарли юқори бўлиши ҳисобланади. Уларнинг ўрганилиши аҳамиятли, чунки генетик хавф омиллари модифицирланмайди ва клиник-патогенетик, диагностик баҳолаш аниқлигини ошириб, хавф гуруҳларини стратификация қилишда самарали фойдаланиш имконини беради. Мамлакатимизда СЮЕ ривожланиши ва патогенезида эндотелий функциясини ҳамда буйрак ҳолатини баҳолаш бўйича янги инновацион усулларни ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ қилиш соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим вазифаларидан бири саналади. Бу орқали касаллик асоратларини эрта аниқлаш, компенсация даврини узайтириш, ногиронликнинг олдини олиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имкони яратилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида № ПЗ-20170928334 «Буйрақлар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилигини клиник-генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда

даволаш ва профилактикасининг янги персоналлашган усуллари ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2023–2025 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишини эрта ташхислашда клиник-генетик предикторларни аниқлаш ҳамда прогноزلаш ва даволаш услубларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар функционал ҳолатини эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий дисфункцияси гуморал ва NO-синтаза тизими кўрсаткичларини буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилиш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NO-синтаза гени Glu298Asp ва T-786C, полиморфизмлари хусусиятларини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида эндотелин - 1 гени Lys198Asn ва фактор Виллебранта гени rs1063857 полиморфизми хусусиятларини баҳолаш;

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

сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиши ва касаллик кечишини эрта башоратлаш усуллари такомиллаштириш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида даволанаётган ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-65 ёшдаги 200 та бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида барча беморларда юрак-қон томир ва буйрак функцияларини баҳолаш мақсадида клиник, функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқот усулларида фойдаланилади. Иммунофермент усулида эндотелин – 1, фон Виллебранд омили, тромбомодулин кўрсаткичлари биокимёвий усулда ўрганилди. Молекуляр-генетик текширув эндотелиал NOS синтаза генининг Glu298Asp ва –T-786C полиморфизми ҳамда эндотелин - 1 гени Lys198Asn ва фактор виллебранта (VWF) rs1063857 полиморфизми полимераз занжир реакцияси усулида Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказидаги молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида (раҳбар профессор Каримов Х.Я.) ўтказилди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, функционал, лаборатор-биокимёвий, асбобий (юрак УТТ ва буйрак доплерографияси), молекуляр-генетик таҳлиллар ҳамда тегишли статистик усуллардан комплекс равишда фойдаланилди.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NO-синтаза ва эндотелин, ҳамда фон Виллебранд омили генлари хусусиятларини баҳолаш, унинг фаолияти бузилишини эрта аниқлаш ва башоратлашдаги ўрни асосланган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NOS3 -синтаза гени T-786C полиморфизмининг мутант C/C генотипининг ва C аллели юқори учраш сони аниқланиб, у буйрак етишмовчилигининг оғир шакллари билан боғлиқлиги ҳамда буйрак дисфункциясида аҳамияти асосланган;

NOS3 гени Glu298Asp полиморфизми хусусиятлари ҳамда КФТ<60 мл/дақиқа даражалари сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида башорат қилишда аҳамиятсиз эканлиги аниқланган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида END1 гени Lys198 Asn полиморфик гени мутант Asn/Asn генотипи ва Asn аллели СЮЕ билан касалланган беморларда касаллик кечишини оғирлаштирувчи генетик хавф омили эканлиги асосланган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида VWF гени rs1063857 полиморфизм локусининг мутант TT генотипи СЮЕ зўрайишига таъсир кўрсатиб, сурункали буйрак касаллиги авж олиш хавфини ошириши ва унинг кечишини оғирлаштирувчи омил сифатида намоён бўлиши исботланган.

### **Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилар:

СЮЕ билан касалланган беморларда эндотелий ҳолатининг гуморал ва молекуляр-генетик кўрсаткичлари асосида буйраклар дисфункциясини эрта предикторлари аниқланган ва клиник-генетик кўрсаткичларни инобатга олган ҳолда касаллик кечишини эрта башоратлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган;

тадқиқот асосида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини баҳолаш учун эрта прогностик мезонлар яратилган;

беморларда клиник-функционал ва молекуляр-генетик кўрсаткичлар мезонлари асосида касаллик зўрайиши ва асоратларини олдини олиш бўйича алгоритм таклиф этилган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-генетик кўрсаткичларни инобатга олган ҳолда касаллик кечишини эрта прогнослаш самарадорлигини ошириш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотнинг асосини қўлланилган илмий ёндашув ва методлар, назарий асосларнинг амалий натижалар билан мувофиқ келиши, текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғри ташкил этилгани, иштирок этган беморлар сонининг етарлилиги, натижаларнинг статистик таҳлил орқали тасдиқлангани ҳамда уларнинг

маҳаллий ва халқаро тажрибалар билан таққослаб баҳолангани билан таъминланади. Шунингдек, олинган хулоса ва маълумотлар тегишли ваколатли ташкилотлар томонидан маъқуллангани билан ҳам тадқиқотнинг илмий қиймати янада мустаҳкамланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта аниқлаш, молекуляр-генетик ўзгаришларнинг клиник-функционал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда унинг ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлаш тамойиллари мувофиқлаштирилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали юрак етишмовчилиги ва буйраклар дисфункцияси бўлган беморларда эндотелий ҳолатининг гуморал ва молекуляр-генетик кўрсаткичларини таҳлил қилиш ҳамда ушбу кўрсаткичлар асосида касаллик кечишини эрта башоратлаш имкониятларини баҳолаш орқали, патогенетик даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда асоратлар ривожланишини олдини олиш бўйича олинган натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NO-синтаза ва эндотелин, ҳамда фон Виллебранд омили генлари хусусиятларини баҳолаш, унинг фаолияти бузилишини эрта аниқлаш ва башоратлашдаги ўрни асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 29.12.2023-й 59-сонли ва 06.01.2025-й 03-сонли, Тошкент вилояти Соматик клиник шифохонасининг 05.03.2024-й 01-40-сонли ва 29.01.2025-й 01-37-сонли ва Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22.08.2024-й 45-сонли ва 27.01.2025-й 22-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 07.05.2025 йилдаги 17/38 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилиги I–III функционал синф беморларда буйрак дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлаш хавф омилларини стратификация қилиш, қон плазмасидаги NO-синтаза, эндотелин, L-селектин ва тромбомодулин ҳамда фон Виллебранд омили даражасига қараб амалга оширилди. СЮЕ ФС I–III бор бўлган беморларда эндотелиал фаолият маркерларининг ўсиш динамикаси ва дисфункция даражасининг яққоллиги буйрак дисфункциясининг касаллигини авж олишини ва оқибатларини аниқлаш имконини берди. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилигини гуморал ва генетик диагностика асосида касаллик кечишини башорат қилиш, касалхонада даволаниш сонини камайтириш, шунингдек, беморларнинг ижтимоий фаоллигини сақлаб қолиш имконини яратди. Тадқиқотлар асосида ишлаб чиқилган ва амалиётга жорий этилган тавсияномалар, эрта босқичларда аниқланган СЮЕ билан мавжуд беморларда

буйрак дисфункциясининг ривожланишини аниқлаш, текшириш усулларини ўтказиш ва мақсадли даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш иқтисодий самарадорликка эришилган. Хулоса: сурункали юрак етишмовчилигининг гуморал ва генетик даражасини таҳлил қилиш билан касаллик кечиши башоратланади ва нохуш оқибатларнинг олди олиниб, беморларнинг жорий терапевтик бўлимларида касалхонада даво олиш сонини камайтириб уларнинг ижтимоий фаоллигини сақлаш имконини берди;

*иккинчи илмий янгилик:* сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NOS3 -синтаза гени T-786C полиморфизмининг мутант C/C генотипининг ва C аллели юқори учраш сони аниқланиб, у буйрак етишмовчилигининг оғир шакллари билан боғлиқлиги ҳамда буйрак дисфункциясида аҳамияти асосланган ҳамда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 29.12.2023-й 59-сонли ва 06.01.2025-й 03-сонли, Тошкент вилояти Соматик клиник шифохонасининг 05.03.2024-й 01-40-сонли ва 29.01.2025-й 01-37-сонли ва Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22.08.2024-й 45-сонли ва 27.01.2025-й 22-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 07.05.2025 йилдаги 17/38 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: СЮЕ ва КФТ паст бўлган беморларда NO-синтаза гени T-786C полиморфизмининг мутант C/C генотипи ва C аллели юқори учраш сони аниқланди. Ушбу генотип буйрак етишмовчилигининг оғир шакллари билан боғлиқлиги ҳамда буйрак функциясининг пасайишига генетик таъсир мавжудлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида T/T генотипининг юқори частотада учраши унинг химоя қилувчи ролини тасдиқлаши ва T аллелининг СЮЕ ривожланишига қарши протектив таъсир кўрсатишга хизмат қилиши аниқланди. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилигини гуморал ва генетик диагностика асосида касаллик кечишини башоратлаш ҳамда касалхонада даволаниш сонини камайтиради, уларни ижтимоий фаоллигини сақлаш имконини берган. Хулоса: NOS3 T-786C полиморфизми, айниқса C/C генотипи ва C аллели, СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак етишмовчилигининг оғир шакллари билан боғлиқлиги исботланди. Бу маълумотлар асосида касаллик ривожланиш хавфини баҳолаш имконияти яратилди.

*учинчи илмий янгилик:* NOS3 гени Glu298Asp полиморфизми хусусиятлари ҳамда КФТ<60 мл/дақиқа даражалари сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида башорат қилишда аҳамиятсиз эканлиги асосида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 29.12.2023-й 59-сонли ва 06.01.2025-й 03-сонли, Тошкент вилояти Соматик клиник шифохонасининг 05.03.2024-й 01-40-сонли ва 29.01.2025-й 01-37-сонли ва Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22.08.2024-й 45-сонли ва 27.01.2025-й 22-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 07.05.2025 йилдаги 17/38 -сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлиги: Коптокча фильтрацияси тезлиги даражасига қараб, сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлар орасида мустақил маркер сифатида NOS3 гени Glu298Asp полиморфизми КФТ < 60 мл/дақ ва КФТ > 60 мл/дақ даражасида буйрак дисфункциясини башоратлаш учун мустақил прогностик маркер эмаслигини кўрсатди. Ушбу натижалар орқали клиник амалиётда асосиз генетик тестлар сони камайиб, беморлар ортиқча текширувлардан сақлаш имкони яратилди. Иқтисодий самарадорлиги: NOS3 Glu298Asp генетик тестининг аҳамиятсиз башоратлаш тестларни клиник амалиётдан чиқариш орқали генетик таҳлиллар учун сарфланадиган молиявий харажатлар сезиларли даражада камаяди. Юқори қийматли генетик тестлар сонини қисқартириш ҳисобидан, соғлиқни сақлаш тизими учун бюджет маблағларини тежашга хизмат қилади. Хулоса: NOS3 гени Glu298Asp полиморфизмининг буйраклар дисфункцияси башоратлашда паст ахборотий қийматга эга эканини кўрсатди. Бу эса СЮЕ ва КФТ <60 мл/дақиқа бўлган беморларда башоратлашнинг самарадорлигини ошириш учун фақат юқори сезгирлика эга биомаркерларни танлаш зарурлигини асослаб берди. Оқибатда, ҳам ижтимоий, ҳам иқтисодий жиҳатдан ресурслар мақсадли ва оқилона тақсимланиш имконини берган;

*тўртинчи илмий янгилик:* сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида END1 гени Lys198 Asn полиморфик гени мутант Asn/Asn генотиби ва Asn аллели СЮЕ билан касалланган беморларда касаллик кечишини оғирлаштирувчи генетик хавф омили эканлиги асосида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 29.12.2023-й 59-сонли ва 06.01.2025-й 03-сонли, Тошкент вилояти Соматик клиник шифохонасининг 05.03.2024-й 01-40-сонли ва 29.01.2025-й 01-37-сонли ва Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22.08.2024-й 45-сонли ва 27.01.2025-й 22-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 07.05.2025 йилдаги 17/38 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: END1 (Lys198Asn) полиморфик гени мутант Asn/Asn генотиби ва Asn аллели СЮЕ билан касалланган беморларда касаллик кечишини оғирлаштирувчи генетик хавф омили сифатида аниқланди. Мутант Asn/Asn генотиби ва Asn аллели ташувчиларида ФС III бор беморларда касаллик кечишини оғирлаштирувчи омил сифатида намоён бўлиб, СЮЕ билан касалланган беморларда ОФ < 40 % ва КФТ < 60 мл/дақ билан боғлиқ гемодинамик ўзгаришлар аниқланди. Сурункали юрак етишмовчилиги фонида буйрак дисфункцияси ривожланишининг олдини олишга натижалари орқали хавфли генотипга эга беморларни эрта аниқлаш ва улар учун шахсийлаштирилган патогенетик даволаш дастурларини жорий этиш имконияти яратилди. Иқтисодий самарадорлиги: генетик хавф гуруҳларини аниқлаш орқали даволаш ва профилактик чора-тадбирлар мақсадли йўналтирилди, бу эса ортиқча ва самарасиз даволаш харажатларини қисқарди. Оғир асоратлар терминал буйрак етишмовчилиги ёки декомпенсацияланган СЮЕ олдини олиш ҳисобидан касалхонада даволаш, гемодиализ ва юқори

қийматли препаратлар харажатлари камайиш имконини берган. Хулоса: END1 гени Lys198Asn полиморфизмининг Asn/Asn генотиби ва Asn аллели СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини оғирлаштирувчи ишончли генетик хавф омили сифатида аниқлаш имконини берган.

*бешинчи илмий янгилик:* сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида VWF гени rs1063857 полиморфизм локусининг мутант ТТ генотиби СЮЕ зўрайишига таъсир кўрсатиб, сурункали буйрак касаллиги авж олиш хавфини ошириши ва унинг кечишини оғирлаштирувчи омил сифатида намоён бўлиши исботланди ҳамда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 29.12.2023-й 59-сонли ва 06.01.2025-й 03-сонли, Тошкент вилояти Соматик клиник шифохонасининг 05.03.2024-й 01-40-сонли ва 29.01.2025-й 01-37-сонли ва Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22.08.2024-й 45-сонли ва 27.01.2025-й 22-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 07.05.2025 йилдаги 17/38 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: VWF гени rs1063857 полиморфизм локусининг нохуш Asp аллели ва генотипик вариантлари СЮЕ ҳамда буйрак дисфункцияси ривожланиш механизмида мустақил таъсири аниқланди. У юрак етишмовчилигининг таъсир қилиб, отиш фракциясининг 40 % дан пастга тушиши ва КФТ > 60 мл/дақ бўлган беморларда мутант ТТ генотипининг учраш тезлиги 2,5 баробар ошганлиги аниқланди. Бу генотипга эга беморларни касалликнинг эрта аниқлаш, асоратларни олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва уларнинг ижтимоий фаоллигини узоқ муддат сақлаш имкониятига эга бўлди. Иқтисодий самарадорлиги: генетик хавф гуруҳларини белгилаш орқали олдини олиш ва даволаш чоралари мақсадли равишда йўналтирилиб, кардиология ва нефрология амалиётга тадбиқ қилиниши касалликнинг турли босқичларида сурункали юрак ва буйрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини башоратлаш имконини ва унинг нохуш асоратларини олдини олиб, патогенетик даво самарадорликни ошириши туфайли беморларнинг меҳнатга лаёқатсизлик муддатини қисқариши самарадорлиги аниқланди. Хулоса: VWF гени rs1063857 полиморфизм локусининг мутант ТТ генотиби СЮЕ билан касалланган беморларда сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланиши ва кечишини оғирлаштирувчи ишончли генетик хавф омили сифатида тавсия этилади. Ушбу генетик кўрсаткич эндотелиал дисфункциянинг кучайиши, микроциркуляция бузилиши ва буйрак тўқималари зарарланишига олиб келувчи патогенетик механизмларни кучайтириши эҳтимоли борлигини кўрсатди. Генетик скрининг ва мақсадли профилактика чоралари орқали СБК авж олишини секинлаштириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва диализгача бўлган даврни узайтириш мумкин. Шунингдек, бундай ёндашув диализга муҳтож беморлар сонини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижалари апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган. Бундан ташқари, 20 тезис, шу жумладан 12 таси хорижий мамлакатларда, 8 таси маҳаллий илмий журналларда, 7 та маъруза, 2 та услубий тавсиянома ҳамда 1 та электрон ҳисоблаш машиналари учун дастур ишлаб чиқилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш қисми, бешта боб, хотима, хулоса ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг умумий ҳажми 200 бетни ташкил этди.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти ҳамда ушбу ишга талаб асослаб берилган, унинг мақсади, вазифалари, объекти, предмети тавсифланган, мазкур илмий ишнинг республика фан - технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб ўтилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиши патогенези ва диагностикасида нейрогуморал омилларнинг аҳамияти”** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ҳамда хорижий адабиётларнинг шарҳи, сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда сурункали буйрак касаллиги келтириб чиқарувчи ва авж олиб боришига кўмаклашувчи омиллар, патогенези ва даволашнинг замонавий усуллари ҳамда фойдаланиладиган дори воситаларининг аҳамияти ёритиб берилган. Сурункали юрак етишмовчилиги ва буйраклар дисфункциясида эндотелий функциясининг роли қисмида сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси авж олиб бориш динамикасида патогенетик омилларнинг, шу жумладан, эндотелиал фаолияти кўрсаткичлари, шунингдек унинг клиник-диагностик маркерларни аниқлаш тўғрисидаги замонавий маълумотлар тақдим этилган ҳамда мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишида муаллифнинг ёндашуви ишлаб чиқилган. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида генетик омилларнинг роли қисмида юрак қон-томир патологияси генетик хавф омилларини идентификацияси ва касаллик ривожланишига унинг ҳиссасини баҳолаш - молекуляр кардиологиянинг асосий вазифалари ёритилган.



**1-расм. Тадқиқот дизайни**

Диссертациянинг “**Тадқиқот материали ва услублари**” деб номланган иккинчи бобида унинг усуллари шарҳи ҳамда қўлланилган статистик усуллар тавсифланган. Илмий ишда 200 нафар ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-65 ёшдаги Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида шифохона шароитида даволанган беморлар жалб этилган. Уларнинг ўртача ёши  $64,5 \pm 6,4$  ёшни ташкил этди. Беморлар Нью-Йорк кардиологлар Ассоциацияси таснифига кўра СЮЕ ФС гуруҳи бўйича ва олти дақиқалик юриш синамаси (ОДЮС) натижаларига кўра уч гуруҳларга ажратилди. Бундан ташқари эндотелиал фаолият учун 40 нафар ва генетик текширувлар учун 120 нафар соғлом шахслардан иборат бўлган назорат гуруҳи шакллантирилди.

**Тадқиқот услублари** комплекс клиник текширувга олти дақиқалик юриш синамаси (ОДЮС), клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ), юрак ультратовуш текшируви (юрак УТТ), сийдикда ва қонда креатининни (Кр) аниқлаш, NO, Endothelin-1, vWF, тромбомодулин, L-Selectin концентрацияси орқали нейрогуморал омиллар аниқланди. КФТ EPI формуласи бўйича ҳисобланди. Назорат гуруҳини асосий гуруҳ билан солиштириладиган 40 нафар шахс ташкил қилди. 200 бемор ва ўзбек миллатига мансуб 110 нафар шахсда молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилди. ЭКГ, 12 та анъанавий тармоқлар. СЮЕни ФС ва жисмоний юкламага толерантлик ОДЮС ёрдамида аниқланади. ОДЮС 1985 йилда таклиф қилинган бўлиб, текширилувчи синов шартлари билан танишгандан сўнг 6 дақиқа давомида юра оладиган масофага асосланган. Беморларни клиник ҳолати В.Ю.Мареев томонидан 2000 йилдамодификация қилинган КХБШ орқали баҳоланди. Бу шкалада ҳам беморнинг асосий шикоятлари, ҳам СЮЕнинг яққол объектив белгилари балларда баҳоланади. ҚХБШга киритилган барча бандларни аниқлаш учун асбобий усуллардан фойдаланиш шарт эмас, барча саволларга жавобни анамнез йиғиш ва оддий физикал текширувлар ёрдамида олиш мумкин. Энг

яхши вариант 0 балл, ёмони эса 1-3балл. Якуний натижа барча баллар йиғиндиси асосида шакллантирилади. Буйраклар функциясини баҳолаш СКД-ЕРІ формуласи ёрдамида барча беморларда зардоб креатинини даражаси ва коптокчалар фильтрацияси тезлиги (хКФТ) аниқланди. Беморлар хКФТ қараб 2 гуруҳга бўлинган: хКФТ<60 мл/дақиқа/1,73м<sup>2</sup> – 90 та, ва хКФТ>60 мл/дақиқа/1,73м<sup>2</sup>- 110 та бемор. Буйрак қон оқими қон томир доплерографияси «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) аппаратида, 3,25МГц датчиклар қўлланган ҳолда стандарт эхографик позицияларда ёрдамида аниқланди ва қуйидаги кўрсаткичлар баҳоланди: энг юқори систолик қон оқими тезлиги (Vs), максимал якуний диастолик қон оқими тезлиги (Vd), вақт бўйича ўртача қон оқими тезлиги (Vmean), қаршилиқ индекси (RI), пульсативлик индекси (PI), ўнг ва чап буйрак артерияларининг даражасида қон оқимида аниқланди. Миокарднинг структур-функционал ҳолати ва ЧҚни ремоделланиш жараёни доплерографияли юрак УТТ ёрдамида баҳоланади. Юрак УТТ «MEDISON ACCUVIX V20» (Жанубий Корея) аппаратида, 3,25МГц датчиклар қўлланган ҳолда стандарт эхокардиографик позицияларда, Америка Эхокардиография Ассоциацияси (ASE) томонидан тавсия қилинган трансоракал усул билан ётган ва чапга ёнбошлаган ҳолатда М- ва В-режимларда ўтказилади юрак УТТ ўтказганда юрак чап қоринчасининг структур геометрик, систолик фаолияти ва диастолик фаолияти кўрсаткичлари баҳоланди. ИФА текшируви ёрдамида плазмада СЮЕ ташхиси қўйилган 200 нафар беморда қон плазмасидаги биомаркерлар даражаси иммунофермент таҳлили (ИФА) орқали аниқланди. Назорат гуруҳи сифатида ёшга мос, соғлом ҳолатдаги 40 нафар эркак фуқаролар жалб этилди. Текширувларда қуйидаги реагентлар ва ускуналардан фойдаланилди: NO (азот оксиди) — Abbkine (AQSh) реактивлари, Assay Kit иммунофермент анализатори. Эндотелин I ва фон Виллебранд омили — Elabscience (AQSh) реактивлари, ELISA Kit анализатори. Тромбомодулин ва L-Selectin — HUMAN (Германия) реактивлари, Numareader HS анализатори. Қон таҳлили учун тирсак венасидан 3–5 мл қон олинди. Зардоб ва плазма компонентлари хона ҳароратида бир неча соат давомида барқарор сақланади. Центрифугалашдан сўнг намуналар –20 °С ҳароратда 6 ойгача сақланиши мумкин; 5 марта музлатиш–эритиш циклига чидамли. Таҳлил рақобатли конъюгатли ИФА усули асосида амалга оширилди. Стандартдаги маркерлар концентрацияси ошгани сайин, конъюгатнинг боғланиши камаяди. Микропластинкалардаги ранг реакцияси стандарт ИФА-ридер орқали ўлчанди ва шу орқали №, Эндотелин I, фон Виллебранд омили, Тромбомодулин ва L-Selectin миқдори аниқланди. Молекуляр-генетик тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида (бўлим раҳбари — профессор Каримов Х.Я.) амалга оширилди. Тадқиқотлар қуйидаги босқичларда олиб борилди. Биоматериал (қон) олиш. Периферик қондаги лимфоцитлардан геном ДНК ажратиш ПЦР усулида қуйидаги генлар полиморфизмлари детекция қилинди. NOS3 гени T-786C ва Glu298Asp полиморфизми, END1 гени: Lys198Asn полиморфизми, VWF гени: rs1063857 полиморфизми. Тадқиқотларда

кўлланилган тижорат тўпламлари, Геном ДНК ажратиш учун «Рибо-Сорб» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия), ПЦР ва полиморфизмни аниқлаш учун ЗАО «Синтол» (Россия) стандарт тўпламлари. Ишлатилган асосий лаборатория ускуналари. Na№Drop 2000 спектрофотометри (Thermo Scientific, АКШ), RotorGene Q амплификатори (QIAGEN, Германия), Центрифугалар (Eppendorf, Hettich, Германия), Ламинар бокс (Туркия), вортекс (Eppendorf, Германия), Автоматик пипеткалар (Sartorius, Финляндия) ва бошқалар. Статистик таҳлил "OpenEpi 2019, Version 9.3" дастурий таъминоти ёрдамида амалга оширилди.

**“Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик оғирлик даражаси ва буйраклар дисфункцияси мавжудлигига кўра клиник белгиларининг тавсифи”** деб номланган учинчи бобида СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак дисфункцияси ривожланиши билан боғлиқ ҳолда касаллик кечиши ва ремоделланиш жараёнларини мия натрийуретик пептиди билан боғлиқлигини ўрганиш касалликнинг клиник белгиларини СЮЕнинг турли оғирлик даражасида ўтказилган клиник-функционал текширув натижаларига кўра баён этилган.

Диссертациянинг бу бобида, СЮЕ ФС I-III билан оғриган беморларнинг ОДЮС (м) кўрсаткичлари таҳлили СЮЕнинг буйраклар дисфункцияси мавжудлигига кўра таҳлилда ҳам 35,2%га камайганлиги аниқланди. СЮЕ мавжуд буйраклар дисфункцияси кузатилмаган ( $>60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) беморлар гуруҳида у мавжудларга ( $\leq 60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) нисбатан жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ 35,2%га пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда  $376,4 \pm 9,2$  ва  $256,9 \pm 10,0$  метрларни ташкил этди ( $p < 0,001$ ).

СЮЕ ФС I-III бўлган беморларнинг КХБШ (балл) кўрсаткичлари таҳлилда СЮЕ да БД намоён бўлишига кўра хКФТ  $\leq 60$  мл/дак/ $1,73$  м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида КХБШ умумий баллининг 34,5% га ортанлиги кузатилган. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли бўлди, ҳамда мос равишда  $5,15 \pm 0,2$  ва  $7,4 \pm 0,1$  ташкил этди ва бу кўрсаткичлар ишончли фарк килди ( $p < 0,001$ ).

СЮЕ ФС I-III билан оғриган беморларнинг EQ-5D-5L сўровномаси ёрдамида ҳаёт сифатини сўровномасига кўра ҳаёт сифати кўрсаткичининг суммар бали ҳам СЮЕ авж олиб бориши ва кечишининг ёмонлашуви, ҳамда КФТ пасайшига кўра салбий томонга ўзгарганлиги кузатилди. СЮЕ ва БД кузатилмаган ( $>60$  мл/дак/ $1,73$  м<sup>2</sup>) беморлар гуруҳида у мавжуд ( $\leq 60$  мл/дак/ $1,73$  м<sup>2</sup>) беморларига нисбатан ХС нинг суммар баллининг 5 % га пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда  $48,8 \pm 4,2$  ва  $46,5 \pm 4,5$  баллни ташкил этди ( $p < 0,01$ ).

Ҳозирги кунда СЮЕ ни ташҳислашда ишончли биомаркерлардан бири ҳисобланган моз жўшишига нисбатан уйғун натрий уритик пептиди (МНУП) концентрацияси таҳлилда, буюрак дисфункцияси (хКФТ  $\leq 60$  мл/дак/ $1,73$  м<sup>2</sup>) мавжудлиги билан боғлиқ ҳолда аниқ ўсиш кузатилди.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда касалликнинг клиник оғирлик даражаси ва ҳамроҳ буйрак дисфункциясига боғлиқ ҳолда юракнинг структуравий-геометрик**

**хусусиятлари, систолик ва диастолик фаолиятининг тавсифи”** қисмида СЮЕ I-III ФС билан оғриган беморларнинг буйрак дисфункцияси мавжудлигига кўра таҳлилида, 1,732 тана сатҳига бир дақиқада КФТ 60 мл дан паст бўлган беморларда систолик фаолиятининг асосий кўрсаткичлардан бири бўлган ОФнинг статистик жиҳатан 14,7% га кам эканлиги аниқланди ( $p<0,01$ ).

Юракнинг структур геометрик кўрсаткичлари БД кузатилиши ҳамда хКФТнинг камайиб боришига кўра ўтказилган таҳлилида ЧК гипертрофияси белгиларининг кучайиши ва ЧКММИнинг 110,7% га статистик ишонарли ортиши кузатилди ( $p<0,01$ ).

СЮЕ III ФС мавжуд беморларда I ФС га нисбаттан диастолик кўрсаткичлардан E/A ни 47,9%га, чап қоринчанинг эрта диастолик тўлиш вақтининг (DT) 11% га ҳамда изоволемик бўшашиш вақтининг (IVRT) 12,5%га ортганлиги кузатилди ( $p<0,01$ ). СЮЕ II ФС да кузатилган ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли қийматга эга бўлмади ( $p>0,05$ )

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида буйрак артериялари доплерографияси кўрсаткичларининг аҳамияти”** қисмида Бўлакчалараро буйрак артерияси доплерографияси натижалари бўйича II ва III ФС гуруҳи маълумотлари орасида қон оқимининг систолик, диастолик ва ўртача тезликлари бўйича статистик ишонарсиз фарқлар аниқланди ( $p>0,05$ ).

Буйраклар сегмент артерияси доплерографияси амалга оширилганда ҳам СЮЕ хКФТ $>60$  мл/дак/1,73м<sup>2</sup> беморлар гуруҳи маълумотларига солиштирганда хКФТ $\leq 60$  мл/дак/1,73м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида қон оқимининг систолик ва ўртача тезликларининг мос равишда, 19,2% ва 20,3%; ҳамда резистентлик ва пулсация индексларининг мос равишда 22,5% ва 28,67%га пасайиши қайд қилинди ( $p<0,01$ ).

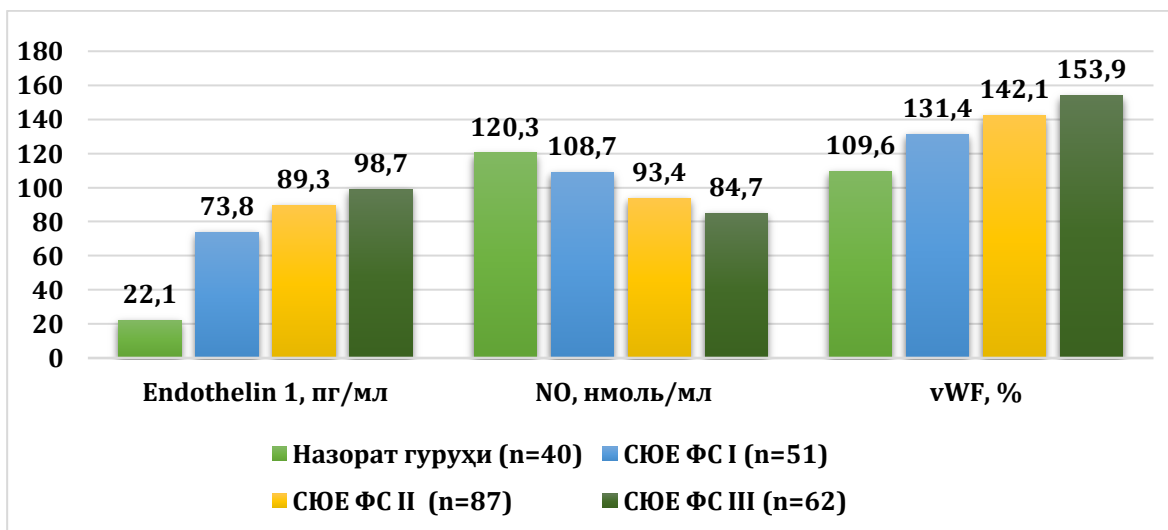
СЮЕ ва хКФТ $\leq 60$  мл/дак/1,73м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида асосий буйрак артериясида қон оқимининг систолик –  $V_s$ , см/с ва ўртача –  $V_{ave}$ , см/с тезликларининг камайиши билан бирга кечди ва мос равишда 18,52% ва 19,3% статистик жиҳатдан ишонарли фарқ ҳисобланади ( $p<0,01$ ).

Шу билан бирга вақтда қайд қилиш керакки, бўлакчалараро буйрак артерияси доплерографияси натижалари бўйича СЮЕ ва хКФТ $\leq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида ва хКФТ $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> беморларда гуруҳи маълумотлари орасида қон оқимининг систолик, диастолик ва ўртача тезликлари бўйича статистик ишонарсиз фарқлар аниқланди ( $p>0,05$ ).

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида эндотелиал фаолияти бузулишларининг аҳамияти”** қисмида СЮЕ ФС I-III билан оғриган беморларда эндотелин 1, пг/мл қондаги концентрациясининг БД мавжудлигига кўра текширув натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, СЮЕ ва хКФТ $\leq 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида хКФТ $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> беморлардан статистик жиҳатдан 20,7%

ишонarli ортиши кузатилди ( $p < 0,01$ ). СЮЕ ва  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  бўлган беморлар гуруҳида №, нмоль/мл қондаги концентрациясининг 35,8% камайиши билан бирга кечди ( $p < 0,01$ ). Виллебранд омили кўрсаткичлари таҳлилида ( $vWF$ ) СЮЕ  $\text{хКФТ} > 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  беморлар гуруҳи маълумотларига солиштирганда СЮЕ ва  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  бўлган беморлар гуруҳида мос равишда 16,4% га ортиши қайд қилинди ( $p < 0,01$ ).

СЮЕ ФС I-III билан оғриган беморларда L-Селектин нинг қондаги концентрациясининг БД мавжудлигига кўра текширув натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, СЮЕ ва  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/дақ/ $1,73\text{м}^2$  бўлган беморлар гуруҳида  $\text{хКФТ} > 60$  мл/дақ/ $1,73\text{м}^2$  беморлардан статистик жиҳатдан 20,7% ишонarli ортиши кузатилди ( $p < 0,01$ ). СЮЕ ва  $\text{хКФТ} \leq 60$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  бўлган беморлар гуруҳида Тромбомодулин, пг/мл қондаги концентрациясининг 14,2% камайиши билан бирга кечди.



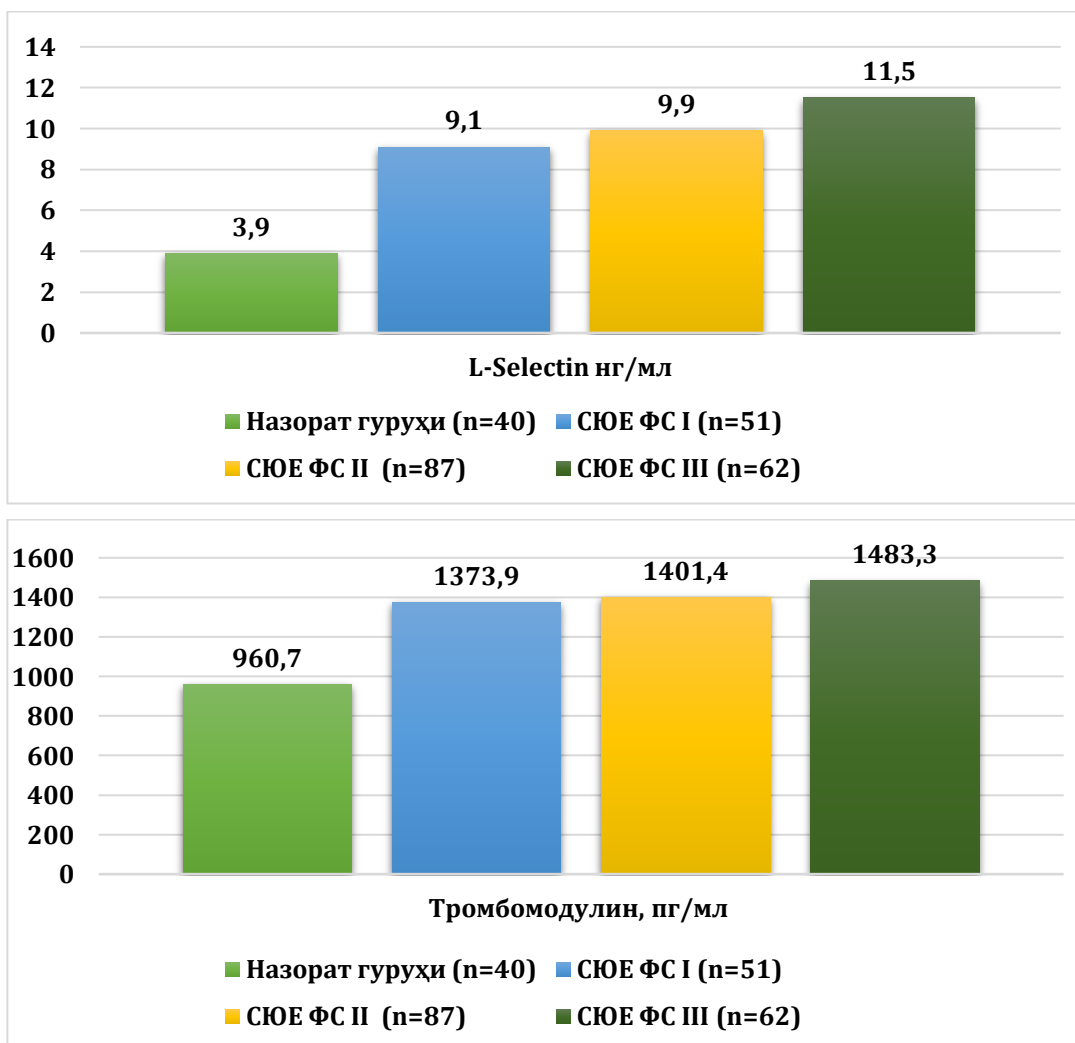
Изоҳ: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  ФС гуруҳлари кўрсаткичига нисбатан

## 2-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари

Шундай қилиб, сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий дисфункцияси гуморал тизими ва NO-синтаза тизими кўрсаткичларининг салбий ўзгаришлари, нафақат СЮЕ нинг оғирлик даражаси ва кечишига, балки буйрақлар дисфункцияси мавжудлигига кўра ҳам намоён бўлади. Олинган натижаларимизга кўра СЮЕда эндотелиал фаолиятнинг ёмонлашуви БД мавжуд беморларда яққоллоқ ифодаланиши аниқланди.

СЮЕ ФС I-III билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси гуморал тизими ва NO-синтаза тизими кўрсаткичларини баҳолашда буйрақлар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда таҳлили давомида L-селектин ва тромбомодулин миқдорининг БД намоён бўлишига кўра статистик жиҳатдан ишонarli 20,7% ( $p < 0,005$ ) ва 10,4% ( $p < 0,05$ ) ортиши кузатилди. Ҳозирги кунда эндотелиал фаолият маркерлари сифатида ва унинг бир ажралмас бўлаги сифатида ЮҚТТ касалликлари, шу жумладан СЮЕ авж олиб боришда

Селектин L, E ва Тромбомодулин ҳиссаси ўрганиб келинмоқда. Диссертация ишида СЮЕ фониди буйрақлар дисфункцияси ривожланишида эндотелиал фаолиятнинг бузилиши далили сифатида ҳам бу кўрсаткичларнинг статистик жиҳатдан ишонарли ўзгаришлари сифатида аниқланди.



Изоҳ: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  ФС I ва КФТ > 60 мл/мин гуруҳлари кўрсаткичига нисбатан

### 3-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги ФС I-III билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари

СЮЕ I-III ФС билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси гуморал ва NO-синтаза тизими (эндотелин1) кўрсаткичларини буйрақлар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда ЮҚТТнинг функционал кўрсаткичлари билан ўзаро таҳлилида касаллик кечишида хКФТ пасайиши ва буйрақдаги ўзгаришларнинг авж олиб боришида эндотелий ва Фон Виллебранд омили концентрацияси муҳимлигини кўрсатди ( $p < 0,01$ ) хКФТ  $\leq 60$  мл/дак/1,73м<sup>2</sup> бўлган беморлар гуруҳида ОФ ва диастолик фаолият кўрсаткичлари натижалари билан ишончли корреляцион боғлиги қайд эттилди ( $r = 0,53$  ва  $r = 0,51$ ) ( $p < 0,01$ ).

ЧҚ отиш фракцияси кўрсаткичларини ва уларнинг ОДЮС билан боғлиқлиги таҳлил қилинганда, иккала гуруҳдаги беморларда ОДЮС масофаси ва ОФ кўрсаткичи ўртасида юкори бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланди ( $r = 0,69$ ,  $r = 0,71$ )

Шундай қилиб, сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда касаллик зўрайиши хКФТ пасайиши билан асоцирланади. Буйраклар дисфункцияси СЮЕ клиник кечишининг ёмонлашиши ва зўрайиши билан боғлиқ. хКФТ  $\leq 60$  мл/дақиқа бўлган беморларда у юқори бўлганларга нисбатан ОДЮС, КХБШ, ХСИ ва МНУП концентрацияси ўзгаришлари ва хКФТ даражаси кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлик ва хКФТ  $< 60$  мл/дақиқа/ ва ОДЮС ( $r = 0,56$ ) ҳамда КХБШ ( $r = -0,51$ ) аниқланди.

Диссертациянинг тўртинчи бобига “Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида **НО-синтаза (Т-786С) полиморф геннинг хусусиятлари**” га бағишланган.

NOS3-синтаза генининг Т-786С полиморфизмининг СЮЕ ФС билан боғлиқлигини таҳлилида Назорат гуруҳи билан солиштирилганда, СЮЕ II ФС билан касалланган беморлар гуруҳида С аллелининг частотаси 1,5 баробар юқори эканлиги аниқланди. Бу статистик жиҳатдан ишончли деб баҳоланди ( $\chi^2 = 4.2$ ;  $P = 0.05$ ;  $OR = 1.5$ ;  $95\% CI: 1.02 - 2.34$ ). Шунингдек, Т аллели ҳимоя таъсирига эга эканлиги кузатилди ( $\chi^2 = 4.2$ ;  $P = 0.05$ ;  $OR = 0.6$ ;  $95\% CI: 0.43 - 0.98$ ).

#### 1-жадвал

#### НО-синтаза (Т-786С) полиморф генетик маркерининг таҳлили

Гуруҳ	Аллеллар	Натижа
Асосий гуруҳ Назорат гуруҳи	Т	$\chi^2=3.5$ ; $P=0.1$ ; $OR=0.7$ ;
	С	$\chi^2=3.5$ ; $P=0.1$ ; $OR=1.4$ ;
СЮЕ I ФС Назорат гуруҳи	Т	$P>0.05$ ;
	С	$P>0.05$ ; $OR=1.2$ ;
СЮЕ II ФС Назорат гуруҳи	Т	$\chi^2=4.2$ ; $P=0.05$ ; $OR=0.6$ ; $95\% CI: 0.43-0.98$ ;
	С	$\chi^2=4.2$ ; $P=0.05$ ; $OR=1.5$ ; $95\% CI: 1.02-2.34$ ;
СЮЕ III ФС Назорат гуруҳи	Т	$P>0.05$ ;
	С	$P>0.05$ ; $OR=1.4$ ;

НО-синтаза гени Т-786С полиморфизмининг Т/Т генотиби ОФ  $< 40\%$  бўлган беморларда СЮЕ ривожланишига қарши ҳимоячи омил сифатида хизмат қилиши мумкин деган хулосага келишга асос бўлади. Шу билан бирга, Т/С гетерозигот генотиби ОФ паст бўлган беморларда СЮЕ ривожланиш хавфи билан боғлиқ генетик омил сифатида кўриб чиқилиши мумкин. Бундан ташқари, С аллелининг юқори сони ва С/С генотипининг кам учраши, унинг ОФ паст бўлган беморлардаги ноқулай таъсирини эҳтимолий тасдиқловчи омиллардан бири бўлиши мумкин.

хКФТ  $> 60$  мл/дақ ва хКФТ  $< 60$  мл/дақ гуруҳлари ўртасида ҳам ёввойи Т/Т генотипини ташиш сонининг ошиши хКФТ  $< 60$  мл/дақ бўлган холларда оғир СЮЕ хавфини 1.5 баробар оширади. Бу эса Т/Т генотипининг буйрак дисфункциясига эҳтимолий таъсири борлигини кўрсатади. Шу билан бирга, мутант С/С генотиби СЮЕ билан оғирган беморларда хКФТ сезиларли пасайиши ва оғир буйрак бузилиши билан боғлиқлиги аниқланди. Ушбу

маълумотлар NO-синтаза гени T-786C полиморфизмининг C/C генотиби СЮЕ ривожланишидаги мустақил генетик маркер сифатида қаралиши мумкин.

**NOS3** генининг **Glu298Asp** полиморфизмининг **СЮЕ ФС билан боғлиқлигини таҳлили** қисмида СЮЕ II ФС ва унинг III ФС гуруҳлари ўртасида Glu ва Asp аллеллари (Glu -  $\chi^2=1.1$ ; P=0.3; OR=0.7; 95%CI: 0.42-1.31; Asp -  $\chi^2=1.1$ ; P=0.3; OR=1.4; 95%CI: 0.76-2.4) ва Glu/Glu ( $\chi^2=1.8$ ; P=0.2; OR=0.6; 95%CI: 0.32-1.24) ҳамда Glu/Asp ( $\chi^2=0.2$ ; P=1.5; OR=1.7; 95%CI: 0.84-3.58) статистик жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмади. Asp/Asp мутант генотиби III ФС биров юқори учраган бўлса-да, бу фарқ статистик жиҳатдан ишончли эмас ( $\chi^2 = 0.1$ ; P = 0.9; OR = 0.9; 95% CI: 0.23 - 3.43) бўлмади. **NOS3** генининг **Glu298Asp** полиморфизмининг **СЮЕ ОФ билан боғлиқлигини таҳлили**да СЮЕ беморларида NOS3 (Glu298Asp) полиморфизмининг генотип тақсимоти ОФ даражасига қараб баҳоланди. NOS3 (Glu298Asp) полиморфизми ОФ даражасига қараб СЮЕ билан оғриган беморлар гуруҳларида хусусиятларини ўрганиш натижалари ОФ гуруҳлари ўртасида Glu ва Asp аллеллари ёки Glu/Glu, Glu/Asp ва Asp/Asp генотипларининг сонлари ўртасида статистик аҳамиятли фарқ топилмади (p > 0.05). **NOS3** генининг **Glu298Asp** полиморфизмининг **СЮЕ хКФТ билан боғлиқлигини таҳлили** СЮЕ беморларида хКФТ даражасига кўра NOS3 генотиплари тақсимоти ҳам таҳлил қилинди. КФТ >60 мл/дақ бўлган гуруҳда Glu аллели – 78,6–79,0%, Asp аллели – 21,0–23,4%; Glu/Glu – 62,7–64,5%, Glu/Asp – 29,0–31,8%, Asp/Asp – 5,5–6,5%. КФТ <60 мл/дақ бўлган гуруҳда ҳам Glu аллели – 79,0–79,4%, Asp – 20,6–21,0%; Glu/Glu – 64,5–66,7%, Glu/Asp – 25,6–29,0%, Asp/Asp – 6,5–7,8%. хКФТ даражасига қараб СЮЕ беморлар орасида мустақил маркер сифатида NOS3 ген Glu298Asp полиморфизмининг ҳиссасини баҳолаш натижасида таъкидлаш мумкинки, беморларда хКФТ <60 мл/дақиқа ва уни даражалари касалликни ривожланиш таъсирига мойилликни башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида прогностик самарадорлик йўқ.

2-жадвал

**NOS3 генининг Glu298Asp полиморфизмининг таҳлили**

Гуруҳлар	Генотиплар	Натижалар
СЮЕ КФТ>60 мл/дақ бўлган гуруҳи Назорат гуруҳи	Glu/Glu	P>0.05;
	Glu/Asp	P>0.05; OR=1.2;
	Asp/Asp	P>0.05;
СЮЕ КФТ<60 мл/дақ бўлган гуруҳи Назорат гуруҳи	Glu/Glu	P>0.05; OR=1.5;
	Glu/Asp	
	Asp/Asp	
КФТ>60 мл/дақ КФТ<60 мл/дақ	Glu/Glu	P>0.05; OR=1.2
	Glu/Asp	
	Asp/Asp	

Диссертациянинг бешинчи бобида “Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага

келиши ва ривожланишида END1 (END1 - Lys198 Asn) полиморф генининг хусусиятлари” га бағишланган.

**END1 генининг - Lys198 Asn полиморфизмининг СЮЕ ФС билан боғлиқлигини таҳлили.** Тадқиқотда END1 генидаги Lys198Asn полиморфизмининг турли даражада ҳисобланган коптокча фильтрация тезлиги (хКФТ)га эга бўлган СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳларида тарқалиши таҳлил қилинди. Ушбу генетик маркернинг СЮЕ ривожланиши ва унинг оғирлик даражалари ФС билан боғлиқлиги ўрганилди. Тадқиқот натижаларига кўра, Asn аллел ташувчиларида СЮЕ ривожланиш хавфи 1,9 марта, Asn/Asn мутант генотида эса бу хавф 3,2 марта ошиши аниқланди. Функционал синфларга кўра таҳлил қилинганда, СЮЕ ФС II бўлган беморларда Asn/Asn генотида ушбу синфга ўтиш хавфини 3,3 марта оширади. СЮЕ ФС III гуруҳида эса Asn/Asn генотида ФС III хавфини 3,7 марта, Asn аллели эса 2,2 марта ошириши қайд этилди.

3-жадвал

**END1 генининг - Lys198 Asn полиморфизмининг таҳлили**

	Аллелар	Натижалар
Асосий гуруҳ Назорат гуруҳи	Lys	$\chi^2=9.8; P=0.01; OR=0.5; 95\%CI: 0.34-0.78;$
	Asn	$\chi^2=9.8; P=0.01; OR=1.9; 95\%CI: 1.28-2.91;$
СЮЕ ФС I гуруҳ Назорат гуруҳи	Lys	$\chi^2=3.2; P=0.1; OR=0.6; 95\%CI: 0.33-1.05;$
	Asn	$\chi^2=3.2; P=0.1; OR=1.7; 95\%CI: 0.95-2.99;$
СЮЕ ФС II гуруҳ Назорат гуруҳи	Lys	$\chi^2=6.2; P=0.03; OR=0.5; 95\%CI: 0.33-0.88;$
	Asn	$\chi^2=6.2; P=0.03; OR=1.9; 95\%CI: 1.14-3.02;$
СЮЕ ФС III гуруҳ Назорат гуруҳи	Lys	$\chi^2=9.5; P=0.01; OR=0.4; 95\%CI: 0.27-0.75;$
	Asn	$\chi^2=9.5; P=0.01; OR=2.2; 95\%CI: 1.34-3.76;$

**END1 генининг - Lys198 Asn полиморфизмининг СЮЕ ОФ билан боғлиқлигини таҳлили** чап қоринчанинг қон отиш фракцияси ҳолатига боғлиқ равишда, СЮЕ билан касалланган беморларда END1 (Lys198 Asn) генетик маркерининг роли ҳам муҳим аҳамият касб этади. END1 (Lys198 Asn) ОФ 40–49% бўлган беморлар орасида Asn/Asn мутант генотида частотаси юқорирақ бўлган ( $\chi^2 = 2.0; p = 0.2; OR = 2.9$ ), бироқ бу фарқ статистик жиҳатдан ишончли эмас. ОФ <40% бўлган беморлар гуруҳида Asn аллели частотаси сезиларли даражада юқори бўлиб, бу статистик жиҳатдан аҳамиятли деб топилган. Умумий таҳлилларга кўра, Asn аллели ва Asn/Asn генотида СЮЕнинг оғир формаларида (ОФ паст ҳолатида) кўпроқ учраган.

**END1 генининг - Lys198 Asn полиморфизмининг СЮЕ хКФТ билан боғлиқлигини таҳлили** END1 (Lys198 Asn) генетик маркерининг тақсимотини хКФТ даражасига қараб СЮЕ билан касалланган беморлар ва соғлом шахслар ўртасида солиштириб баҳолаганимизда, хКФТ >60 мл/дақ

бўлган СЮЕ беморлар орасида Asn/Asn генотиби соғлом назорат гуруҳига нисбатан 2,9 марта кўпроқ учраган, бироқ бу фарқ статистик жиҳатдан ишончли эмас.  $\chi^2$ КФТ <60 мл/дақ бўлган беморлар орасида эса, Asn аллели частотаси 2,2 марта юқори, Asn/Asn генотиби эса 3,6 марта кўпроқ учраган ва бу фарқлар статистик жиҳатдан ишончли деб топилган. Шунингдек, асосий химояловчи Lys аллели частотаси СЮЕ беморларида назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайган.

**VWF генининг rs1063857 полиморфизмининг СЮЕ ФС билан боғлиқлигини таҳлили**, СЮЕ ва назорат гуруҳларида асосий аллель ва генотип частотаси пасайган, мутацияланган аллель частотаси эса барча СЮЕ гуруҳларида ошган. Энг катта частота СЮЕ ФС III билан касалланган беморларда кузатилган. Гомозигот мутант генотип (мутант аллел икки нусхада) барча бемор гуруҳларида анча юқори бўлиб, СЮЕ ФС III гуруҳида энг катта даражада қайд этилган. ФС I ва ФС II гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади. ФС II ва ФС III гуруҳлари ўртасида эса ишончли фарқ кузатилди, бу VWF полиморфизмининг оғир СЮЕ ҳолатлари билан боғлиқ эканини кўрсатади.

**VWF генининг rs1063857 полиморфизмининг СЮЕ ОФ билан боғлиқлигини таҳлили** СЮЕ билан касалланган беморларда чап қоринча чиқариш фракцияси (ОФ) камайишига қараб VWF (rs1063857) генетик маркерининг тарқалиши таҳлил қилинди. Натижаларга кўра, қон отиш фракцияси <40% бўлган беморлар гуруҳида, мутант Т аллель частотаси 42,9% ни ташкил этди — бу барча бошқа гуруҳларга қараганда юқори. Гетерозигот (СТ) генотиби частотаси 18,2%; Гомозигот мутант (ТТ) генотиби частотаси: 18,2%. Солиштириш учун бошқа беморлар гуруҳларида, СТ — 23,1%, ТТ — 13,8%. Асосий С аллель частотаси ОФ <40% — 72,7%, бошқа беморлар гуруҳларида — 74,7%. СС генотиби частотаси ОФ <40% — 63,6%, бошқаларда — 63,1% етди.

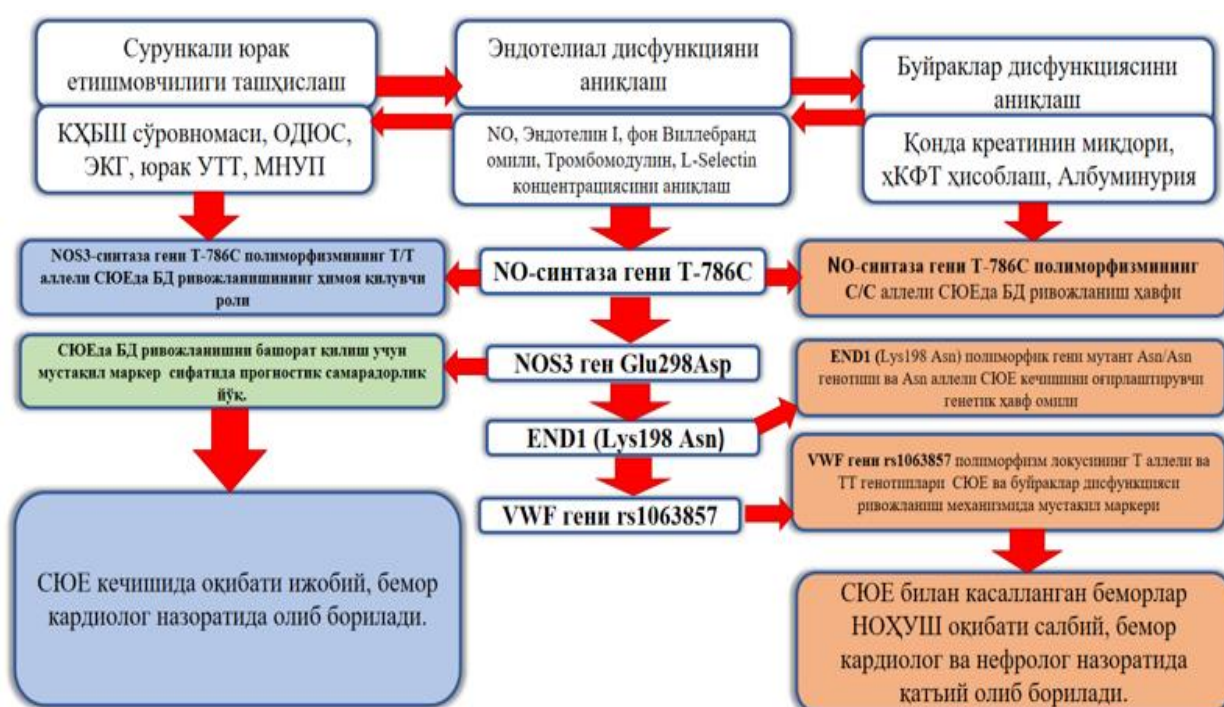
#### 4-жадвал

#### VWF генининг rs1063857 полиморфизмининг таҳлили

Гуруҳлар	Генотиплар	
СЮЕ ОФ>50% бўлган гуруҳ Назорат гуруҳи	C/C	P>0.05;
	C/T	P>0.05;
	T/T	$\chi^2=4.6$ ; P=0.05; OR=2.6; 95% CI: 1.09-6.09;
СЮЕ ОФ=40-49% бўлган гуруҳ Назорат гуруҳи	C/C	P>0.05;
	C/T	P>0.05;
	T/T	$\chi^2=5.1$ ; P=0.03; OR=3.6; 95% CI: 1.18-10.9;
СЮЕ ОФ<40% бўлган гуруҳ Назорат гуруҳи	C/C	$\chi^2=4.0$ ; P=0.05; OR=0.2; 95% CI: 0.04-0.97;
	C/T	P>0.05; OR=3.4;
	T/T	P>0.05; OR=2.7;
СЮЕ ОФ<40% бўлган гуруҳи СЮЕ ОФ>50% бўлган гуруҳи	C/C	$\chi^2=2.9$ ; P=0.1; OR=0.2;
	C/T	$\chi^2=4.7$ ; P=0.05; OR=6.0; 95% CI: 1.18-30.45;
	T/T	P>0.05;

**VWF генининг rs1063857 полиморфизмининг СЮЕ ҳКФТ билан боғлиқлигини таҳлили.** VWF (rs1063857) полиморфизми ва буйрак дисфункцияси билан боғлиқлик СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак функцияси пасайишига боғлиқ ҳолда VWF (rs1063857) генетик маркерининг аҳамияти баҳоланди. ҳКФТ >60 мл/дақ бўлган СЮЕ беморлари ва соғлом шахслар таққосланганда мутант ТТ генотиби частотаси 2,5 баробар юқори экани аниқланди. Бироқ, асосий С аллели, СС генотиби, минор Т аллели, гетерозигот СТ генотиби— бу вариантлар бўйича гуруҳлар ўртасида ишончли статистик фарқ кузатилмади.

Сурункали юрак етишмовчилигида билан касалланган беморларда буйрак дисфункцияни ташхислаш ва патогенетик йўналтирилган даволаш чоралар алгоритми ишлаб чиқиш:



## ХУЛОСАЛАР

**«Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда буйрақлар функцияси бузилишида эндотелий дисфункциясининг клиник-гуморал ва генетик аспектлари»** мавзусида олиб борилган диссертация иши натижаларидан қуйидаги хулосалар олинди:

1. СЮЕ I-IIIФС мавжуд беморларда буйрак дисфункцияси юзага келиши ва ривожланишида NO-синтаза, эндотелин, ҳамда фон Виллебранд омили хусусиятларини ўзгариши билан кечди. Уларда буйрақлар дисфункцияси ривожланишининг ҳавф омилларини стратификацияси қон плазмасидаги NO-синтаза, эндотелин, L – селектин ва тромбомодулин, ҳамда фон Виллебранд омили даражасига қараб амалга оширилиши мумкин ( $p < 0,001$ ). СЮЕ I-III ФС мавжуд беморларда эндотелиал фаолияти маркерларининг ўсиш динамикаси ва дисфункцияси даражасининг яққоллиги буйракдаги

ўзгаришларни авж олиб бориш даражасини белгилайди ( $\chi^2 < 60$  мл/дақ: 20,8%,  $p < 0,001$ ).

2. СЮЕ аниқланган беморларда касалликни клиник кечиши (ОДЮС, КХБШ, ХСи, МНУП) ҳамда функционал кўрсаткичлари (ОФ%, ЧҚММИ, IVRT, DT, E/A) кўрсаткичлари миқдорининг ишончли ўзгариши қон плазмасидаги NO-синтаза, эндотелин, L – селектин ва тромбомодулин, ҳамда фон Виллебранд омили концентрацияси ўзгариши билан асоцирланади.  $\chi^2 < 60$  мл/дақ бўлган беморлар гуруҳида аниқланган корреляцион боғлиқлик СЮЕ негизида буйраклар дисфункцияси келиб чиқишида эндотелиал фаолият бузилишидаги яққоллик ва тромбоцитлар фаолияти ошишини кўрсатади ҳамда БД эрта ташхислаш учун асосий диагностик маркерлардан бири сифатида фойдаланиш мумкин.

3. СЮЕ ва  $\chi^2 < 60$  паст бўлган беморларда NOS3-синтаза гени T-786C полиморфизмининг мутант C/C генотипининг ва C аллели юқори учраш сони аниқланди ва у буйрак етишмовчилигининг оғир шакллари билан боғлиқлиги ҳамда унинг дисфункциясида катта аҳамиятга эгаллиги исботланди. Бу буйрак функциясининг пасайишига генетик таъсир мавжудлигини кўрсатади. Назорат гуруҳида T/T генотипининг юқори сонда учраши унинг ҳимоя қилувчи ролини тасдиқлайди ва T аллелининг СЮЕ ривожланишига қарши протектив таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади.

4.  $\chi^2 < 60$  даражасига қараб СЮЕ беморлар орасида мустақил маркер сифатида NOS3 ген Glu298Asp полиморфизми  $\chi^2 < 60$  мл/дақиқа ва унинг  $> 60$  мл/дақиқа даражалари касалликни ривожланиш таъсирига мойилликни башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида прогностик самарадорлик йўқ. СЮЕ билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳ  $\chi^2 < 60$  мл/дақ кичик бўлгандаги маълумотлардан фарқли ўлароқ, Glu аллели (79.0% ва 79.4) ва Asp аллели (21.0 % ва 20.6%), Glu/Glu генотиплари (64.5% ва 66.7%) ва Asp/Asp (6.5% ва 7.8%) улушининг ошиши, Glu/Asp генотипи (29.0% ва 25.6%) сонининг пасайишида тарқалиш улушини ҳисобланганда, сезиларли фарқлар аниқламади ( $P > 0.4$ ) Бу СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини башоратлашда мустақил маркер сифатида прогностик самарадорлиги йўқлигини кўрсатади.

5. END1 (Lys198 Asn) полиморф гени мутант Asn/Asn генотипи ва Asn аллели СЮЕ билан касалланган беморларда унинг кечишини оғирлаштирувчи генетик хавф омили сифатида қаралиши мумкин. Мутант Asn/Asn генотипи ва Asn аллели ташувчилиги III ФС аниқланган беморларда касаллик кечишини оғирлаштирувчи омил сифатида намоён бўлиб, беморларда ОФ  $< 4\%$  ва  $\chi^2 < 60$  мл/дақ билан боғлиқ гемодинамик ўзгаришларни кучайтириши мумкин. Бу эса юрак етишмовчилигининг кечишини янада оғирлашишига олиб келади.

6. VWF гени rs1063857 полиморфизм локусининг нохуш Asp аллели ва генотипик вариантлари СЮЕ ва буйраклар дисфункцияси ривожланиш механизмида мустақил хиссаси сезиларли даражада ва ўрганилаётган гуруҳларда ишончли прогностик маркер бўлиб хизмат қилади (мустақил генетик предиктори). У юрак етишмовчилигининг кучайишига таъсир

кўрсатиб, қон отиш фракциясининг 40% дан пастга тушиши ва коптокча фильтрация тезлигининг 60 мл/дақадан камайиши (беморлар орасида мутант генотиби ТТ нинг учрашиш тезлиги статистик жиҳатдан ишончли равишда 2.5 баробар ошган). Унинг ошиши касаллик кечишини оғирлаштирувчи омил сифатида намоён бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

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

**ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА**

**КЛИНИКО-ГУМОРАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ  
ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2024.1.DSc/Tib838.**

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации.

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

<b>Научный консультант:</b>	<b>Аляви Бахром Анисхонович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Собиров Максуд Атабаевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Муллабаева Гузал Учкуновна</b> доктор медицинских наук <b>Тулабаева Гавхар Миракбаровна</b> доктор биологических наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Самаркандский государственный медицинский университет</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2.Тел./Факс: (+99878) 150-78-25); e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto: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 « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Л.Т. Даминова**

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) по-прежнему остаются наиболее распространённой причиной инвалидности и смертности во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ССЗ умирают около 17,9 миллионов человек, что составляет примерно 30% всех случаев смерти в мире. Наличие почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) рассматривается как неблагоприятный клинический прогностический фактор. Распространённость почечной дисфункции среди пациентов с ХСН, по различным источникам, составляет от 25% до 60%. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в популяции больных ССЗ рассматривается как негативный прогностический критерий: при уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск летального исхода увеличивается в 2,1 раза. При наличии хронической почечной недостаточности и снижении систолической функции левого желудочка риск смерти возрастает в 3,8 раза. Сочетание ХСН и хронической болезни почек (ХБП) обозначается термином «хронический кардиоренальный синдром 2-го типа».

В мире уделяется особое внимание научным исследованиям, направленным на изучение психологических изменений, клинико-функциональных характеристик сердца и особенностей течения различных форм хронической сердечной недостаточности (ХСН). Особенно важной задачей считается раннее выявление риска развития ХСН на основе молекулярно-генетических и функциональных маркеров, а также внедрение методов генетического прогнозирования. Одновременно активно ведутся научные изыскания по точной и объективной оценке клинико-генетических процессов у пациентов с ХСН, совершенствованию прогностических моделей с учётом индивидуальных особенностей течения заболевания. Среди генов, активно обсуждаемых в контексте развития эндотелиальной дисфункции, одно из ведущих мест занимает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ген eNOS отвечает за синтез оксида азота (NO) и является ключевым ферментом в регуляции сосудистого тонуса, функционировании гладкомышечных клеток сосудистой стенки и процессах тромбообразования.

В нашей Республике в области раннего выявления и диагностики эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности осуществляется ряд задач, решение которых позволит совершенствовать сферу здравоохранения в соответствии с международными требованиями, в том числе посредством внедрения высокотехнологичных специализированных методов диагностики, что создаст возможность предотвращения прогрессирования данных заболеваний. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, определены задачи по выводу медицинской помощи на новый этап, в том числе «...повышение качества оказания квалифицированной медицинской помощи населению, начиная с

первичного уровня медицинского обслуживания...». Исходя из этого, необходимо проведение исследований по совершенствованию комплекса мероприятий по диагностике и прогнозированию эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности на основе выявления вклада генетических изменений.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит реализации задач поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию система здравоохранения Республики Узбекистан», в постановлении Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года №ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также Указ Президента от 28 января 2022 года №УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» и других нормативных актах, связанные с данной деятельностью.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сопутствующее ей нарушение функции почек, то есть кардиоренальный синдром, в последние годы активно изучаются ведущими международными научными центрами и медицинскими университетами. Одним из ключевых направлений в этой области является углублённый анализ клинических, гуморальных и генетических основ эндотелиальной дисфункции. Научные исследования в этом направлении проводятся в таких ведущих учреждениях, как Гарвардская медицинская школа (США), Имперский колледж Лондона (Великобритания), Каролинский институт (Швеция), а также университетская клиника Майнца (Германия). Среди ведущих научных центров, уделяющих особое внимание изучению патогенеза эндотелиальной дисфункции, полиморфизмов генов фермента NO-синтазы и их значения в кардиоренальном синдроме, можно отметить Seoul National University (Корея), Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Российская Федерация), Казанский государственный медицинский университет (Российская Федерация), Харьковский национальный медицинский университет (Украина), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

В настоящее время снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение экскреции альбумина с мочой рассматриваются как маркеры неблагоприятного прогноза «почечного» компонента в рамках кардиоренального континуума. В последние годы применяется новый подход, основанный на формуле СКD-EPI (модифицированная формула MDRD), которая учитывает гендерные различия и позволяет получать более высокие

значения СКФ при низких концентрациях креатинина в сыворотке крови. Данная формула предпочтительна для оценки СКФ у лиц с относительно сохранённой функцией почек и на ранних стадиях (2–3а) хронической болезни почек, наиболее часто встречающихся при хронической сердечной недостаточности.

В Республике Узбекистан также были выполнены научные исследования, направленные на оценку эндотелиальной функции и состояния почек при ХСН, а также на выявление роли генетического полиморфизма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, были разработаны методы ранней диагностики эндотелиальной дисфункции при ХСН и соответствующие лечебные подходы (Курбанов Р.Д., 2019); дана оценка особенностям изменений генов-кандидатов при развитии эндотелиальной и почечной дисфункции (Гадаев А.А., 2019; Абдуллаева Ч.А., 2017; Камилова У.К., 2019; Курбанов А.К., 2020). В Узбекистане отсутствуют исследования, направленные на научное обоснование диагностики и особенностей полиморфизма гена NO-синтазы в развитии почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Таким образом, разработка новых принципов оценки нейрогуморальных факторов и совершенствование методов генетического тестирования для прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности представляются актуальными и практически значимыми направлениями.

**Степень изученности проблемы.** Многочисленные исследования, проведённые в ряде стран мира, показали, что одним из основных показателей, отражающих дисфункцию левого желудочка при хронической сердечной недостаточности (ХСН), является фракция выброса левого желудочка. Вместе с тем поиск новых маркеров, позволяющих прогнозировать неблагоприятные исходы почечной дисфункции (ПД), имеет особое значение в процессе прогнозирования течения заболевания. Нарушения эндотелиальной функции приводят к снижению вазомоторного тонуса сосудистой стенки, развитию локальных и системных спастических реакций, тромбообразованию, а также ремоделированию сосудистой стенки. Всё это ещё более усиливает необходимость поиска новых маркеров для ранней оценки последствий заболевания (Cug A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S., 2020). Известно, что эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) постоянно экспрессируется в эндотелиальных клетках и играет ключевую роль в обеспечении нормальной вазодилатации и антиагрегантного состояния. По мнению Balistreri C.R. (2022), эндотелиальную дисфункцию целесообразно оценивать не только с помощью лабораторных показателей, но и комплексно — с использованием современных неинвазивных методов и генетических исследований.

Кроме того, последние исследования показали, что эндотелий представляет собой не просто пассивный барьер между тканями и кровью, а важный биологически активный орган. Его дисфункция играет ключевую роль не только в формировании атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как основных компонентов сердечно-

сосудистого континуума, но и в патогенезе целого ряда патологических состояний — воспалительных реакций, аутоиммунных процессов, сахарного диабета, тромбоза, сепсиса (Кондакова Е.В. и соавт., 2023). На основании вышеизложенного можно считать перспективным использование генетических исследований для ранней диагностики дисфункции почечных канальцев.

В большинстве исследований особое внимание уделяется гену eNOS как одному из ключевых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции. Данный ген кодирует фермент, обеспечивающий синтез оксида азота, и участвует в регуляции сосудистого тонуса, функционировании гладкомышечных клеток сосудистой стенки и агрегации тромбоцитов — то есть в основных молекулярных механизмах, определяющих состояние сердечно-сосудистой системы (Алиева Т.А., Камилова У.К., 2015). Кроме того, в развитии эндотелиальной дисфункции значительную роль играет эндотелин-1, обладающий выраженным вазоконстрикторным эффектом и усугубляющий ишемические состояния. Полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1 требует анализа в связи с его ролью в сердечно-сосудистой патологии и поражении почек.

В настоящее время идентификация генетических факторов риска и оценка их вклада в развитие сердечно-сосудистой патологии является одним из основных направлений молекулярной кардиологии. Генетические факторы риска представляют собой полиморфные аллели генов и их продукты (белки), участвующие в патогенезе определённых заболеваний. Основным критерием при их поиске считается достоверно более высокая частота выявления данных аллелей среди пациентов по сравнению с общей популяцией. Их изучение имеет большое значение, поскольку генетические факторы риска немодифицируемы, повышают точность клинико-патогенетической и диагностической оценки и могут эффективно использоваться на этапах стратификации групп риска. В нашей Республике разработка и внедрение инновационных методов оценки эндотелиальной функции и состояния почек при ХСН является одной из приоритетных задач системы здравоохранения. Это позволит своевременно диагностировать осложнения заболевания, продлить период компенсации, предупредить раннюю инвалидизацию и снизить показатели смертности.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.** Диссертационное исследование выполнено в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации в рамках научного проекта № ПЗ-20170928334 на тему: «Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с учётом клинико-генетических особенностей почечной дисфункции» (2023–2025 гг.).

**Целью исследования** определение клинико-генетических предикторов для ранней диагностики развития почечной дисфункции при хронической

сердечной недостаточности, а также совершенствование методов прогнозирования и лечения.

**Задачи исследования:**

изучить взаимосвязь между функциональным состоянием почек и показателями эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

провести анализ показателей гуморальной регуляции и системы NO-синтазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учётом наличия почечной дисфункции;

определить особенности полиморфизмов гена NO-синтазы (Glu298Asp и T-786C) в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

оценить роль полиморфизмов гена эндотелина-1 (Lys198Asn) и гена фактора фон Виллебранда (rs1063857) в возникновении и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

разработать алгоритмы диагностики почечной дисфункции и патогенетически ориентированные лечебные подходы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

совершенствовать методы раннего прогнозирования течения заболевания и развития почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности.

**Объектом исследования** явились включение 200 пациентов узбекской национальности в возрасте от 35 до 65 лет с функциональной сердечной недостаточностью I-III функционального класса, находящиеся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

**Предметом исследования** Для оценки сердечно-сосудистых и почечных функций у всех пациентов использовались клинические, функциональные, биохимические, иммуноферментные и молекулярно-генетические методы исследования. С помощью иммуноферментного анализа изучались показатели эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и тромбомодулина. Биохимическими методами исследовались соответствующие метаболические параметры. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы (Glu298Asp и –T-786C), гена эндотелина-1 (Lys198Asn) и полиморфизма фактора фон Виллебранда (VWF, rs1063857) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (руководитель – профессор Каримов Х.Я.).

**Методы исследования** в диссертационной работе использованы клинические, лабораторно-функциональные, молекулярно-генетические и статистические методы анализа.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлена роль изменений свойств генов NO-синтазы, эндотелина и фактора фон Виллебранда в возникновении и развитии дисфункции почек, обосновано их значение в ранней диагностике и прогнозировании нарушения функции;

установлено, что при ХСН частота встречаемости мутантного С/С генотипа и аллеля С полиморфизма Т-786С гена NOS3-синтазы повышена; данный генотип ассоциирован с тяжёлыми формами почечной недостаточности и имеет важное значение в развитии дисфункции почек;

определено, что особенности полиморфизма Glu298Asp гена NOS3 и уровень СКФ < 60 мл/мин у пациентов с ХСН не имеют прогностической значимости в отношении возникновения и прогрессирования дисфункции почек;

обосновано, что у пациентов с ХСН полиморфизм Lys198Asn гена END1, а именно мутантный генотип Asn/Asn и аллель Asn, является генетическим фактором риска, утяжеляющим течение заболевания;

доказано, что у пациентов с ХСН полиморфизм rs1063857 гена VWF, а именно мутантный генотип ТТ, оказывает влияние на обострение ХСН, повышает риск прогрессирования хронической болезни почек и является фактором, утяжеляющим её течение.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

На основании проведённого исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью были выявлены ранние предикторы почечной дисфункции на основе гуморальных и молекулярно-генетических показателей состояния эндотелия. Разработаны предложения по раннему прогнозированию течения заболевания и повышению эффективности терапии с учётом клинико-генетических параметров.

По результатам исследования предложены ранние прогностические критерии для оценки риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Разработан алгоритм предупреждения обострений и осложнений у пациентов на основе клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей.

Сформулированы предложения по повышению эффективности раннего прогнозирования клинического течения хронической сердечной недостаточности с учётом индивидуальных клинико-генетических характеристик пациентов.

**Достоверность результатов исследования.** Применённые подходы и методы, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая правильность проведённых исследований, достаточность выборки обследованных пациентов, статистическая обработка данных с использованием соответствующих методов, а также сопоставление результатов исследования с международным и национальным научным опытом, подтверждают научную обоснованность полученных выводов. Результаты исследования дополнительно подкреплены признанием со стороны авторитетных профильных организаций.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в возможности раннего выявления хронической сердечной недостаточности в условиях нашей страны, а также в оценке взаимосвязи между молекулярно-генетическими изменениями и клинико-функциональными показателями заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к ранней диагностике и прогнозированию прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных, с учётом молекулярно-генетических и клинических критериев.

**Внедрение результатов исследования.** Анализ гуморальных и молекулярно-генетических показателей состояния эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и почечной дисфункцией, а также оценка возможностей раннего прогнозирования течения заболевания на основе этих показателей позволили повысить эффективность патогенетической терапии и предупредить развитие осложнений. На основании полученных результатов:

*Первое научное новшество:* обоснована роль генов NO-синтазы, эндотелина и фактора фон Виллебранда в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с ХСН, а также их значение в раннем выявлении и прогнозировании нарушений эндотелиальной функции. Данное научное положение внедрено в практику согласно приказам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации от 29.12.2023 г. № 59 и от 06.01.2025 г. № 03, Ташкентской областной соматической клинической больницы от 05.03.2024 г. № 01-40 и от 29.01.2025 г. № 01-37, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра от 22.08.2024 г. № 45 и от 27.01.2025 г. № 22 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 07.05.2025 г. № 17/38). Социальная эффективность: разработана и внедрена система стратификации факторов риска раннего выявления почечной дисфункции у пациентов с ХСН I–III функционального класса на основе уровня плазменных маркеров — NO-синтазы, эндотелина, L-селектина, тромбомодулина и фактора фон Виллебранда. Динамика роста маркеров эндотелиальной активности и выраженность дисфункции у пациентов с ХСН ФК I–III позволили своевременно диагностировать прогрессирование почечной дисфункции и прогнозировать её последствия. Экономическая эффективность: прогнозирование течения ХСН на основе гуморальной и генетической диагностики позволило снизить количество госпитализаций, сохранить социальную активность пациентов и уменьшить затраты на стационарное лечение. Разработанные рекомендации, внедрённые в клиническую практику, обеспечили возможность выявления и мониторинга развития почечной дисфункции на ранних стадиях ХСН, проведения целенаправленных лечебных мероприятий, что привело к достижению экономической эффективности. Заключение: анализ гуморальных и генетических показателей при ХСН позволяет прогнозировать течение

заболевания, предупреждать неблагоприятные исходы, снижать число госпитализаций в терапевтические отделения и обеспечивать сохранение социальной активности пациентов.

*Второе научное новшество:* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлена повышенная частота мутантного генотипа С/С и аллеля С полиморфизма Т-786С гена NOS3-синтазы, что связано с развитием и прогрессированием почечной дисфункции, а также с тяжёлыми формами почечной недостаточности. Значимость данного полиморфизма для патогенеза почечной дисфункции была обоснована и внедрена в практику согласно приказам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации от 29.12.2023 г. № 59 и от 06.01.2025 г. № 03, Ташкентской областной соматической клинической больницы от 05.03.2024 г. № 01-40 и от 29.01.2025 г. № 01-37, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра от 22.08.2024 г. № 45 и от 27.01.2025 г. № 22 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 07.05.2025 г. № 17/38). Социальная эффективность: у пациентов с ХСН и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) установлено более высокое распространение мутантного генотипа С/С и аллеля С полиморфизма Т-786С гена NOS3. Данный генотип ассоциирован с тяжёлыми формами почечной недостаточности и свидетельствует о наличии генетического влияния на снижение функции почек. В контрольной группе более высокая частота генотипа Т/Т подтверждает его защитную роль и протективное действие аллеля Т против прогрессирования ХСН. Экономическая эффективность: прогнозирование течения ХСН на основе гуморальной и генетической диагностики позволило снизить количество госпитализаций, уменьшить затраты на лечение и сохранить социальную активность пациентов. Заключение: полиморфизм NOS3 Т-786С, особенно генотип С/С и аллель С, доказанно ассоциирован с тяжёлыми формами почечной недостаточности у пациентов с ХСН. На основании этих данных появилась возможность более точной оценки риска прогрессирования заболевания.

*Третье научное новшество:* установлено, что особенности полиморфизма Glu298Asp гена NOS3 и показатели СКФ < 60 мл/мин не имеют прогностического значения в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Данный вывод был внедрён в практику согласно приказам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации от 29.12.2023 г. № 59 и от 06.01.2025 г. № 03, Ташкентской областной соматической клинической больницы от 05.03.2024 г. № 01-40 и от 29.01.2025 г. № 01-37, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра от 22.08.2024 г. № 45 и от 27.01.2025 г. № 22 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 07.05.2025 г. № 17/38). Социальная эффективность: полиморфизм Glu298Asp гена NOS3 не показал себя в качестве независимого прогностического маркера почечной дисфункции у пациентов с ХСН при СКФ

< 60 мл/мин и СКФ > 60 мл/мин. Полученные результаты позволили сократить число необоснованных генетических тестов и уменьшить нагрузку на пациентов за счёт исключения лишних обследований. Экономическая эффективность: исключение теста на полиморфизм NOS3 Glu298Asp как неэффективного прогностического маркера из клинической практики позволило существенно снизить расходы на проведение генетических анализов. Сокращение количества дорогостоящих тестов способствует экономии бюджетных средств системы здравоохранения. Заключение: низкая информативность полиморфизма NOS3 Glu298Asp в прогнозировании почечной дисфункции у пациентов с ХСН и СКФ < 60 мл/мин подтверждает необходимость выбора только высокочувствительных биомаркеров для повышения эффективности прогностических моделей. Это обеспечивает более рациональное распределение ресурсов как в социальном, так и в экономическом аспекте.

*Четвёртое научное новшество:* доказано, что у пациентов с ХСН развитие и прогрессирование почечной дисфункции ассоциировано с наличием мутантного генотипа Asn/Asn и аллеля Asn полиморфизма Lys198Asn гена END1, которые являются достоверным генетическим фактором риска. Данное научное положение внедрено в практику согласно приказам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации от 29.12.2023 г. № 59 и от 06.01.2025 г. № 03, Ташкентской областной соматической клинической больницы от 05.03.2024 г. № 01-40 и от 29.01.2025 г. № 01-37, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра от 22.08.2024 г. № 45 и от 27.01.2025 г. № 22 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 07.05.2025 г. № 17/38). Социальная эффективность: полиморфизм END1 (Lys198Asn) с генотипом Asn/Asn и аллелем Asn определён как генетический фактор риска, утяжеляющий течение заболевания у пациентов с ХСН. У носителей мутантного генотипа Asn/Asn и аллеля Asn с функциональным классом III наблюдались более выраженные клинические проявления, ассоциированные со снижением фракции выброса < 40 % и СКФ < 60 мл/мин, что указывает на связь с гемодинамическими нарушениями. Полученные результаты открывают возможность ранней идентификации пациентов с высоким генетическим риском и разработки для них персонализированных программ патогенетической терапии с целью профилактики прогрессирования почечной дисфункции на фоне ХСН. Экономическая эффективность: определение генетических групп риска позволяет целенаправленно направлять ресурсы на лечение и профилактические мероприятия, что сокращает избыточные и неэффективные расходы на терапию. Предотвращение тяжёлых осложнений — терминальной почечной недостаточности или декомпенсированной ХСН — уменьшает расходы на госпитализацию, гемодиализ и дорогостоящие лекарственные препараты. Заключение: полиморфизм Lys198Asn гена END1 с генотипом Asn/Asn и аллелем Asn достоверно определён как генетический

фактор риска, утяжеляющий течение почечной дисфункции у пациентов с ХСН.

*Пятое научное новшество:* доказано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) развитие и прогрессирование почечной дисфункции ассоциировано с наличием мутантного генотипа ТТ локуса rs1063857 гена VWF. Установлено, что данный генотип оказывает влияние на утяжеление течения ХСН и повышает риск прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), являясь фактором, ухудшающим её течение. Научное положение внедрено в практику согласно приказам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации от 29.12.2023 г. № 59 и от 06.01.2025 г. № 03, Ташкентской областной соматической клинической больницы от 05.03.2024 г. № 01-40 и от 29.01.2025 г. № 01-37, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра от 22.08.2024 г. № 45 и от 27.01.2025 г. № 22 (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 07.05.2025 г. № 17/38). Социальная эффективность: установлено независимое влияние неблагоприятного Asp-аллеля и генотипических вариантов полиморфизма rs1063857 гена VWF на механизмы развития ХСН и почечной дисфункции. Частота встречаемости мутантного генотипа ТТ была в 2,5 раза выше у пациентов с ХСН при снижении фракции выброса менее 40 % и СКФ > 60 мл/мин. Определение данного генотипа позволяет проводить раннюю идентификацию пациентов, предупреждать осложнения, улучшать качество жизни больных и сохранять их социальную активность на протяжении длительного времени. Экономическая эффективность: выделение генетических групп риска позволило целенаправленно направлять профилактические и лечебные мероприятия в кардиологической и нефрологической практике. Это обеспечило возможность прогнозирования риска развития хронической сердечной и почечной недостаточности на разных стадиях заболевания, предупреждения тяжёлых осложнений и повышения эффективности патогенетической терапии, что способствовало сокращению сроков утраты трудоспособности у пациентов. Заключение: мутантный генотип ТТ локуса rs1063857 гена VWF рекомендуется как достоверный генетический фактор риска, утяжеляющий течение хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ХСН. Данный генетический показатель может усиливать патогенетические механизмы эндотелиальной дисфункции, нарушений микроциркуляции и повреждения почечной ткани. Генетический скрининг и целенаправленные профилактические мероприятия позволяют замедлить прогрессирование ХБП, улучшить качество жизни больных и продлить доклинический (додиализный) период. Такой подход также способствует снижению числа пациентов, нуждающихся в проведении диализа.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования были обсуждены на 6 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По результатам диссертационной работы опубликовано всего 32 научные публикации, из них: 12 научных статей — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 9 статей — в отечественных научных журналах, 3 статьи — опубликованы за рубежом. Кроме того, опубликовано 20 тезисов, из которых 12 — в зарубежных изданиях и 8 в материалах научных конференций, проведённых в Узбекистане. 2 методических рекомендации, утверждённых Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. Создана 1 программа для ЭВМ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 основных глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составляет 200 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** диссертационной работы обоснованы актуальность и значимость проведённого исследования, сформулированы цели и задачи, описаны объект и предмет исследования, отражено соответствие данной научной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Также представлены научная новизна, практическая значимость полученных результатов, их внедрение в практику, сведения о публикациях, а также структура и содержание диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Роль нейрогуморальных факторов в патогенезе и диагностике развития почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности»**, представлен обзор отечественной и зарубежной литературы. Освещены факторы, способствующие развитию и прогрессированию хронической болезни почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению заболевания, а также значимость используемых лекарственных средств.

В разделе, посвящённом значению нейрогуморальных факторов в патогенезе и диагностике почечной дисфункции при ХСН, изложены современные данные о патогенетических механизмах прогрессирования почечной дисфункции, включая показатели эндотелиальной функции и клинико-диагностические маркеры. Представлен научный подход автора к решению данной проблемы.

В подразделе, посвящённом роли генетических факторов в развитии хронической сердечной недостаточности, рассмотрены задачи молекулярной кардиологии — идентификация генетических факторов риска сердечно-сосудистой патологии и оценка их вклада в развитие заболевания.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Материалы и методы исследования**», представлены описание методов исследования и характеристика использованных статистических подходов.

В научное исследование были включены 200 пациентов узбекской национальности в возрасте от 35 до 65 лет, проходивших лечение в стационарных условиях Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Средний возраст пациентов составил  $64,5 \pm 6,4$  года.

Пациенты были распределены на три группы в зависимости от функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Кроме того, была сформирована контрольная группа, включающая 40 человек для оценки эндотелиальной функции и 140 здоровых добровольцев для проведения генетических исследований.

Для выполнения поставленных задач до начала исследования у всех пациентов был проведён опрос для выявления жалоб, сбора анамнеза заболевания, сопутствующих патологий и оценки факторов риска. Физикальное обследование включало общий осмотр и оценку антропометрических показателей.

#### **Методы исследования.**

Комплексное клиническое обследование включало: тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), оценку клинического состояния по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), эхокардиографию (ЭхоКГ), определение уровня креатинина (Кр) в моче, исследование нейрогуморальных факторов по концентрации NO, эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (vWF %), тромбомодулина и L-селектина.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле EPI. Контрольную группу составили 40 человек, сопоставимых с основной группой.

Молекулярно-генетические исследования были проведены у 200 пациентов и 110 здоровых лиц узбекской национальности. Применённые методы: ЭКГ: регистрация в 12 стандартных отведениях.

Оценка функционального класса (ФК) ХСН и толерантности к физической нагрузке: Проводилась с помощью теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Этот тест, предложенный в 1985 году, основывается на определении дистанции, которую пациент может пройти за 6 минут после ознакомления с условиями тестирования.

Оценка клинического состояния пациентов: Осуществлялась с использованием модифицированной шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) по В.Ю. Марееву (2000). Шкала учитывает как основные жалобы пациента, так и объективные симптомы ХСН. Для заполнения шкалы не требуется использование инструментальных методов: ответы получают путём сбора анамнеза и проведения простого физикального осмотра. Оценка функции почек проводилась у всех пациентов путём определения уровня креатинина в сыворотке крови и расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от величины СКФ, СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 90 пациентов, СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 110 пациентов.

Кровоток в почках исследовался методом сосудистой доплерографии с использованием аппарата «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) с датчиками частотой 3,25 МГц в стандартных эхографических позициях. Оценивались следующие показатели, максимальная систолическая скорость кровотока (Vs), максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (Vd), средняя скорость кровотока за один сердечный цикл (Vmean), индекс сопротивления (RI), индекс пульсативности (PI). Исследование проводилось на уровне правой и левой почечных артерий. Структурно-функциональное состояние миокарда и процессы ремоделирования сердца оценивались с помощью доплерографической эхокардиографии (ЭхоКГ).

ЭхоКГ выполнялась на аппарате «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) с использованием датчиков частотой 3,25 МГц в стандартных эхокардиографических позициях, трансторакальным методом в положении лёжа на спине и на левом боку, согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии (ASE), в режимах М- и В-сканирования. При проведении ЭхоКГ оценивались структурно-геометрические характеристики левого желудочка сердца, показатели систолической и диастолической функции.

В плазме крови у 200 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) количество NO было определено с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы Abbkine (США) на иммуноферментном анализаторе Assay Kit.

Концентрации эндотелина I и фактора фон Виллебранда определялись с использованием реактивов фирмы Elabscience (США) методом ИФА на анализаторе ELISA Kit. Концентрации тромбомодулина и L-селектина определялись с помощью реактивов фирмы "HUMAN" (Германия) методом

ИФА на анализаторе Humareader HS. Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев, соответствующих по возрасту, преимущественно мужчины.

Для определения уровней NO, эндотелина I, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина и L-селектина осуществлялся забор венозной крови из локтевой вены в объёме 3–5 мл. NO, эндотелин I, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин и L-селектин сохраняют стабильность в сыворотке и плазме крови в течение нескольких часов при комнатной температуре. Рекомендуется центрифугировать образцы. Образцы могут храниться при температуре –20 °С до шести месяцев и выдерживают до пяти циклов замораживания и размораживания. Анализ основан на конкурентной реакции связывания конъюгата пептида в образцах и стандартах.

По мере увеличения концентрации NO, эндотелина I, фактора фон Виллебранда, тромбомодулина и L-селектина в стандартах связывание конкурентного конъюгата соответственно уменьшается. Количество конъюгата, связанного в лунках микропланшета, определяется по интенсивности окрашенной реакции с использованием стандартного ИФА-ридера.

Молекулярно-генетические методы исследования. Все этапы молекулярно-генетических исследований были проведены в отделе молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (руководитель — профессор Каримов Х.Я.). Молекулярно-генетические исследования выполнялись в следующей последовательности: Забор биоматериала. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови. Детекция полиморфизмов с использованием ПЦР-метода, полиморфизм T-786C гена NOS3-синтазы, полиморфизм Glu298Asp гена NOS3-синтазы, полиморфизм Lys198Asn гена END1, полиморфизм rs1063857 гена VWF. Использованные коммерческие стандартные наборы: Для выделения молекулярной ДНК использовался стандартный набор «Рибо-Сорб» (ООО ИнтерЛабСервис, Москва), для тестирования полиморфизмов генов NOS3 (T-786C, Glu298Asp), END1 (Lys198Asn) и VWF (rs1063857) — наборы компании ЗАО «Синтол» (Россия). Основное лабораторное оборудование. Для выявления полиморфизмов генов NOS3 (T-786C, Glu298Asp), END1 (Lys198Asn) и VWF (rs1063857) применялись следующие приборы, спектрофотометр NaNODrop 2000 («Thermo Scientific», США), ламинарный бокс (Турция), центрифуги (Eppendorf, Hettich, Германия), вортекс (Eppendorf, Германия), амплификатор RotorGene Q («QIAGEN», Германия), автоматические пипетки (Sartorius, Финляндия) и другое оборудование. Статистический анализ полученных данных был выполнен с использованием программного пакета «OpenEpi 2019, версия 9.3».

В главе диссертации, посвящённой изучению взаимосвязи функционального состояния почек и показателей эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), анализ результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ, м) у пациентов с ХСН ФК I–III показал, что с увеличением функционального класса (ФК) ХСН и

снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) дистанция, пройденная за 6 минут, статистически достоверно уменьшалась в 2,5 раза.

Анализ результатов ТШХ с учётом наличия почечной дисфункции у пациентов с ХСН выявил снижение пройденной дистанции на 35,2%. При анализе показателей шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, баллы) у пациентов с ХСН ФК I–III установлено, что по мере увеличения ФК ХСН, снижения показателя ФВ (фракции выброса) и наличия почечной дисфункции проявления ХСН были более выраженными. В группе пациентов со снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечено увеличение суммарного балла ШОКС на 46,5%, что является статистически достоверным.

По данным Миннесотского опросника качества жизни, суммарный балл ухудшался на 18,5% по мере прогрессирования ХСН и снижения СКФ, что также было статистически достоверным. При анализе уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП), являющегося надёжным маркером диагностики ХСН, выявлено его увеличение в 2–3 раза при ухудшении течения ХСН.

В главе диссертации, посвящённой изучению особенностей структурно-геометрической, систолической и диастолической функции сердца у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с учётом наличия почечной дисфункции (ПД), были получены следующие результаты, при анализе показателей у пациентов с ХСН ФК I–III установлено, что у больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, один из основных параметров систолической функции — фракция выброса (ФВ) — был достоверно ниже на 14,7% по сравнению с пациентами без ПД ( $p < 0,01$ ).

У больных с ФК III снижение ФВ составило 26,9%, что также было статистически достоверным ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов с ХСН ФК III были выявлены достоверные изменения следующих показателей, конечный систолический объём левого желудочка (КСО ЛЖ), систолический размер ЛЖ по продольной оси от основания сосочковых мышц до верхушки (Ls), со снижением на 30,5% и 25,7% соответственно ( $p < 0,01$ ).

Анализ структурно-геометрических параметров сердца в зависимости от наличия ПД и степени снижения СКФ показал, что выраженность гипертрофии ЛЖ увеличивалась по мере ухудшения функции почек. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был повышен на 110,7%, разница статистически достоверна ( $p < 0,01$ ).

В разделе, посвящённом оценке значимости доплерографических показателей почечных артерий в развитии почечной дисфункции у пациентов с ХСН, проведён сравнительный анализ у больных с ФК I–III.

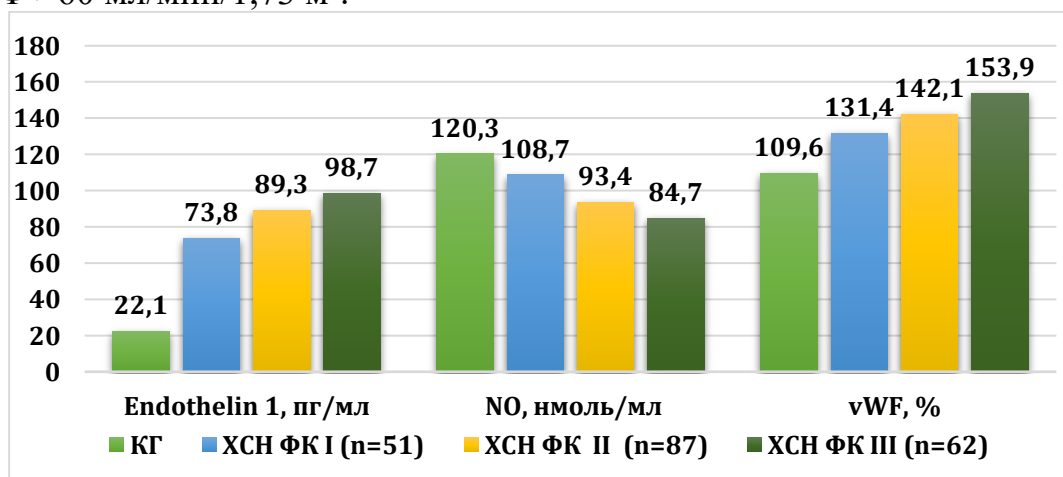
Установлено, что в группе пациентов с ХСН и СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были зафиксированы достоверные отличия начальных параметров почечного кровотока в сравнении с пациентами, имеющими СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

В частности, наблюдалось достоверное снижение следующих показателей кровотока в основной почечной артерии,  $V_s$  (систолическая скорость кровотока, см/с) — снижение на 18,52%,  $V_{ave}$  (средняя скорость кровотока, см/с) — снижение на 19,3% ( $p < 0,01$ ).

В то же время, при доплерографии междольковых почечных артерий, различия между группами по значениям систолической, диастолической и средней скорости кровотока не достигли статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

В главе диссертации, посвящённой значению нарушений эндотелиальной функции в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), были получены следующие результаты. У пациентов с ХСН ФК I–III анализ концентрации эндотелина-1 (пг/мл) в зависимости от наличия почечной дисфункции (ПД) показал, что в группе с ХСН и СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уровень эндотелина-1 был достоверно выше на 20,7% по сравнению с группой пациентов с СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Концентрация оксид азота (NO, нмоль/мл) в крови в группе с ХСН и СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была достоверно ниже на 35,8% по сравнению с группой без ПД ( $p < 0,01$ ). Анализ уровня фактора Виллебранда (vWF) показал его повышение на 16,4% у пациентов с ХСН и СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами с сохранённой функцией почек ( $p < 0,01$ ). Уровень L-селектина в крови у пациентов с ХСН и сниженной СКФ также был достоверно выше на 20,7% по сравнению с пациентами без ПД ( $p < 0,01$ ). При этом в группе с ХСН и СКФ  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было отмечено снижение концентрации тромбомодулина в крови на 14,2% по сравнению с пациентами с СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателями групп по функциональному классу (ФК).

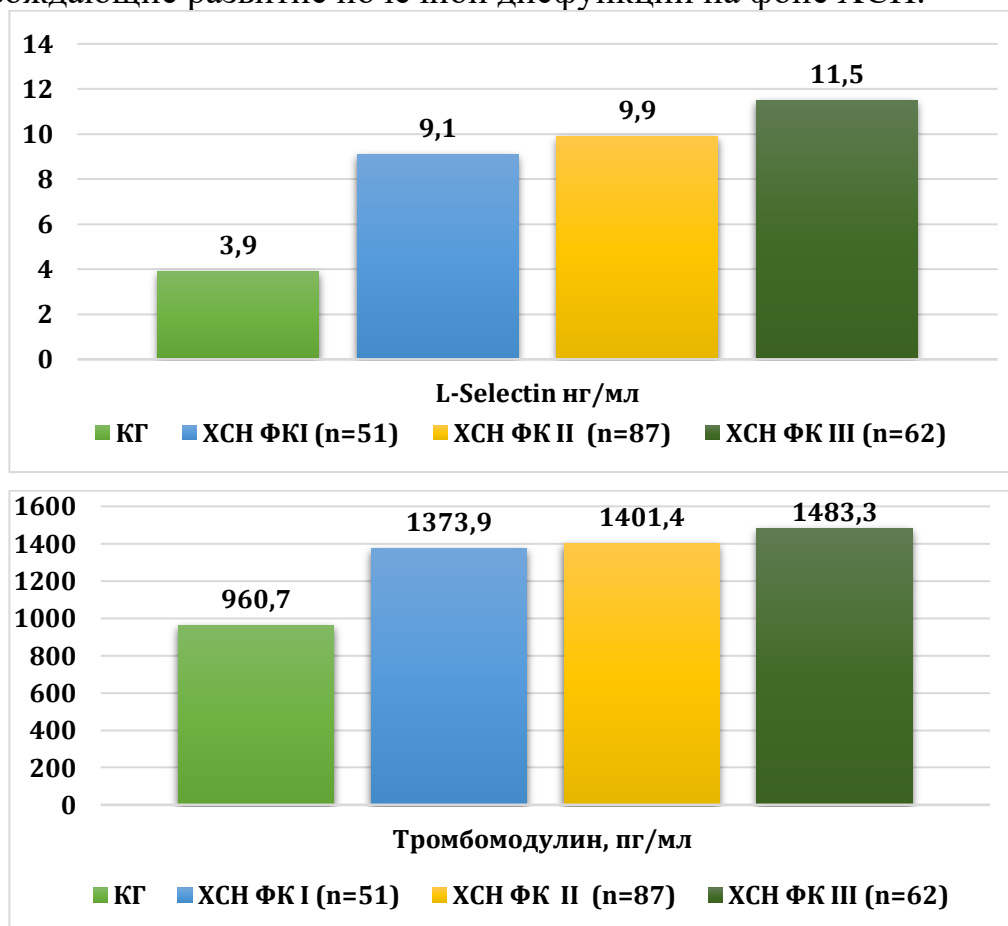
### Рисунок 2. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью

Таким образом, у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) негативные изменения гуморальной системы и системы NO-синтазы как компонентов эндотелиальной дисфункции проявляются не только в зависимости от тяжести течения ХСН, но и от наличия почечной дисфункции (ПД). Согласно полученным результатам, ухудшение эндотелиальной функции при ХСН было более выраженным у пациентов с наличием ПД.

При оценке показателей гуморальной системы эндотелиальной дисфункции и системы NO-синтазы у больных с ХСН ФК I–III с учётом наличия почечной дисфункции выявлено достоверное увеличение уровней L-

селектина и тромбомодулина соответственно на 20,7% ( $p < 0,005$ ) и 10,4% ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ПД.

В настоящее время селектины (L, E) и тромбомодулин изучаются как маркеры эндотелиальной функции и её нарушения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, включая прогрессирование ХСН. В настоящем диссертационном исследовании эти показатели также были выявлены как достоверные биомаркеры нарушений эндотелиальной функции, сопровождающие развитие почечной дисфункции на фоне ХСН.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с группами ФК I и КГТ  $> 60$  мл/мин

**Рисунок 3. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН ФК I–III**

В разделе диссертации, посвящённом анализу показателей гуморальной системы эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН ФК I–III с учётом почечной дисфункции, было выявлено следующее: при корреляционном анализе показателей гуморальной системы эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН ФК I–III с учётом наличия почечной дисфункции установлено достоверное корреляционное взаимодействие между этими показателями и клиническими признаками ХСН у пациентов с СКФ  $> 60$  мл/мин. В частности, отмечена значимая корреляционная связь между показателями ШОКС и уровнем МНУП.

Анализ взаимосвязи показателей гуморальной системы эндотелиальной дисфункции и системы NO-синтазы с функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН ФК I–III с учётом почечной дисфункции показал, что по мере снижения СКФ и прогрессирования

почечной дисфункции концентрации эндотелина-1 и фактора фон Виллебранда играют важную роль в клиническом течении заболевания.

В подразделе, посвящённом анализу показателей системы NO-синтазы с учётом почечной дисфункции у больных с ХСН ФК I–III, были выявлены корреляционные связи между показателями клинического состояния, функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы и снижением концентрации NO-синтазы. Эти корреляции подтверждают роль снижения концентрации NO-синтазы в прогрессировании ХСН на фоне почечной дисфункции.

Четвёртая глава диссертации посвящена теме «Особенности полиморфизма гена NO-синтазы (T-786C) в развитии почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью». В разделе исследования, посвящённом анализу взаимосвязи полиморфизма гена NOS3-синтазы (T-786C) с функциональным классом (ФК) ХСН, был проведён сравнительный анализ распределения полиморфного генетического маркера NO-синтазы (T-786C) между пациентами с ХСН и сохранённой фракцией выброса (ФВ >50%) и контрольной группой здоровых лиц.

Установлено, что мутантный генотип C/C встречался у пациентов с ФВ >50% в 1,7 раза чаще, однако эта разница не достигла статистической значимости. Защитный генотип T/T был выявлен с большей частотой в контрольной группе по сравнению с группой пациентов. Относительно тяжёлого течения ХСН: частота аллеля T в группах с ФВ <40% и ФВ = 40–49% была примерно одинаковой, и эта разница также не была статистически значимой. Защитный генотип T/T реже встречался в группе пациентов с ФВ <40% (28,6%) по сравнению с группой с ФВ = 40–49% (36,4%).

При оценке распределения полиморфного генетического маркера NO-синтазы (T-786C) в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН среди пациентов и в контрольной группе снижение основной частоты аллелей и генотипов не было выявлено.

На основании результатов критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) ( $\chi^2 = 3,04$ ;  $p = 0,2$ ) установлено, что статистически значимых различий между контрольной группой и группой пациентов нет. Тем не менее, увеличение частоты ослабленного (C) аллеля наблюдалось во всех группах пациентов, наиболее выраженное у пациентов с ХСН ФК III.

Также между группами ХСН ФК II и ХСН ФК III влияние аллелей T и C, а также генотипов T/T и T/C не оказалось статистически значимым. Хотя мутантный генотип C/C встречался несколько чаще в группе ФК III, эта разница также не достигала статистической достоверности.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) достоверных различий в носительстве аллелей и вариантов генотипов полиморфного маркера гена NO-синтазы (T-786C) между группами с СКФ >60 мл/мин и СКФ <60 мл/мин выявлено не было.

Анализ показал отсутствие статистически значимых различий в носительстве аллелей T и C, а также генотипов T/T, T/C и C/C между группами пациентов с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение

частоты носительства дикого типа генотипа Т/Т ассоциировано с повышением риска тяжёлой ХСН при СКФ <60 мл/мин в 1,5 раза. Это указывает на возможное влияние генотипа Т/Т на развитие почечной дисфункции.

Кроме того, установлено, что мутантный генотип С/С ассоциирован со значительным снижением СКФ и более тяжёлыми нарушениями функции почек у пациентов с ХСН. Эти данные позволяют рассматривать полиморфизм гена NO-синтазы T-786C, а именно генотип С/С, как потенциально независимый генетический маркер прогрессирования ХСН.

Повышенная частота выявления мутантного генотипа С/С у пациентов с ХСН и сниженной функцией почек может свидетельствовать о его связи с тяжёлыми формами почечной недостаточности.

Высокая частота встречаемости генотипа Т/Т в контрольной группе подтверждает его защитную роль, что указывает на возможный протективный эффект аллеля Т против развития ХСН. В то время как аллель С может способствовать повышению риска развития ХСН и играть значительную роль в патогенезе почечной дисфункции. Эти данные указывают на наличие генетического влияния на снижение функции почек.

**Таблица 1**

**Анализ генетического маркера полиморфизма NOS3-синтазы (T-786C)**

Группы	Аллели	Результаты
Основной группа Контрольная группа	Т	$\chi^2=3.5$ ; P=0.1; OR=0.7;
	С	$\chi^2=3.5$ ; P=0.1; OR=1.4;
ХСН ФК I Контрольная группа	Т	P>0.05;
	С	P>0.05; OR=1.2;
ХСН ФК II Контрольная группа	Т	$\chi^2=4.2$ ; P=0.05; OR=0.6; 95%CI: 0.43-0.98;
	С	$\chi^2=4.2$ ; P=0.05; OR=1.5; 95%CI: 1.02-2.34;
ХСН ФК III Контрольная группа	Т	P>0.05;
	С	P>0.05; OR=1.4;

**Анализ взаимосвязи полиморфизма Glu298Asp гена NOS3 с функциональным классом (ФК) ХСН**, ген NOS3 кодирует эндотелиальную №-синтазу (NOS3), фермент, который играет ключевую роль в синтезе оксида азота (NO) и регулирует сосудистый тонус, кровоток и артериальное давление. Полиморфизм Glu298Asp в гене NOS3 связан с заменой Глутаминовой кислоты (Glu) на аспарагиновую кислоту (Asp) в 298-й позиции аминокислотной последовательности. При оценке распределения полиморфного маркера NOS3 (Glu298Asp) среди пациентов с ХСН и контрольной группы в зависимости от ФК ХСН снижение основных частот аллелей и генотипов не наблюдалось. Отмечено повышение частоты аллеля Asp во всех группах пациентов, наиболее выраженное у пациентов с ХСН ФК III.

Для объективной оценки влияния полиморфного маркера NOS3 (Glu298Asp) на развитие ХСН и тяжесть её течения были сопоставлены частоты аллелей и генотипов в группах пациентов и контрольной группе, в результате чего были выявлены статистически значимые различия. Однако между группами ХСН ФК II и ФК III влияние аллелей Glu и Asp, а также генотипов Glu/Glu и Glu/Asp статистически значимым не было.

Мутантный генотип Asp/Asp несколько чаще встречался в группе ФК III, но эта разница также не достигала статистической значимости. Анализ взаимосвязи полиморфизма Glu298Asp гена NOS3 с фракцией выброса (ФВ)

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма NOS3 (Glu298Asp) было изучено среди пациентов с ХСН в зависимости от величины фракции выброса (ФВ). Среди пациентов с ФВ 40–49% наиболее высокой была частота генотипа Glu/Glu (72,7%), в то время как генотипы Glu/Asp (24,3%) и Asp/Asp (3,03%) встречались значительно реже.

В группе пациентов с ФВ <40% частота генотипа Glu/Glu составила 71,4%, Glu/Asp — 28,6%, а Asp/Asp не был выявлен (0%). Наибольшие различия в распределении генотипов были зафиксированы среди пациентов с ФВ >50%, где частота генотипа Glu/Glu снизилась до 62,5%, а частоты Glu/Asp и Asp/Asp увеличились до 30,0% и 7,5% соответственно. В контрольной группе частоты распределились следующим образом: Glu/Glu — 65,0%, Glu/Asp — 28,3%, Asp/Asp — 6,7%, что не показало существенных различий по сравнению с пациентами с ХСН. Эти результаты свидетельствуют об отсутствии значимой генетической ассоциации между полиморфизмом NOS3 (Glu298Asp) и уровнем ФВ у пациентов с ХСН.

**Таблица 2**

**Анализ генетического маркера полиморфизма NOS3-синтазы (Glu298Asp)**

Группы	Генотипы	Результаты
ХСН СКФ>60 мл/мин Контрольная группа	Glu/Glu	P>0.05;
	Glu/Asp	P>0.05; OR=1.2;
	Asp/Asp	P>0.05;
ХСН СКФ<60 мл/мин Контрольная группа	Glu/Glu	P>0.05; OR=1.5;
	Glu/Asp	
	Asp/Asp	
СКФ>60 мл/мин СКФ<60 мл/мин	Glu/Glu	P>0.05; OR=1.2
	Glu/Asp	
	Asp/Asp	

Анализ взаимосвязи полиморфизма Glu298Asp гена NOS3 с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для более глубокого понимания вклада полиморфизма NOS3 (Glu298Asp) в механизмы развития ХСН были проведены исследования распределения частот генотипов у пациентов с учётом уровня СКФ. Сравнительный анализ частот Glu и Asp аллелей, а также генотипов Glu/Glu, Glu/Asp и Asp/Asp между общей группой пациентов с ХСН и подгруппами пациентов с СКФ >60 мл/мин и <60 мл/мин не выявил статистически значимых различий. При СКФ >60 мл/мин: Glu — 79,0%, Asp — 21,0%; Glu/Glu — 64,5%, Glu/Asp — 29,0%, Asp/Asp — 6,5%. При СКФ <60 мл/мин: Glu — 79,4%, Asp — 20,6%; Glu/Glu — 66,7%, Glu/Asp — 25,6%, Asp/Asp — 7,8%. Таким образом, выявленные данные свидетельствуют об отсутствии влияния полиморфизма NOS3 (Glu298Asp) на уровень СКФ у пациентов с ХСН.

**Анализ взаимосвязи полиморфизма Lys198Asn гена END1 с функциональным классом (ФК) ХСН, в ходе исследования был изучен один**

из генов, играющих важную роль в предрасположенности и развитии различных заболеваний, — ген *END1*, в частности полиморфизм *Lys198Asn*. Были проанализированы частоты распределения аллелей и генотипов гена *END1* среди пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Анализ участия генетического маркера *END1* (*Lys198Asn*) в механизмах формирования ХСН и его значение для функционального класса показал, что данный полиморфизм увеличивает риск развития ХСН. Так, у носителей аллеля *Asn* риск развития ХСН был выше в 1,9 раза, а у носителей генотипа *Asn/Asn* — в 3,2 раза. Кроме того, частота встречаемости мутантного генотипа *Asn/Asn* у больных повышала риск развития ХСН II ФК в 3,3 раза. У пациентов с ХСН III ФК также наблюдалось увеличение доли носителей аллеля *Asn* и генотипа *Asn/Asn*, что повышало риск ХСН III ФК соответственно в 2,2 и 3,7 раза.

**Таблица 3**

**Анализ генетического маркера *END1* (*Lys198Asn*) полиморфизма**

Группы	Аллели	Результаты
Основной группа Контрольная группа	Lys	$\chi^2=9.8$ ; $P=0.01$ ; $OR=0.5$ ; $95\%CI: 0.34-0.78$ ;
	Asn	$\chi^2=9.8$ ; $P=0.01$ ; $OR=1.9$ ; $95\%CI: 1.28-2.91$ ;
ХСН ФК I Контрольная группа	Lys	$\chi^2=3.2$ ; $P=0.1$ ; $OR=0.6$ ; $95\%CI: 0.33-1.05$ ;
	Asn	$\chi^2=3.2$ ; $P=0.1$ ; $OR=1.7$ ; $95\%CI: 0.95-2.99$ ;
ХСН ФК II Контрольная группа	Lys	$\chi^2=6.2$ ; $P=0.03$ ; $OR=0.5$ ; $95\%CI: 0.33-0.88$ ;
	Asn	$\chi^2=6.2$ ; $P=0.03$ ; $OR=1.9$ ; $95\%CI: 1.14-3.02$ ;
ХСН ФК III Контрольная группа	Lys	$\chi^2=9.5$ ; $P=0.01$ ; $OR=0.4$ ; $95\%CI: 0.27-0.75$ ;
	Asn	$\chi^2=9.5$ ; $P=0.01$ ; $OR=2.2$ ; $95\%CI: 1.34-3.76$ ;

Анализ взаимосвязи полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1* с фракцией выброса (ФВ), роль генетического маркера *END1* (*Lys198Asn*) в зависимости от состояния фракции выброса (ФВ) у пациентов с ХСН также была проанализирована. При сравнении распределения генотипов между пациентами и здоровыми лицами было установлено увеличение частот мутантного аллеля *Asn* и генотипа *Asn/Asn* у пациентов с ХСН с низкой ФВ. Результаты анализа показали, что среди пациентов с ФВ = 40–49% частота мутантного генотипа *Asn/Asn* была выше ( $\chi^2=2,0$ ;  $P=0,2$ ;  $OR=2,9$ ), хотя это различие не достигло статистической значимости. У пациентов с ФВ <40% частота аллеля *Asn* была значительно выше и достигла статистической значимости. Таким образом, полиморфизм *END1* (*Lys198Asn*), а именно носительство аллеля *Asn* и генотипа *Asn/Asn*, чаще встречается при тяжёлых формах ХСН.

Анализ взаимосвязи полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1* с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ, при сравнительном анализе распределения генотипов *END1* (*Lys198Asn*) среди пациентов с ХСН и здоровых лиц с учётом уровня СКФ установлено следующее. Среди пациентов с СКФ >60 мл/мин частота генотипа *Asn/Asn* была в 2,9 раза выше по сравнению с контрольной группой, но различие не достигло статистической значимости. Среди пациентов с СКФ <60 мл/мин частота аллеля *Asn* была в 2,2 раза, а генотипа *Asn/Asn* — в 3,6 раза выше по сравнению с контрольной группой, и эти различия были статистически значимыми. Кроме того,

установлено достоверное снижение частоты защитного аллеля Lys у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами.

Анализ взаимосвязи полиморфизма rs1063857 гена VWF с функциональным классом (ФК) ХСН, при оценке распределения полиморфного генетического маркера VWF (rs1063857) среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и в контрольной группе в зависимости от функционального класса (ФК) было выявлено снижение частоты основных аллелей и генотипов. Вместе с тем отмечено увеличение частоты мутантного аллеля во всех группах пациентов, наиболее выраженное у пациентов с ХСН ФК III. Кроме того, частота гомозиготного мутантного генотипа была значительно выше во всех группах пациентов, с наибольшим уровнем у больных ХСН ФК III. При дополнительном анализе различий в распределении маркера VWF (rs1063857) в зависимости от ФК достоверных различий между группами ХСН ФК I и ФК II выявлено не было. Однако между группами ХСН ФК II и ХСН ФК III были установлены статистически значимые различия.

Анализ взаимосвязи полиморфизма rs1063857 гена VWF с фракцией выброса (ФВ), изучение роли генетического маркера VWF (rs1063857) в зависимости от состояния фракции выброса (ФВ) у пациентов с ХСН также показало важные особенности. При сравнении распределения генотипов у пациентов с ХСН и здоровых лиц было выявлено увеличение частот мутантного аллеля Т и генотипа ТТ в группах пациентов с сниженной ФВ.

**Таблица 4**

**Анализ генетического маркера VWF (rs1063857) полиморфизма**

Группы	Генотипы	Результаты
ХСН ФВ>50% Контрольная группа	C/C	P>0.05;
	C/T	P>0.05;
	T/T	$\chi^2=4.6$ ; P=0.05; OR=2.6; 95%CI: 1.09-6.09;
ХСН ФВ=40-49% Контрольная группа	C/C	P>0.05;
	C/T	P>0.05;
	T/T	$\chi^2=5.1$ ; P=0.03; OR=3.6; 95%CI: 1.18-10.9;
ХСН ФВ<40% Контрольная группа	C/C	$\chi^2=4.0$ ; P=0.05; OR=0.2; 95%CI: 0.04-0.97;
	C/T	P>0.05; OR=3.4;
	T/T	P>0.05; OR=2.7;
ХСН ФВ<40% ХСН ФВ>50%	C/C	$\chi^2=2.9$ ; P=0.1; OR=0.2;
	C/T	$\chi^2=4.7$ ; P=0.05; OR=6.0; 95%CI: 1.18-30.45;
	T/T	P>0.05;

В частности, у пациентов с ФВ <40% (n=7) частота мутантного аллеля достигала 42,9%, что превышало показатели других групп. Частоты гетерозиготных и мутантных генотипов составляли 18,2% и 18,2%, а также 23,1% и 13,8% соответственно. Частоты основного аллеля С и генотипа СС в группах также варьировали, составляя 72,7% и 63,6%, а также 74,7% и 63,1%.

Анализ взаимосвязи полиморфизма rs1063857 гена VWF с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), для оценки значения полиморфизма VWF (rs1063857) в развитии почечной дисфункции были проведены сравнительные анализы распределения аллелей и генотипов. У

пациентов с ХСН и СКФ >60 мл/мин при сравнении с контрольной группой частота мутантного генотипа ТТ оказалась увеличенной в 2,5 раза.

В то же время между анализируемыми группами статистически значимых различий по частотам основного аллеля С и генотипа СС, а также минорного аллеля Т и гетерозиготного генотипа СТ выявлено не было.

Пятая глава диссертации посвящена разработке алгоритмов ранней диагностики почечной дисфункции у пациентов с ХСН, а также усовершенствованию патогенетически обоснованных лечебных мероприятий с учётом нейрогоморальных и молекулярно-генетических изменений.

На основе проведённых исследований были предложены алгоритмы диагностики, позволяющие своевременно выявлять начальные стадии почечной дисфункции у пациентов с различными функциональными классами ХСН, с использованием клинических, функциональных, лабораторных, иммунологических и молекулярно-генетических показателей.

Также были обоснованы подходы к терапии ХСН с учётом наличия почечной дисфункции, предусматривающие индивидуализацию лечения на основе данных о состоянии эндотелиальной функции, показателей NO-синтазы, уровня эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и генетических полиморфизмов, связанных с течением и прогнозом заболевания.

Разработка алгоритмов диагностики почечной дисфункции и патогенетически направленных лечебных мероприятий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН):



## ВЫВОДЫ

В результате проведённых исследований по теме диссертационной работы «Клинико-гуморальные и генетические аспекты дисфункции эндотелия при нарушении функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью» получены следующие выводы:

1. Больных с ХСН ФК I–III развитие почечной дисфункции сопровождается изменениями характеристик NO-синтазы, эндотелина и фактора фон Виллебранда. Стратификация факторов риска прогрессирования почечной дисфункции при ХСН может осуществляться на основе уровня NO-синтазы, эндотелина, L-селектина, тромбомодулина и фактора фон Виллебранда в плазме крови ( $p < 0,001$ ). Динамика повышения маркеров эндотелиальной дисфункции и выраженность степени эндотелиальной дисфункции определяют тяжесть прогрессирования почечной дисфункции (СКФ  $< 60$  мл/мин; 20,8%;  $p < 0,001$ ).

2. Клиническое течение (ТШХ, ШОКС, индекс массы тела, уровень МНУП) и функциональные показатели (ФВ%, индекс массы миокарда левого желудочка, IVRT, DT, E/A) у больных с ХСН достоверно ассоциированы с изменениями концентрации NO-синтазы, эндотелина, L-селектина, тромбомодулина и фактора фон Виллебранда в плазме крови. Корреляционные связи между этими показателями в группе больных с СКФ  $< 60$  мл/мин указывают на выраженное нарушение эндотелиальной функции и повышение активности тромбоцитов, что позволяет использовать эти параметры в качестве ранних диагностических маркеров почечной дисфункции.

3. У пациентов с ХСН и сниженной СКФ выявлено увеличение частоты носительства мутантного C/C генотипа и C-аллеля гена NO-синтазы T-786C, что связано с развитием тяжёлых форм почечной недостаточности. Это подтверждает наличие генетического влияния на снижение почечной функции. В контрольной группе высокая частота генотипа T/T подтверждает его защитную роль, а T-аллель может оказывать протективное влияние против развития ХСН.

4. Полиморфизм Glu298Asp гена NOS3 не продемонстрировал прогностической эффективности в качестве независимого маркера для предсказания склонности к развитию почечной дисфункции у пациентов с ХСН ( $p > 0,4$ ), независимо от уровня СКФ (СКФ  $< 60$  мл/мин или СКФ  $> 60$  мл/мин).

5. Мутантный генотип Asn/Asn и аллель Asn полиморфного варианта гена END1 (Lys198Asn) могут рассматриваться как генетические факторы риска утяжеления течения ХСН. Носительство мутантного генотипа Asn/Asn и аллеля Asn у пациентов с ФК III ХСН связано с усугублением гемодинамических нарушений при снижении ФВ  $< 40\%$  и СКФ  $< 60$  мл/мин, что может способствовать дальнейшему ухудшению клинического течения сердечной недостаточности.

6. Неблагоприятный аллель T и генотипические варианты локуса rs1063857 гена VWF вносят значимый вклад в механизм развития ХСН и почечной дисфункции и могут служить надёжными прогностическими маркерами (независимыми генетическими предикторами). Их наличие связано с повышением риска снижения фракции выброса ниже 40% и скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин, при этом частота мутантного генотипа TT среди пациентов с СКФ  $> 60$  мл/мин была статистически достоверно выше в 2,5 раза ( $\chi^2 = 4,0$ ;  $p = 0,05$ ; OR = 2,5).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12. 2019.Tib.30.02  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

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

**ZAKIROVA GULNOZA ALISHEROVNA**

**CLINICAL, HUMORAL AND GENETIC ASPECTS OF ENDOTHELIAL  
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND  
IMPAIRED RENAL FUNCTION**

**14.00.05 – Internal diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR (DSc)  
OF MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2025**

**The topic of a doctoral dissertation (DSc) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.1.DSc/Tib838.**

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Alyavi Bahrom Aniskhonovich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Sobirov Maksud Atabayevich</b> Doctor of Medical Sciences, Professor <b>Mullabayeva Guzal Uchkunovna</b> Doctor of Medical Sciences <b>Tulabaeva Gavkhar Mirakbarovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Lead organization:</b>	<b>Samarkand State Medical University</b>

The dissertation will be defended on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 at «\_\_\_\_\_» hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25); e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered No. \_\_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Faroby, 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent to «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year.  
(registry of the mailing protocol No. \_\_\_\_\_ dated «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year).

**A.G. Gadaev**  
Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**  
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**L.T. Daminova**  
Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc))

**The aim of the study is** to determine clinical and genetic predictors for early diagnosis of the development of renal dysfunction in chronic heart failure, as well as to improve methods of prognosis and treatment.

**The object of the study was** the inclusion of 200 patients of Uzbek nationality aged 35 to 65 years with functional heart failure of I-III functional class, undergoing inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

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

in patients with chronic heart failure (CHF), the role of changes in the properties of the genes of NO synthase, endothelin and von Willebrand factor in the occurrence and development of renal dysfunction was revealed, and their importance in the early diagnosis and prognosis of dysfunction was substantiated;

it has been established that in CHF, the frequency of occurrence of the mutant C/C genotype and the C allele of the T-786C polymorphism of the NOS3 synthase gene is increased; this genotype is associated with severe forms of renal failure and is of great importance in the development of renal dysfunction;

it was determined that the characteristics of the Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene and the level of SCF < 60 ml/min in patients with CHF do not have prognostic significance in relation to the occurrence and progression of renal dysfunction;

it has been substantiated that in patients with CHF, the Lys198Asn polymorphism of the END1 gene, namely the mutant Asn/Asn genotype and the Asn allele, is a genetic risk factor that aggravates the course of the disease;

it has been proven that in patients with CHF, the rs1063857 polymorphism of the VWF gene, namely the mutant TT genotype, affects the exacerbation of CHF, increases the risk of progression of chronic kidney disease and is a factor that aggravates its course.

**Implementation of the research results.** According to the conclusion of the Expert Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated May 7, 2025 № 17/38 (based on the orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation dated December 29, 2023 № 59 and January 6, 2025 № 03, Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated March 5, 2024 № 01-40 and January 29, 2025 № 01-37, as well as the Multidisciplinary Medical Center of Navoi Region dated August 22, 2024 № 45 and January 27, 2025 № 22, submitted to the Ministry of Health for implementation in practice).

*First scientific novelty:* the role of the NO-synthase, endothelin, and von Willebrand factor genes in the development and progression of renal dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF), as well as their significance in the early detection and prediction of endothelial dysfunction, has been substantiated. This scientific finding has been implemented into practice in accordance with the orders of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and

Medical Rehabilitation dated 29.12.2023 № 59 and 06.01.2025 № 03, the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated 05.03.2024 № 01-40 and 29.01.2025 № 01-37, and the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center dated 22.08.2024 № 45 and 27.01.2025 № 22 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 07.05.2025 № 17/38). Social effectiveness: a system of risk factor stratification for the early detection of renal dysfunction in patients with CHF of functional classes I–III has been developed and introduced, based on plasma levels of NO-synthase, endothelin, L-selectin, thrombomodulin, and von Willebrand factor. The dynamic increase of endothelial activity markers and the severity of dysfunction in CHF patients of FC I–III allowed timely diagnosis of renal dysfunction progression and prediction of its outcomes. Economic effectiveness: forecasting the course of CHF based on humoral and genetic diagnostics made it possible to reduce the number of hospitalizations, preserve patients' social activity, and decrease the costs of inpatient treatment. The recommendations developed and implemented into clinical practice provided the opportunity to detect and monitor the development of renal dysfunction at early stages of CHF, to carry out targeted therapeutic interventions, which led to achieving economic efficiency. Conclusion: analysis of humoral and genetic markers in CHF enables prediction of disease progression, prevention of adverse outcomes, reduction of hospitalizations in therapeutic departments, and preservation of patients' social activity;

*The second scientific novelty:* It was established that in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced glomerular filtration rate (GFR), the frequency of occurrence of the mutant C/C genotype and C allele of the T-786C polymorphism of the NOS3 synthase gene is higher. This genotype is associated with severe forms of renal failure and has a significant impact on the development of renal dysfunction. This result has been put into practice based on the orders of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation dated 29.12.2023 № 59 and 06.01.2025 № 03, the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated 05.03.2024 № 01-40 and 29.01.2025 № 01-37, and the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center dated 22.08.2024 № 45 and 27.01.2025 № 22 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 07.05.2025 № 17/38). *Social efficiency:* Detection of the mutant C/C genotype and C allele in patients with CHF and low SCF allows us to classify them as a group with a high genetic risk of developing severe renal failure. It was found that the T/T genotype was more common in the control group, which confirms its protective role, and the T allele has a protective effect against the development of CHF. *Economic efficiency:* Predicting the course of CHF based on humoral and genetic diagnostics helps reduce the number of hospitalizations and maintain the social activity of patients. *Conclusion:* NOS3 T-786C polymorphism, especially the C/C genotype and C allele, is reliably associated with severe forms of renal failure in patients with CHF. These data allow us to assess the risk of disease progression and, having substantiated the role of unfavorable alleles and genotypes, while reducing the number of hospitalizations and maintaining the social activity of patients.

*The third scientific novelty:* It was determined that the features of the Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene and the levels of glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min in patients with chronic heart failure (CHF) do not have prognostic significance in relation to the occurrence and progression of renal dysfunction. This scientific finding has been implemented into practice in accordance with the orders of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation dated 29.12.2023 № 59 and 06.01.2025 № 03, the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated 05.03.2024 № 01-40 and 29.01.2025 № 01-37, and the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center dated 22.08.2024 № 45 and 27.01.2025 № 22 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 07.05.2025 № 17/38). *Social efficiency:* The results showed that the Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene is not an independent prognostic marker of renal dysfunction with SCF < 60 ml/min and > 60 ml/min, which made it possible to reduce the number of unjustified genetic tests in clinical practice and reduce the number of unnecessary examinations in patients. *Economic efficiency:* The exclusion of the uninformative NOS3 Glu298Asp genetic test from clinical practice makes it possible to significantly reduce the costs of genetic research. *Conclusion:* The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene has a low information value in predicting renal dysfunction. This justifies the need to select only highly sensitive biomarkers for prediction in patients with CHF and SCF < 60 ml/min, which allows for targeted and rational allocation of resources and reducing the number of hospitalizations, while maintaining the social activity of patients;

*The fourth scientific novelty:* It was established that the Lys198Asn polymorphism of the END1 gene, namely the mutant genotype Asn/Asn and the Asn allele, is a genetic risk factor that aggravates the course of the disease in patients with chronic heart failure (CHF) and contributes to the development of renal dysfunction. This scientific finding has been implemented into practice in accordance with the orders of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation dated 29.12.2023 № 59 and 06.01.2025 № 03, the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated 05.03.2024 № 01-40 and 29.01.2025 № 01-37, and the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center dated 22.08.2024 № 45 and 27.01.2025 № 22 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 07.05.2025 № 17/38). *Social efficiency:* The mutant Asn/Asn genotype and the Asn allele in carriers with functional class III CHF are associated with aggravation of the disease course, decreased ejection fraction (< 40%) and decreased SCF (< 60 ml/min), as well as with pronounced hemodynamic changes. This opens up the possibility of early identification of high-risk patients and development of personalized pathogenetic treatment programs for them. *Economic efficiency:* identification of genetic risk groups allows targeted allocation of resources for treatment and preventive measures, which reduces excessive and ineffective healthcare expenditures. Prevention of severe complications—such as terminal renal failure or decompensated CHF—reduces the costs of hospitalization, hemodialysis, and expensive medications.

Conclusion: the Lys198Asn polymorphism of the END1 gene with the Asn/Asn genotype and Asn allele has been reliably determined as a genetic risk factor that worsens the course of renal dysfunction in patients with CHF;

*The fifth scientific novelty:* It has been proven that the rs1063857 polymorphism of the VWF gene, namely the mutant TT genotype, affects the exacerbation of CHF, increases the risk of progression of chronic kidney disease and aggravates its course. This scientific finding has been implemented into practice in accordance with the orders of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation dated 29.12.2023 № 59 and 06.01.2025 № 03, the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital dated 05.03.2024 № 01-40 and 29.01.2025 № 01-37, and the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center dated 22.08.2024 № 45 and 27.01.2025 № 22 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated 07.05.2025 № 17/38). *Social efficiency:* The unfavorable Asp allele and the TT genotype of the rs1063857 polymorphism of the VWF gene have a significant impact on the mechanisms of CHF and renal dysfunction development. It was found that in patients with SCF > 60 ml/min, the frequency of the TT genotype was 2.5 times higher ( $\chi^2 = 4.0$ ;  $P = 0.05$ ;  $OR = 2.5$ ). This allows identifying high-risk patients at early stages, preventing complications, improving the quality of life and maintaining their social activity longer. *Economic efficiency:* The identification of genetic risk groups has made it possible to direct preventive and therapeutic interventions in cardiology and nephrology practice in a more targeted manner. This has provided an opportunity to predict the risk of developing chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) at different stages of their progression, to prevent severe complications, and to increase the effectiveness of pathogenetic therapy, thereby contributing to the reduction of the duration of disability in patients. Conclusion: the mutant TT genotype of the rs1063857 locus of the VWF gene is recommended as a reliable genetic risk factor that aggravates the course of chronic kidney disease (CKD) in patients with CHF. This genetic marker may enhance pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, and renal tissue damage. Genetic screening and targeted preventive measures can slow the progression of CKD, improve patients' quality of life, and prolong the pre-dialysis period. Such an approach also contributes to reducing the number of patients requiring dialysis.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of cited literature. The volume of the dissertation is 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Zakirova G.A., Masharipova D.R., Tagaeva D.R. Clinical and Humoral Aspects of Endothelial Dysfunction in Impaired Renal Function in Patients with Chronic Heart Failure. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2024. – №14(7). – P.1833–1838. (14.00.00; №2)
2. Masharipova D., Zakirova G., Karimova S., Tagaeva D. Molecular genetic aspects of renin-angiotensin-aldosterone systems in chronic heart failure. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(1). – P.27–32. (14.00.00; №2)
3. Zakirova G., Boboyev Q., Masharipova D., Tagaeva D. Significance of VWF rs1063857 gene polymorphism in the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(2). – P.362–366. (14.00.00; №2)
4. Закирова Г.А., Камилова У.К. Юрак-қон томир касалликлари патогенезида эндотелий дисфункциясининг ўрни. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – №1. – С. 243–248. (14.00.00; №7)
5. Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р. Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишида эндотелийнинг роли. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – №3. – С. 245–254. (14.00.00; №7)
6. Закирова Г.А. Клинико-гуморальные аспекты дисфункции эндотелия при нарушении функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2024. – №2. – С. 287–292. (14.00.00; №7)
7. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Бобоев Қ.Т. Буйрак функцияси бузилган беморларда 786С полиморфизми NOS3 генининг экспрессиясидаги ўзгаришлар. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2024. – №4. – С. 109–116. (14.00.00; №7)
8. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р. Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси: клиник жиҳатлари. // Тиббиётда янги кун. – 2024. – №12(74). – С. 412–416. (14.00.00; №22)
9. Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Тагаева Д.Р. Сурункали юрак етишмовчилигида ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг молекуляр-генетик хусусиятлари. // Тиббиётда янги кун. – 2024. – №12(74). – С. 417–423. (14.00.00; №22)
10. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Дусанова Н.М., Мирзаев Р.Х., Садиева З.А. Оценка нарушения функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. // Медицина, образование и инновационные исследования. – 2025. – №3(2). – С.112-122. (14.00.00;) [https://tipme.uz/ru/pages/center/ttvit\\_magazine/](https://tipme.uz/ru/pages/center/ttvit_magazine/)

11. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Бобоев Қ.Т. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда бўйрак дисфункциясини ривожланишида NOS3 генининг T-786C полиморфизмининг роли. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2025. – № 1. – С. 20-26. (14.00.00; №7)

12. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Мирзаев Р.Х., Ибабекова Ш.Р. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда бўйраклар дисфункциясининг хусусиятлари. // Journal of cardiorespiratory research. – 2025. – Volume 6, Issue 2/4. – P. 30-40. (14.00.00;)

## **II бўлим (II часть; II part)**

13. Закирова Г.А., Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Каримов И.К., Тагаева Д.Р., Ибабекова Ш.Р. Показатели почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени дисфункции почек. // Сборник научных трудов II Межвузовской конференции по вопросам соматических заболеваний. – 14–15 июня 2023 г., Москва, Россия. – С. 10–11.

14. Zakirova G., Kamilova U., Masharipova D., Beknazarova S., Tagaeva D. Method for determining management tactics for patients with chronic heart failure considering renal functional state using mobile app. // Cardiovascular Innovations and Applications, September 2023, Vol. 8, Suppl. 1. Abstracts of 34th Great Wall International Congress of Cardiology, Asian Heart Society Congress, 7–10 September, Beijing, China. – P. 152.

15. Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Каримов И.К., Нуритдинов Н.А., Ибабекова Ш.Р. Изучение особенностей сосудистого ремоделирования у больных хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек. // Сборник научных трудов II Межвузовской конференции по вопросам соматических заболеваний. – 14–15 июня 2023 г., Москва, Россия. – С.12-13.

16. Тагаева Д.Р., Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р. Показатели качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек. // Сборник тезисов XI Евразийского конгресса кардиологов. – 17–18 мая 2023 г., Россия. – С. 106.

17. Закирова Г.А., Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Бекназарова С.С., Тагаева Д.Р. Тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью с учетом функционального состояния почек с применением мобильного приложения. // Сборник тезисов XI Евразийского конгресса кардиологов. – 17–18 мая 2023 г., Россия. – С. 85.

18. Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Ибабекова Ш.Р., Утемуратов Б.Б. Особенности показателей почечного кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения функции почек. // Сборник тезисов VI международной конференции «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии – 2024». – 16–17 октября 2024 г. – С. 45.

19. Закирова Г.А., Бобоев К.Т., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Роль полиморфизма T-786C гена в развитии хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. // Приложение к журналу «Терапия», №8. Сборник тезисов 19-го Национального конгресса терапевтов, Москва, 20–22 ноября 2024 г. – С. 143.

20. Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Садиева З.А. Прогнозирование хронической сердечной недостаточности у больных узбекской национальности с учетом полиморфизма MET235THR гена AGT. // Сборник тезисов Юбилейного XXV Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность – 2024». Москва, 7–9 декабря 2024 г. <https://congress.ossn.ru>

21. Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Утемурастов Б.Б. Оценка гуморальных маркеров у больных хронической сердечной недостаточностью с нарушением функции почек. // Сборник тезисов Юбилейного XXV Национального конгресса «Сердечная недостаточность – 2024». Москва, 7–9 декабря 2024 г.

22. Закирова Г., Машарипова Д., Тагаева Д., Утемурастов Б. Роль эндотелиальных и воспалительных маркеров в развитии дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности. // Сборник тезисов «Евразийского Конгресса Внутренней Медицины», Москва, 2–4 апреля 2025 г. – С. 20.

23. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Ибабекова Ш.Р. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса. // Сборник тезисов «Евразийского Конгресса Внутренней Медицины», Москва, 2–4 апреля 2025 г. – С. 20.

24. Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Тагаева Д.Р., Утемурастов Б.Б. Изучение роли полиморфизма T-786C гена NO-синтазы в развитии хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. // Сборник тезисов «Евразийского Конгресса Внутренней Медицины», Москва, 2–4 апреля 2025 г. – С. 21.

25. Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Ибабекова Ш.Р., Садиева З.А. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда буйраклар функцияси бузилишида эндотелий дисфункциясининг клиник-гуморал ва генетик аспектлари. // Научно-практическая конференция «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине», Андижон, 30 апрель 2024. – С.46–47.

26. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Буйраклар дисфункцияси бўлган сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак артериялари доплерографияси кўрсаткичларини ўрганиш. // Андижон, 30 апрель 2024. – С.86–87.

27. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Взаимосвязь дисфункции почек и показателей качества жизни у пациентов хронической сердечной недостаточности. // Ўзбекистон кардиологияси. – 2024. – №2. – С.104.

28. Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар функцияси бузилганда эндотелиал дисфункциянинг клиник гуморал аспекти. // Ўзбекистон кардиологияси. – 2024. – №2. – С.102.

29. Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Утемурадов Б.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда ҳаёт сифати кўрсаткичлари ва буйрак дисфункциясининг ҳолати. // Ўзбекистон ҳарбий тиббиёти. – 2024. – 3-махсус сон. – 181-б.

30. Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А., Садиева З.А., Утемуратов Б.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйраклар дисфункцияси даражасига қараб юракни қайта ремоделланиш жараёнларининг хусусиятлари. // Ўзбекистон ҳарбий тиббиёти. – 2024. – 3-махсус сон. – 194-б.

31. Закирова Г.А. Изучение роли полиморфизма T-786C гена регулятора NO-синтазы в развитии хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2024. – №3. – С.16.

32. Закирова Г.А., Бобоев К.Т., Машарипова Д.Р., Каримова С.А., Мирзаев Р.Х. Влияние сочетания аэробных физических тренировок и электростимуляции на толерантность к физической нагрузке и на качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2024. – №3. – С.22.

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



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

**Босмахона лицензияси:**

**7716**



---

Разрешено к печати: 14 августа 2025 года  
Объем – 3,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»  
Заказ № 4937 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

