

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

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МАХСУДОВ ОЯТИЛЛО МУХИБИЛЛАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИ  
ХАВФИ ВА КЛИНИК КЕЧИШНИ БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ  
КЛИНИК-ЛАБОРАТОР МАРКЕРЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар  
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

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

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

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

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

**Махсудов Оятилло Муhibиллаевич**

Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши хавфи

ва клиник кечишини башорат қилишнинг

клиник-лаборатор маркерлари..... 3

**Махсудов Оятилло Муhibиллаевич**

Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования

риска развития и клинического течения хронической

сердечной недостаточности..... 27

**Makhsudov Oyatillo Mukhibillayevich**

Clinical and laboratory markers for predicting

the risk of development and clinical course of

chronic heart failure..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 56

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МАХСУДОВ ОЯТИЛЛО МУХИБИЛЛАЕВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИ  
ХАВФИ ВА КЛИНИК КЕЧИШНИ БАШОРАТ ҚИЛИШНИНГ  
КЛИНИК-ЛАБОРАТОР МАРКЕРЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар  
14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.3.PhD/Tib4866 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида 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 раҳбарлар:**

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Арипов Орифжон Абдумаликович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Усманова Дурдона Джурабаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Ибрагимов Азиз Юлдашевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Абу Али ибн Сино номидаги**  
**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашининг 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 (\_\_\_\_ рақами 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 бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

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

**А.Н. Арипов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Сўнги йилларда бутун дунёда юрак ишемик касалликлари (ЮИК) кўпайиши натижасида уларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) каби оғир асоратларнинг ривожланиши амалий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. СЮЕ юрак-қонтомир тизимининг кўп тарқалган, зўрайиб боровчи ва нохуш оқибатли асоратлардан ҳисобланади. Унинг ижтимоий аҳамияти беморларда ногиронлик ва ўлим даражасининг юқорилиги ҳаёт сифатининг ёмонлашуви ҳамда меҳнатга лаёқатлилиқнинг чекланиши билан тавсифланади. Кўп марказли тадқиқотлар натижаларига кўра, СЮЕ билан касаллаган шахисларда тўсатдан юз берувчи ўлим хавфи, у мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан 5 баробар юқори эканлиги аниқланган. Ушбу оғир асорат жаҳондаги умумий ўлим ҳолатларининг 16% ни ташкил этади ва ҳар йили тахминан 17.9 миллион киши айнан шу гуруҳга кирувчи ҳасталиклар оқибатида ҳаётдан кўз юммоқда. Шу муносабат билан ЮИК мавжуд бўлган беморларда унинг ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, самарали даволаш усулларини такомиллаштириш ва профилактика чораларини амалга ошириш замонавий тиббиёт олдида турган энг муҳим ва долзарб вазифалардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда ЮИК билан оғриган беморларда СЮЕ ривожланишининг патогенетик асосларини ўрганиш ҳамда генетик омилларнинг тутган ўрнини баҳолаш ҳисобига, уларни даволаш ва профилактика чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилагн илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Маълумотларига кўра «Дунё аҳолисининг 2-4% СЮЕ билан ҳасталанган бўлиб, ушбу ташхис аниқлангандан сўнги 5 йил ичида юзага келадиган ўлим ҳолати аёлларда 45%, эркакларда эса 60% ни ташкил қилади, яқин 20 йил ичида унинг аҳоли орасида тарқалганлиги 25%га ошиш эҳтимоли мавжуд...»<sup>1</sup>. Сўнги ўн йилликда ўтказилган тадқиқотлар натижалари СЮЕ ривожланиши ва авж олишида генетик омилларнинг ҳиссаси катта эканлигидан далолат беради. ЮИК билан оғриган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар орқали СЮЕ ривожланиш хавфининг патогенезини тушуниш ушбу жараённинг стратификацияси ҳақидаги тасаввурларимизни ўзгартириши ва касалликни даволаш ва олдини олишга янги терапевтик ёндашувларни излашга ёрдам бериши мумкин. Бу борада, юқори технологик усулларни қўллаш ва ушбу тоифадаги беморларда янги молекуляр-генетик маркерларни ўрганиш СЮЕ клиник кечишини ташхислаш ва башоратлашни такомиллаштиришда муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, аҳоли ўртасида ноинфекцион касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини олдини олиш ҳамда беморлар усун қулай шарт-шароитлар яратиш, уларни зарур дори воситалари билан узлуксиз таъминлаш бўйича кенг қўламлик чора-

---

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

тадбирлар амалга-оширилмоқда. Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган еттига устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегиясига аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш бўйича вазифалар киритилган<sup>2</sup>. Шу муносабат билан, юрак-қон томир касалликлари бўйича тиббий ёрдамни янги босқичга кўтариш, даволаш усулларини оптималлаштириш ва беморларнинг хаёт сифатини яхшилаш учун юқори технологик текширувларни жорий этиш муҳим аҳамиятга эга. Бу чоралар юрак-қон томир касалликларидан келиб чиқувчи ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиришдаги асосий омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жахонда юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик механизмларини текширишга бағишланган бир қатор илмий изланишлар амалга оширилмоқда (Bragazzi N.L., 2021). Сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш, шифохонада ётиш муддатини қисқартириш, уларнинг хаёт сифатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлим даражасини камайтириш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (Резник Е.В., 2020). Тиббиётда эришилган натижаларга қарамай, юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта аниқлашнинг молекуляр-генетик асослари хали ҳам тўлиқ ишлаб чиқилмаган (Kucher A.N., 2023). Шу сабабли, уни ривожланиш хавфи ва клиник кечишини эрта башоратлашда муҳим омил бўлган молекуляр-генетик маркерларни баҳолаш, даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида сурункали юрак етишмовчилигининг асосий патогенетик механизмларини, клиник хусусиятларини, даволаш ва профилактикасини аниқлашга қаратилган илмий изланишлар натижасида бир қатор муҳим натижаларга эришилган. Жумладан, Gorący I. ва бошқалар (2022) ўз илмий

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

изланишларида Полшаллик беморларда ренин-ангиотензин тизимининг генетик вариантлари ва юрак етишмовчилиги хавфини ўрганган. Buddeke J. ва бошқалар (2020) юрак етишмовчилиги туфайли шифохонага ётқизилган беморлар ўртасида ўлим ҳолатини ва уларнинг патогенезини ўрганишган. Шунингдек, Povysil G. ва бошқалар (2021) юрак етишмовчилигига чалинган беморларда кам учрайдиган генетик ўзгаришларнинг клиник аҳамиятини баҳолаган. Teramoto K. ва бошқалар (2022) олиб борган тадқиқотда чап қоринчанинг отиб бериш фракцияси сақланган сурункали юрак етишмовчилигининг эпидемиологияси ва клиник хусусиятлари қамраб олинган.

Ўзбекистонда сурункали юрак етишмовчилиги билан боғлиқ муаммоларга оид бир қатор илмий ишлар олиб борилган. Жумладан, сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда чап қоринчанинг диастолик функцияси баҳоланган (Закирова Г.А., 2018). Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин – альдостерон тизими генлар полиморфизмининг аҳамияти баҳоланган (Гадаев А.Г., 2019). Курбонов А.К. (2019) сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш, унинг оқибатларини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда биологик маркерларнинг аҳамиятига оид тадқиқотлар олиб борган. Кодирова Ш.С. (2020) томонидан сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларнинг клиник-психологик ҳолатини таҳлил қилишга қаратилган тадқиқот ўтказилган. Гадаева Н.А. (2021) сурункали юрак етишмовчилиги негизда Covid-19 ўтказган беморлар буйраклар ичи гемодинамикасига оид тадқиқотлар олиб борган. Тўрақулов Р.И. (2021) сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечганда даволаш алгоритмига оид изланишлар олиб борган. Мухамедова М.Г. (2021) эса юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришларни ва сурункали юрак етишмовчилигининг кўринишларини ўрганган. Нарзуллоева Д.С. (2022) ишемик этиологияга эга сурункали юрак етишмовчилигида сакубитрил/валсартан дори воситасининг миокард ҳажмининг гипернациясини яхшилашга таъсирини аниқлаган. Шамсутдинова Г. Б. (2023) турли хил таркибий қисмларга эга дори воситаларининг эндотелий дисфункцияси ва сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларнинг функционал захирасига таъсирини ўрганган. Шу билан бирга мамлакатимизда сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланишида плазма гомоцистеини даражаси ҳамда MTHFR, VEGF ва Trp53 генетик маркерларининг ўзгаришларига оид илмий асосланган изланишларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини башоратлаш учун молекуляр-генетик омиллар асосида янги тамойилларни ишлаб чиқиш ҳамда СЮЕ хавфини эрта аниқлашда молекуляр-генетик текшириш усулларини такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим вазифа ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-

тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №012000273 сонли «Ўзбекистоннинг турли ҳудудларида сурункали ноинфекцион касалликларни эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика қилишнинг илғор инновацион технологияларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида амалга оширилган (2020 – 2024 йй).

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида молекуляр-генетик маркерлар ва қон зардобидаги гомоцистеин миқдорининг аҳамиятини баҳолаш ҳамда касалликнинг ривожланиш хавфи ва клиник кечишини эрта башорат қилиш алгоритмини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

гипергомоцистеинемиянинг сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва клиник кечиши билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида TP53 апоптик ДНКга боғлиқ оқсил гени полиморфизмининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида фолат алмашинуви детерминант генларининг Glu429Ala полиморф варианты аҳамиятини ўрганиш;

сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи, клиник кечиши ва оғирлик даражасини таснифлашда VEGF ўсиш омиллари полиморф локусининг ролини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи ва клиник кечишини башорат қилиш мезонларини такомиллаштириш ҳамда алгоритм ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 208 нафар шахс тадқиқотга жалб этилди. Буларни 103 нафари асосий гуруҳни ташкил этган СЮЕ ФС, III- IV ли беморлар ва 105 нафар шартли-соғлом шахслардан иборат таққослаш гуруҳи ташкил этди.

**Тадқиқот предмети** сифатида умумий клиник тадқиқотлар шунингдек, молекуляр-генетик тадқиқотлар учун периферик қон зардоби олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда, сурункали юрак етишмовчилигини диагностика стандартлари, клиник-лаборатор, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:**

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гипергомоцистеинемия сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини ошириши ҳамда чап қоринчанинг отиш фракциясини сезиларли даражада камайтириши аниқланган;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда MTHFR (Glu429Ala) полиморф локусининг нохуш Ala/Ala гомозигот генотиби аниқланганда сурункали юрак етишмовчилиги ва унинг оғир клиник шакли ривожланиш хавфини ортиши исботланган;

VEGFA гени C-634G полиморфизмининг салбий C/C генотиби сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда чап қоринча отиш фракцияси пасайиш хавфини ишончли даражада 5.3 марта ошириши аниқланган;

TP53 генидаги Pro47Ser ва Pro72Arg полиморфизмлари сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва унинг оғирлик даражасини баҳолашда мустақил прогностик маркер сифатида хизмат қилиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва клиник кечишида MTHFR (Glu429Ala) генетик маркерининг ноқулай Ala/Ala генотипларини ҳамда плазма гомоцистеини миқдорини аниқлашнинг прогностик самарадорлиги асосланган;

VEGFA гени C-634G полиморфизмининг салбий C/C генотипи аниқланиши сурункали юрак етишмовчилиги ва унинг оғир клиник шакли ривожланиши хавфини башоратлашда муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган;

сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва клиник кечишини хусусиятларини аниқлаш учун ушбу беморларда TP53 гени Pro47Ser ва Pro72Arg полиморф локусларини таҳлил қилиш зарурати аниқланган;

молекуляр-генетик тадқиқот натижаларига кўра, сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларни олиб бориш учун такомиллаштирилган алгоритм ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** қўлланилган замонавий назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, клиник материаллар ва кузатувлар сонининг етарлиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, молекуляр-генетик ва статистик усуллар қўлланилгани, ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, молекуляр-генетик тадқиқот натижалари сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини аниқлаш ва касаллик ривожланишининг олдиндан башоратлаш ва унинг олдини олиш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда қондаги гомоцистеин миқдори ва MTHFR (Glu429Ala), VEGFA (C-634G), TP53 гени Pro47Ser ва Pro72Arg полиморфизмларини аниқлашни сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва клиник кечишини башоратловчи маркер сифатида қабул қилиш ҳамда ишлаб чиқилган махсус мезонлар ёрдамида даволаш ва профилактик чора-тадбирларини такомиллаштириш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи ва клиник кечишини башорат қилишнинг клиник-лаборатор маркерларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда гипергомоцистеинемия сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини ошириши ҳамда чап қоринчанинг отиш фракциясини сезиларли даражада камайтириши аниқланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда би-7у-сон билан тасдиқланган "Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини эрта башоратлашнинг молекуляр-генетик жихатлари" номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29-январдаги 26-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 29-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/02-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: плазма гомоцистеини миқдорини сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфини ҳамда оғирлик даражасини аниқлаш маркери сифатида қўллаш ушбу тоифадаги беморларда эрта босқичларда профилактика ва даво чораларини бошлаш ва мақсадга мувофиқ бўлмаган, кўп харажатли клиник-лаборатор текшириш усулларини тайинлашни қисқартириш орқали беморлар учун молиявий харажатларни сезиларли даражада камайтириш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: эрта босқичларда плазма гомоцистеини даражасини ўрганиш сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта аниқлаш учун қўшимча лаборатор-инструментал текширувлар талаб қилинмайди, қўшимча текширувлар учун вақт ва моддий харажатларни камайтириш ва ўз вақтида профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш орқали ногиронликни камайтириш ҳамда беморларни маблағларини тежаш имконини беради. Хулоса: юрак ишемик касаллиги бор беморларда қондаги гомоцистеин миқдорини баҳолаш сурункали юрак етишмовчилигининг оғирлиги бўйича ишончли маркер сифатида кўриб чиқиш имконини беради, шу билан сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфини ва клиник кечишини башоратлашда салмоқли хисса қўшади.

*иккинчи илмий янгилик:* юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда MTHFR (Glu429Ala) полиморф локусининг нохуш Ala/Ala гомозигот генотиби аниқланганда сурункали юрак етишмовчилиги ва унинг оғир клиник шакли ривожланиш хавфини ортиши исботланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда би-7у-сон билан тасдиқланган "Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини эрта башоратлашнинг молекуляр-генетик жихатлари" номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29-январдаги 26-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 29-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/02-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: юрак ишемик

касаллиги мавжуд беморларда MTHFR (Glu429Ala) полиморф локусини текшириш сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи ва унинг клиник кечишини эрта башоратлаш ва беморларнинг хаёт сифати ёмонлашиши ҳамда ўлим кўрсаткичини камайтиришга имкон берган. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи ва унинг клиник кечишини эрта башорат қилиш орқали унга ўз вақтида даволаш ва профилактик чора-тадбирларини кўриш касалликдан кейинги узок муддатли ногиронлик ҳолларини камайтиради, беморларнинг хаёт сифати яхшиланади ва меҳнат қобилиятининг сақланиб қолишига олиб келади, бу эса беморларга ва давлатга ижтимоий-иқтисодий юкламани камайтиради. Хулоса: MTHFR Glu429Ala полиморфизмини текширишни амалиётга татбиқ этиш натижасида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини олдини олишни ўз вақтида профилактика тадбирларини режалаштирилиши ва амалга оширилиши орқали сарфланадиган харажатларни 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 87500 сўмга, бюджетдан ташқари маблағларни 110000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

*учинчи илмий янгилик:* VEGFA гени C-634G полиморфизмининг салбий C/C генотиби сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда чап қоринча отиш фракцияси пасайиш хавфини ишончли даражада 5.3 марта ошириши аниқланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда би-7у-сон билан тасдиқланган "Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини эрта башоратлашнинг молекуляр-генетик жихатлари" номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29-январдаги 26-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 29-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/02-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: VEGFA гени C-634G полиморфизмини ўрганиш юрак ишемик касаллиги бор беморларда сурункали юрак етишмовчилиги каби оғир асоратларнинг камайиши ҳисобига беморлар турмуш тарзининг яхшиланиши ва умр кўриш давомийлигини узайишига олиб келиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфи бўлган беморларда хасталикни молекуляр-генетик жихатларини ўрганиш натижалари ушбу турдаги беморларга ўз вақтида бирламчи профилактика тадбирларини режалаштирилиши ва амалга оширилиши орқали сарфланадиган харажатларни 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1112000 сўмга, бюджетдан ташқари маблағларни 982000 сўмга иқтисод қилиш имконини беради. Хулоса: ушбу беморларда касалликни асоратларини ривожланишини эрта башорат қилиш ногиронлик ва ўлим даражасини сезиларли камайтирган, бу эса даволаш билан боғлиқ харажатларни сезиларли даражада қисқартириш орқали беморларга ва давлатга ижтимоий-иқтисодий юкламани камайтириш имконини берган;

*тўртинчи илмий янгилик:* TP53 генидаги Pro47Ser ва Pro72Arg полиморфизмлари сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва унинг оғирлик даражасини баҳолашда мустақил прогностик маркер сифатида хизмат қилиши асосланганлиги бўйича таклифлар Андижон давлат тиббиёт институти эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 27 январда би-7у-сон билан тасдиқланган "Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини эрта башоратлашнинг молекуляр-генетик жихатлари" номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти кўп тармоқли шифохонаси бўйича 2025-йил 29-январдаги 26-сон ҳамда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган филиали бўйича 2025-йил 3-мартдаги 29-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 18 апрелдаги 15/02-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: TP53 гени Pro47Ser ва Pro72Arg полиморф локусларини амалиётга жорий этиш сурункали юрак етишмовчилиги каби асоратлар ривожланишининг хавфини камайтиришга, тиббий ёрдам сифатини оширишга ва унинг профилактикасида ижобий самарадорликка эришиш имконини берган. Иқтисодий самарадорлик: Молекуляр-генетик тадқиқотлардан фойдаланиш сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланиш хавфини ва клиник кечишини эрта башорат қилишга, шунингдек, ушбу касалликнинг диагностикаси, мониторинги ва даволашга сарфланадиган харажатларни сезиларли даражада камайтириш имконини берган. Хулоса: молекуляр-генетик текширувлар орқали беморларда сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш хавфини камайтириш натижасида 1 нафар бемордан бюджет маблағларини 1250000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 955000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 113 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш қисмида** мавзунинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган бўлиб, унинг объекти ва предмети кўрсатилган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари

ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги асослаб берилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилинганлиги баён қилинган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилигини диагностика қилишнинг долзарб йўналишлари ва даволашнинг янги имкониятлари**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг батафсил шарҳлари келтирилган. ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ ривожланиши патогенези таҳлил қилинган, ушбу хасталик ривожланишининг клиник-лаборатор ва молекуляр-генетик механизмлари тўғрисида замонавий қарашлар баён қилинган ҳамда ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки тушунтиришни талаб қиладиган жиҳатлари кўрсатиб берилган.

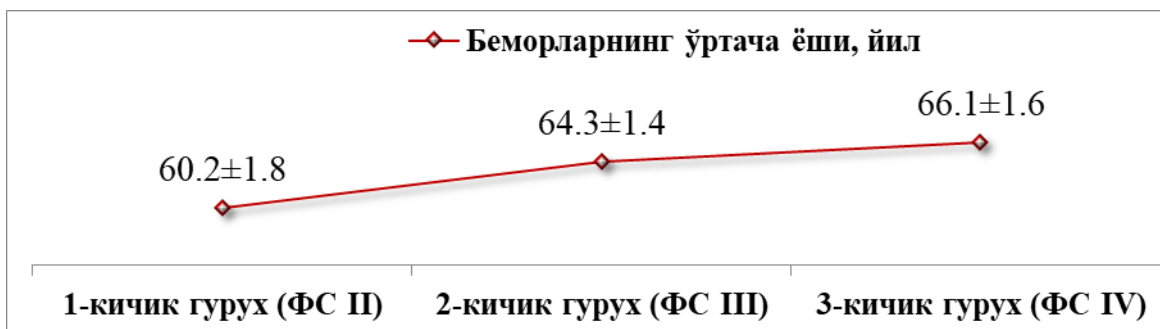
Диссертациянинг «**Клиник материаллар ва тадқиқот усулларига умумий тавсиф**» деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот материаллари ва усулларининг тавсифи келтирилган. Тадқиқотга клиник ва инструментал маълумотлар асосида тасдиқланган 103 нафар СЮЕ ташхиси қўйилган беморлар (ўртача ёши  $63.6 \pm 0.9$  ёшни ташкил этди) ва 105 нафар шартли-соғлом кўнгилли шахслар (ўртача ёши  $61.2 \pm 1.4$  ёшни ташкил этди) жалб қилинди.

Назорат намунаси учун материал сифатида мустақил равишда ажратилган ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг ДНК банкида сақланадиган геномик ДНК препаратлари ишлатилган.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар жараёнида ДНКни ажратиш олиш учун биологик материалдан намуна олиш белгиланган тартибда инсон ҳуқуқларига амал қилиш орқали, тиббий кўрикдан ўтказиладиган барча беморлар хабардор этилган ҳамда ихтиёрий розилиги олинганидан сўнг амалга оширилган.

СЮЕ ташхиси беморларнинг шикояти, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор - асбобий текширишлар натижаларига кўра Европа кардиологлар жамияти томонидан 2016 йилда қабул қилинган “Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича тавсиялар” асосида қўйилди. Унинг функционал синфлари (ФС) Нью-Йорк кардиологлар ассоциацияси (New-York Heart Association, 1964) таснифи ҳамда 6 дақиқалик юриш синамаси натижаси асосида аниқланди.

Тадқиқотга жалб этилган 103 нафар асосий гуруҳни ташкил этган беморлар клиник - гемодинамик ҳолати, ЭхоКГ кўрсаткичларига кўра ва олти дақиқалик юриш синамаси (ОЮС) ҳамда кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди: шунга кўра, II ФС гуруҳига 33 нафар бемор кириб, уларнинг ўртача ёши  $60.2 \pm 1.8$  ни ташкил этди. III ФС гуруҳини ўртача ёши  $64.3 \pm 1.4$  бўлган 37 бемор ва IV ФС ни ўртача ёши  $66.1 \pm 1.6$  бўлган 33 нафар беморлар ташкил этди (1-расм).



**1-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд бўлган асосий гуруҳ беморларининг ёш хусусиятлари**

Текширув натижалари бўйича беморларнинг жинси бўйича тақсимооти хақидаги маълумотлар 1-жадвалда келтирилган. Асосий гуруҳдаги 103 нафар беморларнинг 42.7% ни эркеклар, 57.3% ни эса аёллар ташкил этди. Жадвал маълумотларини таҳлил қилиш натижасида СЮЕ ФС IV даражаси билан оғриган беморлар орасида эркек жинсли беморлар сони СЮЕ ФС II (30.3%) ва СЮЕ ФС III (35.1%) даражаларидаги кичик гуруҳларга нисбатан юқори эканлиги қайд этилди. Мазкур гуруҳда эркеклар 63.6% ни ташкил қилган бўлса, аёллар улуши 36.4% га тенг бўлди (1- жадвал).

Аксинча, СЮЕ ФС II ва СЮЕ ФС III даражаларидаги кичик гуруҳларда беморларнинг асосий қисмини аёллар ташкил этгани кузатилди. Хусусан, СЮЕ ФС II гуруҳида аёллар улуши 69.7% ни (эркеклар 30.3%), СЮЕ ФС III гуруҳида эса 64.9% ни (эркеклар 35.1%) ташкил этган (1- жадвал).

**1-жадвал**

**Беморларни жинсига кўра тақсимланиши**

Жинс	Беморлар гуруҳи			
	ФС II n=33	ФС III n=37	ФС IV n=33	Умумий беморлар сони (n=103)
Эркек	30.3% (33/10 та)	35.1% (37/13 та)	63.6% (33/21 та)	42.7% (103/44 та)
Аёл	69.7% (33/23 та)	64.9% (37/24 та)	36.4% (33/12 та)	57.3% (103/59 та)

Тадқиқот натижаларига кўра, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан энг кўп касалланувчи гуруҳлар 45–59 ёш ва 60–74 ёшдаги беморлардир (26.2 ва 59.2%). Шу билан бирга, 18–44 ёшлилар гуруҳида СЮЕ ҳолатлари анча кам бўлиб, атиги 3.9% ни ташкил этган.

75 ёшдан катта бўлган қариялар орасида СЮЕ ҳолатлари тадқиқот иштирокчиларининг 10.7% ида қайд этилган. Қизиғи шундаки, узоқ умр кўрувчилар (90 ёш ва ундан катта) орасида асосий гуруҳда СЮЕ ҳолатлари аниқланмаган.

Кўйилган мақсад ва вазифаларга мос равишда тадқиқот дастури ишлаб чиқилди ва ишимиз давомида СЮЕ хасталигининг диагностика стандартлари,

инструментал, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотимизнинг биринчи босқичда барча беморлар ЭКГ, ЭхоКГ, олти дақиқалик юриш синамаси (ОДЮС), АҚБ ва пульсни ўлчаш каби клиник ва инструментал текширувлардан ўтдилар.

Ишнинг иккинчи босқичида барча ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун лаборатор диагностика усуллари ўтказилди, шу жумладан липид спектрини, қонда глюкоза даражасини, коагулограмма шунингдек плазма гомоцистеини микдорини аниқлашдан иборат эди.

Ушбу ишнинг учинчи босқичида СЮЕ ривожланиши билан боғлиқ муҳим генетик ДНК полиморфизмларининг, апоптик ДНК га боғлиқ оқсил TP53 генининг полиморфизми, ўсиш омили VEGF полиморф маркери ва фолат цикли MTHFR (Glu429Ala) генининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталари ўрганилди. ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ хасталигининг ривожланишида ушбу полиморф маркерларнинг роли ва аҳамияти баҳоланди.

Тадқиқ қилинаётган генларнинг мутациялари ва полиморфизмларининг учраш таксимоти таҳлили «case-control» (ҳолат-назорат, икки намунани таққослаш) шакли туридаги моделдан фойдаланиш орқали амалга оширилди. ПЗР (полимераз занжирли реакция) таҳлиллари Applied Biosystems 2720 (АҚШ) и CG1-96 («Corbett Research» QUAGEN Германия) ва Rotor Gene Q (QUAGEN Германия) термоциклерлари ёрдамида амплификация дастурларига мувофиқ амалга оширилди. Беморлардан қон олишда ЭДТА си бор Vacutainer Becton Dickinson International (АҚШ) стандарт вакуум-пробиркаларидан фойдаланилди.

Тадқиқот давомида олинган натижаларга статистик ишлов бериш персонал компьютернинг Microsoft Office Excel ҳамда «Stat Soft Statistica 10.0» дастурли пакетларини қўллаган ҳолда ўтказилди. Ўрганилаётган кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги (t) Стьюдент мезони ёрдамида баҳоланди. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар  $P < 0.05$  ишончилик даражаси билан белгиланди. Генетик маълумотларни таҳлили «GenePop» (Genetics of Population) учун Харди-Вайнбер каноник тарқалишидан ўрганилаётган ДНК полиморфизмлари генотипларини оғишини баҳолаш компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди (<http://wbimed.curtin.edu.au/genepop>).

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида шифохонага ётқизилган беморларда асосий клиник-лаборатор кўрсаткичларини ўрганиш натижаларига баҳо берилган.

Текширилган СЮЕ II ФСли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ олти дақиқалик юриш синамаси (ОЮС) натижаларига кўра  $372.70 \pm 5.48$  метрни ташкил қилди. СЮЕ III ва IV ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ СЮЕ II ФСли беморлар ОЮС натижаларидан сезиларлиқ пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда  $202.43 \pm 7.43$  ва  $91.03 \pm 6.87$  метрларни ташкил этди ( $p < 0.001$ ). Шу билан бирга, жисмоний

зўриқишларга чидамлик СЮЕ III ФСли беморларга қараганда СЮЕ IV ФСли беморларда ишончли равишда пасайган ( $p < 0.001$ ).

ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлиliga кўра, СЮЕ билан хасталанган 103 нафар беморларда чап қоринчанинг отиш фракциясининг (ОФ) ўртача қийматлари куйдагича бўлди: СЮЕ II ФСли беморларда-  $57.4 \pm 1.6\%$ , СЮЕ III ФСли беморларда-  $51.6 \pm 2.0\%$  ва СЮЕ IV ФСли беморларда-  $45.8 \pm 2.3\%$  ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар, СЮЕ функционал синифи юқорилаган сари беморларда юракнинг чап қоринчасини отиш фракцияси ўртача қийматлари сезиларли равишда пастлаб борганини кўрсатади ( $p < 0.05$ ).

СЮЕ билан касалланган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлиliga кўра, чап қоринчанинг (ЧҚ) систолик дисфункцияси (ОФ  $< 40\%$ ) 20 нафар ( $19.4\%$ ; ОФ ўртача  $31.8 \pm 1.3\%$ ) беморларда аниқланди. Шу билан бирга, 103 нафардан иборат асосий гурухнинг яна 23 та ( $22.3\%$ ; ОФ ўртача  $46.2 \pm 0.5\%$ ) беморида ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши ( $40-49\%$ ) кузатилди. Қолган 60 нафар ( $58.3\%$ ; ОФ ўртача  $60.3 \pm 0.8\%$ ) беморда ЧҚ ОФ  $50\%$  дан юқори эканлиги қайд этилди.

Кичик гурухлар кесимида УХ нинг ўртача кўрсаткичи СЮЕ IV ФСли беморларда энг юқори қийматларга эга бўлди ва мос равишда  $5.8 \pm 0.2$  ммоль/л ни ташкил этди ва СЮЕ II ФСли беморлар гурухига нисбатан сезиларли равишда юқори бўлди ( $p < 0.05$ ). Аксинча, СЮЕ II ФСли беморлар гурухида ушбу кўрсаткич кичик гурухлар орасида энг паст натижаларни кўрсатди ва  $5.1 \pm 0.2$  ммоль/л ни ташкил этди. Липид спекторининг ушбу параметрининг ўртача кўрсаткичи СЮЕ III ФСли беморлар орасида  $5.3 \pm 0.2$  ммоль/л даражада аниқланди.

Текширилаётган асосий гурух беморларининг 2 ва 3 кичик гурухлари орасида триглицеридлар миқдорининг ўрта қийматлари  $1.6 \pm 0.1$  ммоль/л ва  $1.9 \pm 0.1$  ммоль/л ҳолатда эканлиги аниқланди ҳамда СЮЕ II ФСли беморлар гурухига ( $1.3 \pm 0.1$  ммоль/л) нисбатан сезиларли даражада юқори кўрсаткичларни қайд этди ( $p < 0.05$ ).

Текширувлар шуни кўрсатдики, 1-гурух беморларда юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) ва паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) миқдори  $1.4 \pm 0.1$  ва  $3.8 \pm 0.2$  ммоль/л ни, 2-гурух беморларида эса  $1.1 \pm 0.1$  ва  $3.9 \pm 0.1$  ммоль/л ни, 3-кичик беморлар гурухида  $0.9 \pm 0.1$  ва  $4.7 \pm 0.1$  ммоль/л ни ташкил этди. Паст зичликдаги липопротеидлар миқдоридаги фарқлар СЮЕ II ва III ФСли гурух беморлари орасида ахамиятсиз бўлса, ушбу гурух беморларига нисбатан СЮЕ IV ФСли беморларда ПЗЛП сезиларли равишда юқори қийматларни ташкил этди ( $p < 0.05$ ). ЮЗЛП лар эса 2-3 кичик гурухларда СЮЕ II ФСли беморларга нисбатан ахамиятли даражада паст бўлди ( $p < 0.05$ ).

Тадқиқотимизнинг кегинги босқичида барча беморлар ва шарли-соғлом иснонларда қондаги гомоцистеин миқдори ва гипергомоцистеинемиянинг учираш сони ўрганилди.

Текширувлар натижасини шуни кўрсатдики, 103 нафар СЮЕ мавжуд беморлардан иборат асосий-гурухда влазма гомоцистеинининг миқдори  $20.4 \pm 0.5$  ммоль/л ни ташкил этиб назорат гурухига нисбатан сезиларли

равишда юқори кўрсаткичга эга бўлди, респондентлар гуруҳида эса ушбу кўрсаткич мос равишда  $9.3 \pm 0.6$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ) (2-жадвал).

Гомоцистеин миқдори СЮЕ мавжуд беморларнинг учала кичик гуруҳида ҳам шартли-соғлом инсонлар гуруҳига қараганда ишонарли юқори кўрсаткичлага эга бўлиб 1-гуруҳда  $18.0 \pm 0.8$  ммоль/л ни, 2-гуруҳда  $20.5 \pm 0.7$  ммоль/л ва 3-кичик гуруҳда  $22.8 \pm 0.7$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ) (2-жадвал).

Кичик гуруҳлар орасида СЮЕ ФС ортиб бориши билан қондаги гомоцистеин миқдори ахамиятли даражада юқорилаб бориши аниқланди.

**2-жадвал**

**Асосий тадқиқот гуруҳи беморлари ва назорат гуруҳида гомоцистеиннинг ўртача даражаси**

Беморлар	Умумий беморлар n=103	1 – гуруҳ СЮЕ ФС II n=33	2-Гуруҳ СЮЕ ФС III n=37	3-Гуруҳ СЮЕ ФС IV n=33	Назорат гуруҳи n=43
<b>Гомоцистеин</b>	$20.4 \pm 0.5^*$	$18.0 \pm 0.8^*$	$20.5 \pm 0.7^{**}$	$22.8 \pm 0.7^{***}$	$9.3 \pm 0.6$

**Изоҳ:** \* – Беморлар гуруҳи ҳамда назорат гуруҳлари ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги  $p < 0.001$ . \*\*-1 гуруҳ ҳамда 2 гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги  $p < 0.001$ . \*\*\*- 1 ва 2- гуруҳ ҳамда 3-гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги  $p < 0.001$ .

Текширилаётган беморлар ўртасида гипергомоцистеинемиянинг учираш сонининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, СЮЕ ФС II мавжуд беморлар гуруҳида 60.6% ҳолатларда гомоцистеин миқдорининг ортиши кузатилган ва  $21.4 \pm 0.5$  ммоль/л ни ташкил этган бўлса, СЮЕ ФС III ли беморлар орасида 78.4% ҳолатларда ушбу кўрсаткич нормадан юқорилиги қайд этилди ва унинг ўртача қийматлари  $22.4 \pm 0.5$  ммоль/л га тенг бўлди ( $p > 0.05$ ). СЮЕ ФС II ва III гуруҳлар ўртасида гипергомоцистеинемиянинг учираш сони ва ўртача қийматлари орасида ахамиятли фарқлар кузатилмаган бўлсада, гипергомоцистеинемиянинг учираш сони ортиб бориши билан СЮЕ ФС юқорилаб бориш хавфи 2.4 мартта ортишига тенденция мавжуд (78.4% қарши 60.6%;  $\chi^2=2.6$ ;  $P=0.1$ ;  $OR=2.4$ ; 95%CI:0.83-6.73) ни ташкил этди.

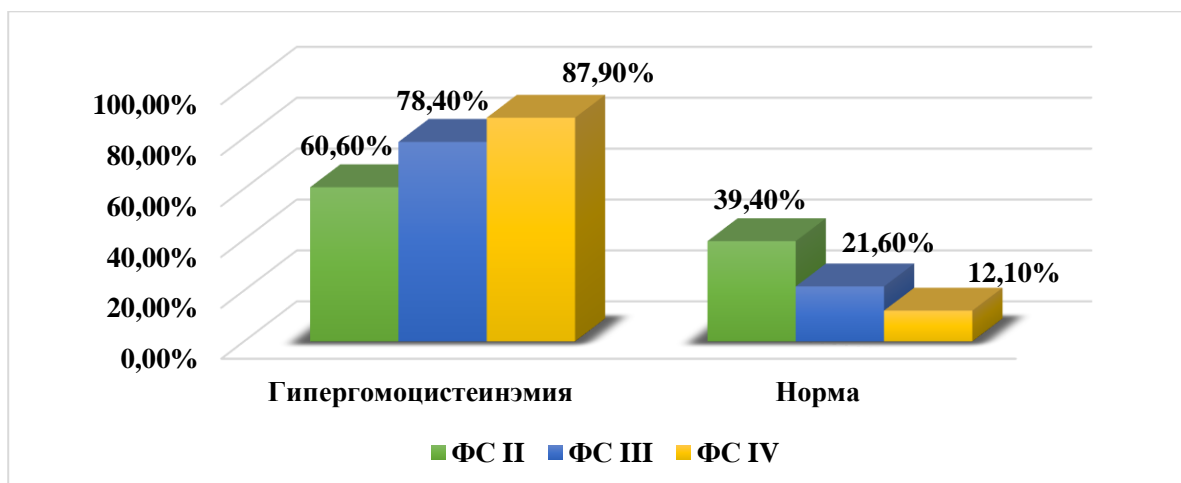
СЮЕ ФС IV ли беморлар гуруҳининг 87.9% да плазма гомоцистеини миқдори ортиши кузатилди ва унинг ўртача кўрсаткичи  $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л ни ташкил этди. СЮЕ ФС IV ли гипергомоцистеинемия аниқланган беморлар гуруҳида унинг ўртача қиймати СЮЕ ФС II ва III гуруҳларидаги беморларга нисбатан ахамиятли даражада юқорилиги қайд этилди ( $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л қарши  $21.4 \pm 0.5$  ммоль/л ва  $22.4 \pm 0.5$  ммоль/л) ( $p > 0.05$ ).

Қондаги гомоцистеин миқдорининг ортиши ўртасида СЮЕ ФС III ва IV ли беморлар гуруҳларида ахамиятсиз фарқларга қарамай, гомоцистеин миқдорининг ортиш эҳтимоли СЮЕ ФС IV мавжуд беморлар гуруҳида 2.0 мартта юқори бўлишига сустр тенденция мавжуд (87.9 қарши 78.4%;  $\chi^2=1.1$ ;  $P=0.3$ ;  $OR=2.0$ ; 95%CI:0.54-7.38).

Шу билан бирга, гипергомоцистеинемия ривожланганда СЮЕ ФС II ли беморларга нисбатан СЮЕ нинг оғир кечиши яъни СЮЕ ФС IV ривожланиш

эхтимоллий хавфи сезиларли равишда 4.7 мартта юқорилиги аниқланди (87.9 қарши 60.6%;  $\chi^2=6.4$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=4.7$ ; 95%CI:1.34-16.57).

СЮЕ мавжуд беморларда гомоцистеин ўртача даражаси ва гипергомоцистеинемиянинг учираш сонини юракнинг отиш фракциясига (ОФ) боғлиқлигини ўрганиш натижаларимиз шуни аниқладики, ОФ сақланган (ОФ >50) беморлар гуруҳида гомоцистеиннинг миқдори энг паст кўрсаткичга эга бўлиб ОФ (ОФ 40-49% ва <40%) си пастлаган беморларга қараганда сезиларли равишда паст бўлди ( $18.3 \pm 0.6$  ммоль/л қарши  $21.7 \pm 0.7$  ммоль/л ва  $25.2 \pm 0.7$  ммоль/л) ( $p<0.001$ ).



**2-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда гипергомоцистеинемиянинг функционал синифга боғлиқ равишда учраш сони.**

Шу билан бирга, 2 (ОФ 40-49%) ва 3-гуруҳ (ОФ <40%) беморлари ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги хам  $p<0.001$  дан паст бўлди ва гомоцистеиннинг миқдори ОФ <40% да паст бўлган беморлар орасида ОФ нисбий пастлаган беморлар гуруҳига нисбатан ахамиятли юқори бўлганлиги кузатилди ( $25.2 \pm 0.7$  ммоль/л қарши  $21.7 \pm 0.7$  ммоль/л).

Гипергомоцистеинемиянинг учираш сони текширилаётган гуруҳлар ўртасида қуйдагича бўлди: ОФ сақланган (ОФ >50) беморларнинг - 65.0%, ОФ 40-49% бўлган гуруҳ орасида- 87.0% ва ОФ <40% дан паст бўлган текширилувчилар орасида- мос равишда 95.0% холатларда аниқланди. Яъни, СЮЕ мавжуд беморларда гипергомоцистеинемия аниқланганда юракнинг отиш фракциясини сезиларли даражада пастлашига олиб келиш хавфи 3.6 ва 10.2 мартта юқори (87.0 қарши 65.0%;  $\chi^2=3.9$ ;  $P=0.05$ ;  $OR=3.6$ ; 95%CI:0.96-13.50 ва 95.0 қарши 65.0%;  $\chi^2=6.8$ ;  $P=0.009$ ;  $OR=10.2$ ; 95%CI:1.28-81.87).

Текширилаётган гуруҳлар ўртасидаги гипергомоцистеинемия мавжуд беморларда гомоцистеин миқдорининг ўртача кўрсаткичи ОФ сақланган (ОФ >50-  $21.2 \pm 0.3$  ммоль/л) гуруҳ беморларида ОФ (ОФ 40-49%-  $22.9 \pm 0.4$  ммоль/л ва <40%-  $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л) си пастлаган беморларга қараганда ишончлили даражада паст бўлганлигини кўрсатди ( $p<0.001$ ).

Шундай қилиб, плазма гомоцистеинининг миқдорини референс кўрсаткичларидан ортиши ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ нинг ривожланиш

хавфини оширади ҳамда унинг оғир кечишига, яъни ушбу беморларда юракнинг отиш фракцияси сезиларли даражада пасайишига сабаб бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Диссертациянинг «**Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва клиник кечишида номзод ген полиморфизмларининг прогностик аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ ривожланиши билан боғлиқ муҳим генетик ДНК полиморфизмларининг, апоптик ДНК га боғлиқ оксил TP53 генининг полиморфизми, ўсиш омили VEGF полиморф маркери ва фолат цикли MTHFR Glu429Ala генининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частоталари ўрганилди ҳамда ушбу беморларда СЮЕ ривожланиши ва клиник кечишида ушбу полиморф маркерларнинг прогностик хусусиятлари таҳлили келтирилган.

Назорат гуруҳи ва беморларнинг ўрганилаётган гуруҳлари намуналари генотипларнинг ассоциатив таҳлили "case-control" дизайни ёрдамида амалга оширилди. Ўрганилган генотип частоталари Харди–Вайнберг мувозанатига мос келадиган бўлса, асосий гуруҳ беморлари ёки соғлом одамлар учун репрезентатив ҳисобланган.

Тадқиқотимиз натижаларига кўра, текширилаётган асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида MTHFR генининг яна бир Glu429Ala полиморфизми аллель ва генотипларининг учираш частоталаридаги аҳамиятсиз фарқларга қарамай, мутант Ala аллели ва “ёввойи” ва “мутант” аллелларини сақловчи гетерозиготали Glu/Ala гаплотипи аниқланганда ЮИК бор беморларда СЮЕ ривожланишига тенденция мавжуд бўлиб, ушбу беморларда СЮЕ ривожланиш эҳтимоли юқоридаги аллел ва гаплотип аниқланмаган шахсларга нисбатан 1.3 ва 1.4 мартта юқори бўлади (Ala аллели - 28.0% қарши 23.0%;  $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.3; 95%CI:0.50-1.21 ва Glu/Ala гаплотипи - 42.7% қарши 35.2%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.4; 95%CI:0.78-2.40).

СЮЕ, ФС IV мавжуд беморлар гуруҳида СЮЕ ФС, II-III ҳамда шартли-соғлом донорлар гуруҳига нисбатан минор Ala аллель ва нохуш Ala/Ala генотипи улушининг ортиши аниқланди. Бу эса, ўз навбатида, ЮИК мавжуд беморларда MTHFR гени Glu429Ala полиморфизмининг минор Ala аллель ва нохуш Ala/Ala генотипи аниқланганда СЮЕ ривожланиши ва унинг клиник кечиши оғир бўлиш эҳтимолини кўрсатади.

Ушбу таҳлилларнинг натижалари ЮИК ва СЮЕ билан боғлиқ ҳолатларда индивидуал ёндашувларни ишлаб чиқишда генетик тестларнинг аҳамиятини янада тасдиқлайди.

Бундай илмий изланишлар касалликларнинг патогенезини яхшироқ тушунишга ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

Генотип таҳлили натижаларга кўра VEGFA гени (C-634G) C/C салбий генотипининг мавжудлиги СЮЕ ФС II ли беморлар гуруҳида касаллик хавфини оширувчи омил сифатида намоён бўлди, бунда OR=4.7 га. Яъни, VEGFA гени C-634G полиморфизмининг C/C салбий генотипи тарқалиш сони ушбу беморлар гуруҳида таққослаш гуруҳига нисбатан статистик ишончли ортиши кузатилди ҳамда ушбу нохуш генотип аниқланган ЮИК мавжуд беморларда

СЮЕ ФС II ривожланиш нисбий хавфи C/C салбий генотип кузатилмаган беморларга нисбатан 4.7 мартта юқорилигини кўрсатади ( $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.03$ ;  $OR=4.7$  95%CI:1.0-22.16).

СЮЕ ФС IV билан касалланган беморларда гомозиготли норхуш C аллелни учраш ҳолатларининг назорат гуруҳига қараганда 2.4 баравар кўпайиши (38.0% нисбатан 20.0% га;  $\chi^2=8.7$ ;  $P=0.003$ ;  $OR=2.4$ ; 95%CI1.34-4.45) бизга СЮЕ пайдо бўлиш ва ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлайди. Аксинча, беморлар гуруҳида ёвойи G аллелнинг камайиши эса СЮЕ ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини кўрсатади (62.0% нисбатан 80.0%га;  $\chi^2=8.7$ ;  $P=0.003$ ;  $OR=0.4$ ; 95%CI1.0.23-0.85) (3-жадвал).

### 3-жадвал

**Сурункали юрак етишмовчилиги функционал синиф IV ли беморлар ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги қон томир эндотели ўсиш омили гени C-634G полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили**

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	СЮЕ, ФС IV n=33		Таққослаш гуруҳи n=105					
	n	%	n	%				
<b>C</b>	25	38.0	42	20.0	8.7	0.003	2.4	1.34-4.45
<b>G</b>	41	62.0	168	80.0	8.7	0.003	0.4	0.23-0.75
<b>C/C</b>	5	15.2	3	2.9	6.9	0.008	6.1	1.37-26.97
<b>C/G</b>	15	45.4	36	34.3	1.3	0.2	1.6	0.72-3.54
<b>G/G</b>	13	39.4	66	62.9	5.6	0.01	0.4	0.17-0.86

Генотиплар тақсимланиши бўйича олинган натижаларни СЮЕ да патогенетик аҳамияти ўрганилганда, ёвойи гомозигот G/G генотипни касаллик келиб чиқиш хавфини камайтириши ( $\chi^2=5.6$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=0.4$  95%CI:0.17-0.86), яъни протектив аҳамияти мавжудлиги, аксинча салбий гомозигот C/C генотипларни эса касаллик ривожланиши хавфини оширувчи таъсири ( $\chi^2=6.9$ ;  $P=0.008$ ;  $OR=6.1$  95%CI:1.37-26.97) мавжудлиги топилган бўлсада, ўрганилаётган ген полиморфизми гетерозигот C/G генотипи ва касаллик ривожланиши орасидаги ўзаро боғлиқлиги статистик текширувда аҳамиятли деб топилмади. Аммо, шунга қарамасдан статистик таҳлиллар гетерозигот генотип мавжуд бўлганда ҳам СЮЕ пайдо бўлиш ва ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқлик мойиллик мавжудлигини тасдиқлайди ( $\chi^2=1.3$ ;  $P=0.2$ ;  $OR=1.6$ ; 95%CI:0.72-3.54) (3-жадвал).

Салбий гомозигот C/C ҳамда гетерозигот C/G генотиплар аниқланган беморларда СЮЕ ривожланиш хавфи эҳтимоли 6.1 ҳамда 1.6 мартта юқори

Шундай қилиб, VEGFA гени C-634G полиморфизми ва СЮЕ ривожланиш хавфи ўртасида корреляция мавжудлиги аниқланди. Бу генетик

локусни мазкур касалликнинг ривожланиши ва клиник кечишининг прогностик маркёри сифатида фойдаланиш мумкин.

Асосий гуруҳда касаллик ривожланиши билан гетерозигот Pro/Ser генотиби ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик кузатилди. Яъни ушбу гетерозигот генотип учираш сони асосий гуруҳ беморлари орасида респондентлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг гетерозигот генотиби мавжудлиги ЮИК ги бор беморларда СЮЕ ривожланиш эҳтимолини 4.5 мартта оширади (24.3% қарши 6.7%;  $\chi^2=12.4$ ;  $P=0.001$ ; OR=4.5; 95%CI:1.84-10.92). Аксинча, ушбу гуруҳда Pro/Pro ёввойи гомозигот генотиби химояловчи таъсир кўрсатиши маълум бўлди (75.7% қарши 93.3%;  $\chi^2=12.4$ ;  $P=0.001$ ; OR=0.2; 95%CI:0.092-0.54) (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Асосий ва таққослаш гуруҳлари намуналаридаги ўсма ўсишини тўхтатувчи 53-оқсил гени Pro47Ser полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш даражасининг қиёсий таҳлили

Аллел ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Асосий беморлар гуруҳи n=103		Таққослаш гуруҳи n=105					
	n	%	n	%				
<b>Pro</b>	181	88.0	203	97.0	11.3	0.001	0.3	0.11-0.59
<b>Ser</b>	25	12.0	7	3.0	11.3	0.001	4.0	1.69-9.48
<b>Pro/Pro</b>	78	75.7	98	93.3	12.4	p<0.001	0.2	0.092-0.54
<b>Pro/Ser</b>	25	24.3	7	6.7	12.4	p<0.001	4.5	1.84-10.92

Шу билан бирга, ўрганилаётган иккала гуруҳ аъзоларида ҳам TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг Ser/Ser гомозигот генотиби қайд этилмади.

Кегинги навбатда TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг аллел ва генотипларининг учираш сони ҳамда СЮЕ ривожланишидаги аҳамиятини кичик гуруҳлар ҳамда назорат гураҳи ўртасида ҳам таҳлил қилдик.

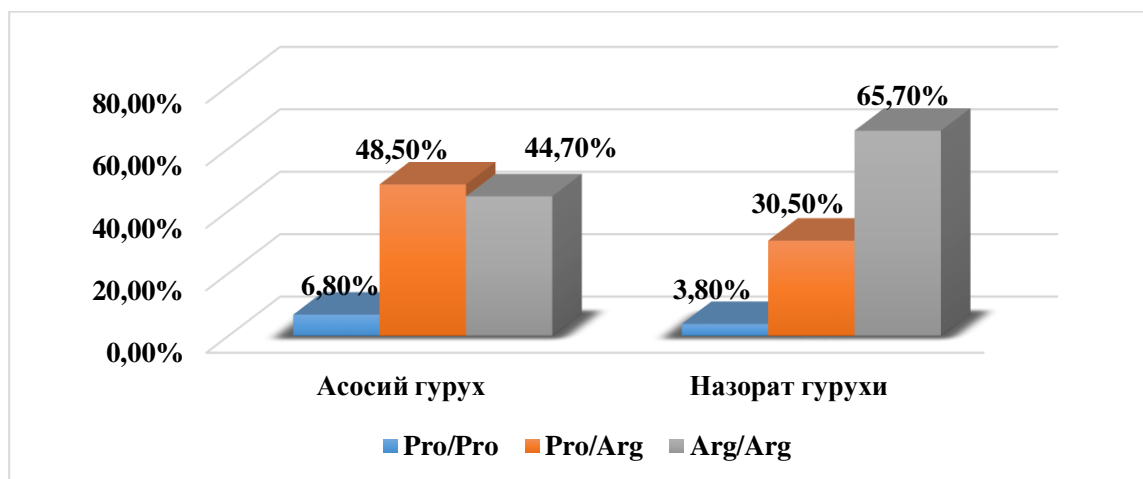
Ёввойи Pro/Pro гомозигота генотипининг учраш сониди тадқиқот гуруҳларида бири-биридан сезиларли фарқлар аниқланди, бунда эҳтимоллар нисбати кўрсаткичларига кўра Pro/Pro генотип ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ, ФС II-IV ривожланишига химояловчи таъсир кўрсатиши маълум бўлди ( $p<0.05$ ).

Аксинча, TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг Pro/Ser гетерозигот генотиби ва СЮЕ ривожланиш хавфи орасидаги боғлиқлик аниқланди. Шунга кўра ушбу гетерозигот генотип аниқланганда СЮЕ ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада юқори эканлигини кўрсатди ( $p<0.05$ ).

Шундай қилиб TP53 гени Pro47Ser полиморфизми СЮЕ ривожланиш хавфини ҳамда унинг оғирлик даражасини аниқлаб берувчи мустақил прогностик маркер бўлиб хизмат қилади.

Генетика тадқиқотининг навбатдаги босқичи TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг СЮЕ ривожланишидаги аҳамиятини аниқлашдан иборат эди.

TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг Pro аллели беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли аҳамиятга эришган бўлса-да, бу намуна билан боғлиқ мутант Pro/Pro генотиби тарқалиш сонидаги қийматлар гуруҳлар ўртасида ҳақиқий қийматларга эришмаганини кўрсатади. Аммо, аҳамиятсиз фарқларга қарамай ушбу генотип аниқланганда СЮЕ ривожланиш хавфига суст тенденция мавжуд (6.8% қарши 3.8%;  $\chi^2=0.9$ ;  $P=0.3$ ;  $OR=1.8$ ; 95% CI:0.52-6.49) (3-расм).



**3-расм. Беморларнинг асосий ва назорат гуруҳида ўсма ўсишини тўхтатувчи 53-оксил гени Pro72Arg полиморфизми генотипларининг тарқалиши**

СЮЕ ли беморларнинг умумий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан гомозиготали ёввойи Arg/Arg генотипнинг (44.7% қарши 65.7%) камайиши уларнинг мазкур патология ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини кўрсатади ( $\chi^2=9.3$ ;  $P=0.002$ ;  $OR=0.4$ ; 95% CI:0.24-0.74).

Шу билан бирга, TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг гетерозигот Pro/Arg генотипининг тарқалишини ўрганишда асосий беморлар ва назорат гуруҳлари орасида сезиларли даражада фарқлар аниқланди. Ўз навбатида, ушбу генотип беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кенг тарқалган бўлиб, бу мойиллик маркери бўлган. Яъни, гетерозигот Pro/Arg генотиби аниқланган ЮИК мавжуд инсонларда, СЮЕ ривожланиш эҳтимоли ушбу генотип кузатилмаган беморларга нисбатан 2.2 мартта юқори (48.5% қарши 30.5%;  $\chi^2=7.1$ ;  $P=0.008$ ;  $OR=2.2$ ; 95% CI:1.22-3.80) (3-расм).

Шундай қилиб, тахлилимиз натижалари TP53 гени Pro72Arg полиморфизмининг ЮИК мавжуд инсонларда СЮЕ ривожланишида аҳамиятли прогностик маркер эканлигини кўрсатди.

Тадқиқотимиз давомида СЮЕ мавжуд беморларда MTHFR гени Glu429Ala полиморфизмининг юракнинг отиш фракциясига (ОФ) таъсири аҳамиятини ўргандик.

Текширилаётган гурухлардаги MTHFR генидаги Glu429Ala полиморфизмининг нокулай Ala/Ala генотипи учираш частоталаридаги ахамиятсиз фарқларга қарамай ОФ сақланган (5.0%) ва нисбий пастлаган (4.4%) беморларга қараганда ОФ <40% дан паст (15.0%) беморлар орасида ушу генотипнинг учираш сони юқори бўлишига тенденция мавжуд. Яъни, ушбу локуснинг функционал жиҳатдан салбий Ala/Ala генотип аниқланган СЮЕ мавжуд беморларда юракнинг отиш фракцияси <40% дан пастлаши ушбу генотип қайд этилмаган беморларга қараганда юқори ва бу СЮЕ нинг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини 3.4 ва 3.9 мартта оширади ( $\chi^2=2.1$ ;  $p=0.1$ ; OR=3.4; 95% CI:0.62-18.16 ва  $\chi^2=1.4$ ;  $p=0.2$ ; OR =3.9; 95% CI:0.37-40.71).

Текширилаётган қолган генотиплардан фарқли равишда, ОФ 50% дан юқори бўлган ҳамда ОФ 40-49% гача пасайиши кузатилаган СЮЕ ли беморлар ўртасида VEGFA генидаги C-634G полиморфизми салбий C/C генотипик вариантларини тарқалиш сони ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар мавжудлигини кўрсатди (21.7% қарши 5.0%).

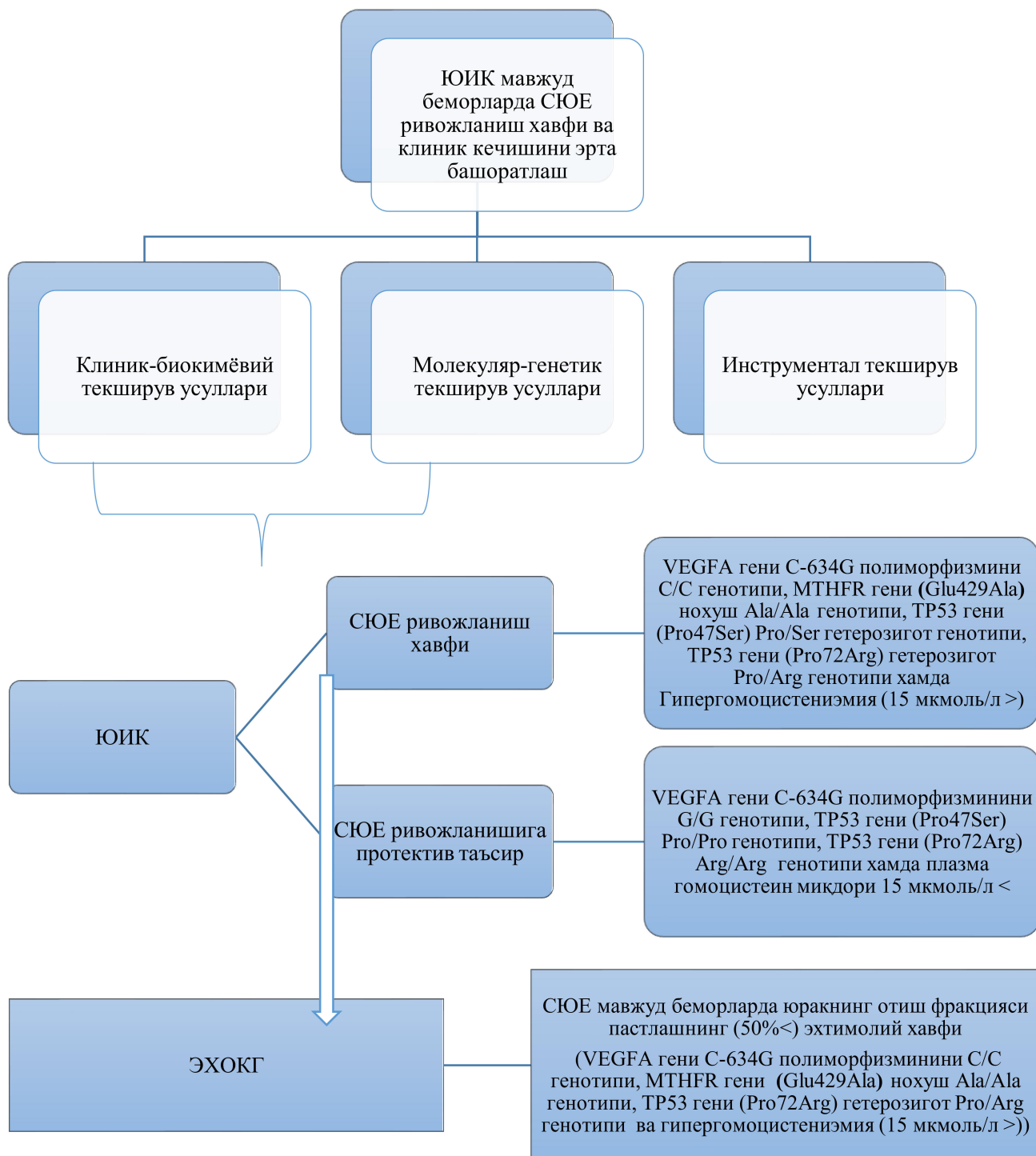
Олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда, VEGFA генидаги C-634G полиморфизми салбий C/C генотипик варианты СЮЕ билан касалланган беморларда ОФ нисбий пасайишига олиб келиши мумкин бўлган ролни бажаришини қайд этишимиз мумкин. Ушбу генотип мавжудлиги СЮЕ бор беморларда юракнинг отиш фракциясини нисбий пасайиш хавфини ишончли даражада 5.3 мартта оширади ( $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.02$ ; OR=5.3; 95% CI:1.15-24.28).

Шу билан бирга, отиш фракцияси <40% дан паст беморлар гуруҳида ОФ 40-49% гача пасайиши кузатилаган ва ОФ сақланган СЮЕ ли беморлар гуруҳиларига нисбатан VEGFA генидаги C-634G полиморфизмининг барча генотипларининг тарқалиш частоталарида ахамиятли фарқлар кузатилмади ( $\chi^2>3.84$ ;  $p<0.05$ ).

Тадқиқотимиз натижалари, TP53 Pro47Ser полиморф локусининг ЮИК мавжуд беморларда СЮЕ ривожланишига ишончли хисса қўшганини аммо ушбу генетик маркер беморларда юқоридаги патологиянинг клиник кечишига, яъни юракнинг отиш функцияси бузилишига ҳеч қандай ахамиятли таъсири йўқлигини кўрсатди.

Шу билан бирга, гурухлар ўртасида TP53 генидаги Pro72Arg полиморфизми генотиплари учираш сонидан ахамиятли фарқлар аниқланмади. Аммо, ахамиятли фарқлар кузатилмаганлигига қарамай, ушбу генетик маркернинг геигерозигот Pro/Arg генотипи аниқланганда СЮЕ мавжуд беморларда юракнинг отиш фракциясининг чуқур бузилишига, яъни ушбу беморларда ОФ <40% дан пастлаш эҳтимоли 1.7 мартта юқори ( $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.7; 95% CI:0.61-4.97).

Шундай қилиб, маълумотларнинг таҳлили натижаларида генетик полиморфизмлар сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва унинг клиник кечишида муҳим ахамиятга эга бўлиши, айниқса, VEGFA, MTHFR гени Glu429Ala ва TP53 полиморфизмларининг айрим генотиплари касаллик ривожланиши ва оғирлик даражасининг прогнозида ахамиятли рол ўйнаши аниқланган.



**4-расм. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи ва клиник кечишининг эрта башоратлаш алгоритми.**

## ХУЛОСАЛАР

1. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморлардан иборат асосий-гуруҳда плазма гомоцистеинининг миқдори  $20.4 \pm 0.5$  ммоль/л ни ташкил этиб назорат гуруҳига нисбатан ишончли фарқ қилди, назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткич мос равишда  $9.3 \pm 0.6$  ммоль/л ни ташкил этди ( $p < 0.001$ ). Кичик гуруҳлар орасида сурункали юрак етишмовчилиги функционал синфини ортиб боришига ҳамоҳанг қондаги гомоцистеин миқдори аҳамиятли даражада юқорилаб бориши аниқланди (1-гуруҳда  $18.0 \pm 0.8$  ммоль/л ни, 2-гуруҳда  $20.5 \pm 0.7$  ммоль/л ва 3-кичик гуруҳда  $22.8 \pm 0.7$  ммоль/л) ( $p < 0.001$ ). Шу билан бирга, сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда гипергомоцистеинемия аниқланганда юракнинг қон отиш фракциясини сезиларли даражада пастлашига олиб келиш хавфи 3.6 ва 10.2 марта юқори бўлиши аниқланди ( $OR = 3.6$ ; 95%CI:0.96-13.50 ва  $OR = 10.2$ ; 95%CI:1.28-81.87).

2. Юрак ишемик касалликлар мавжуд беморларда MTHFR гени Glu429Ala полиморфизмининг минор типдаги Ala аллели ва ёввойи Ala/Ala генотиплари аниқланганда таққослаш гуруҳига нисбатан оғир сурункали юрак етишмовчилиги (Функционал синф IV) ривожланиш хавфининг ортиши (1.6 ва 2.3 мартта) билан боғлиқлика мойиллик мавжудлигини кўрсатади ( $OR = 1.6$ ; 95%CI:0.9-3.0 ва  $OR = 2.3$ ; 95%CI:0.60-8.2). Ушбу локуснинг юқоридаги аллел ва генотиплари аниқланган беморларда юракнинг отиш фракцияси  $< 40\%$  дан пастлаши ва сурункали юрак етишмовчилигининг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини 3.4 ва 3.9 мартта оширади ( $OR = 3.4$ ; 95%CI:0.62-18.16 ва  $OR = 3.9$ ; 95%CI:0.37-40.71).

3. VEGFA гени C-634G полиморфизмини генотиплари тақсимланиши бўйича олинган натижаларни сурункали юрак етишмовчилигида патогенетик аҳамияти ўрганилганда, ёввойи гомозигот G/G генотипни касаллик келиб чиқиш хавфини камайтириши ( $\chi^2 = 5.6$ ;  $P = 0.01$ ;  $OR = 0.4$  95%CI:0.17-0.86), яъни протектив аҳамияти мавжудлиги, аксинча салбий гомозигот C/C генотипларини эса касаллик ривожланиши хавфини сезиларли даражада (6.1 мартта) оширувчи таъсири аниқланган ( $OR = 6.1$  95%CI:1.37-26.97). Ушбу генотип мавжудлиги сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда юракнинг отиш фракциясини нисбий пасайиш хавфини ишончли даражада (5.3 мартта) ошириши кузатилган ( $OR = 5.3$ ; 95%CI:1.15-.28).

4. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларнинг умумий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан TP53 гени (Pro72Arg) ёввойи Arg/Arg генотипнинг (44.7% қарши 65.7%) камайиши уларнинг мазкур патология ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини кўрсатади  $OR = 0.4$ ; 95%CI:0.24-0.74). Ўз навбатида, гетерозигот Pro/Arg генотиби беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кенг тарқалган бўлиб, бу мойиллик маркери бўлган ва ушбу генотип аниқланганда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш эҳтимоли 2.2 мартта юқори эканлиги кузатилган ( $OR = 2.2$ ; 95%CI:1.22-3.80).

5. TP53 гени Pro47Ser полиморфизмининг Pro/Ser гетерозигот генотиби ҳам сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини ҳамда унинг

оғирлик даражасини аниқлаб берувчи мустақил прогностик маркер бўлиб хизмат қилиши исботланган. Pro/Ser гетерозигот генотиби аниқланганда юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда сурункали юрак етишмовчилиги функционал синф IV ривожланишининг нисбий хавфи ушбу генотип қайд этилмаган инсонларга нисбатан 7.0 мартта юқори бўлди (OR=7.0; 95% CI:2.44-20.09).

6. Такомиллаштирилган алгоритм юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфига ирсий мойилликни аниқлаш ва унинг клиник кечишини эрта башоратлаш ҳамда даволаш-профилактика чораларини муқобиллаштиришга имкон беради.

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

---

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**МАХСУДОВ ОЯТИЛЛО МУХИБИЛЛАЕВИЧ**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
РИСКА РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.3.PhD/Tib4866.**

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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)).

**Научные руководители:**

**Мусашайхов Умиджон Хусанович**

доктор медицинских наук, доцент

**Арипов Орифжон Абдумаликович**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Усманова Дурдона Джурабаевна**

доктор медицинских наук, доцент

**Ибрагимов Азиз Юлдашевич**

доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании Разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](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 год.

(Протокол рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года)

**А.Г. Гадаев**

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

**Д.А. Набиева**

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

**А.Н. Арипов**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы увеличение числа случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире привело к тому, что развитие у таких пациентов осложнения в виде хронической сердечной недостаточности (ХСН), остается одной из ключевых проблем практической медицины. ХСН считается одним из наиболее распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, ее социальная значимость характеризуется высоким уровнем инвалидности и смертности у пациентов, ухудшением качества жизни и ограничением трудоспособности. По данным многоцентровых исследований, риск внезапной смерти у пациентов с ХСН в 5 раз выше, чем у пациентов без сердечной недостаточности. Это тяжелое осложнение составляет 16% всех случаев смертности в мире, и ежегодно около 17,9 миллиона человек умирают от заболеваний, входящих в эту группу. В связи с этим ранняя диагностика, лечение и профилактика риска развития ХСН у пациентов с ИБС остаются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на изучение патогенетических основ развития ХСН у пациентов с ЮИК, а также на оценку роли генетических факторов с целью совершенствования методов лечения и профилактических мероприятий. Согласно данным исследований «2–4% населения мира страдают ХСН, причем в течение 5 лет после постановки диагноза смертность достигает 45% у женщин и до 60% у мужчин, а в ближайшие 20 лет вероятность роста ее распространенности среди населения составляет 25%»<sup>1</sup>. Результаты исследований, проведенных за последние десятилетия, свидетельствуют о значительном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование ХСН. Молекулярно-генетические исследования у пациентов с ИБС могут изменить наше понимание патогенеза риска развития ХСН, стратификации этого процесса и способствовать поиску новых терапевтических подходов для лечения и профилактики заболевания. В этом контексте применение высокотехнологичных методов и изучение новых молекулярно-генетических маркеров у данной категории пациентов приобретают важное значение для совершенствования диагностики и прогнозирования клинического течения ХСН.

Сегодня в нашей стране реализуются широкие меры по повышению качества медицинской помощи, ранней диагностики неинфекционных заболеваний и предотвращению их осложнений среди населения, а также по созданию удобных условий для пациентов и обеспечению их необходимыми лекарственными средствами на постоянной основе. В Стратегию развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, включающую семь приоритетных

---

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

направлений, входят задачи по повышению качества оказания квалифицированных медицинских услуг населению<sup>2</sup>. В связи с этим вывод медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях на новый уровень, оптимизация лечения и улучшение качества жизни пациентов посредством внедрения инновационных технологий, а также предотвращение случаев инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являются одними из наиболее актуальных задач.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Постановлении от 25 мая 2021 года № ПК-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», Постановлении от 12 ноября 2020 года № ПК-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики», а также других нормативно-правовых актах, регулирующих эту деятельность.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** На мировом уровне проводится ряд исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца (Bragazzi N.L., 2021). Сегодня повышение эффективности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточности, сокращение сроков стационарного лечения, улучшение качества их жизни, снижение уровня инвалидности и смертности остаются одними из актуальных задач практической медицины (Резник Е.В., 2020). Несмотря на достижения в медицине, до сих пор не определены единые молекулярно-генетические критерии для раннего прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца (Kucher A.N., 2023). В связи с этим оценка молекулярно-генетических маркеров, являющихся важным фактором раннего прогнозирования риска развития и клинического течения хронической сердечной недостаточности, имеет ключевое значение для разработки мер лечения и профилактики данной патологии.

В мире, в результате исследований направленных на определение основных патогенетических механизмов хронической сердечной недостаточности, ее клинических особенностей, лечения и профилактики, были получены следующие научные результаты: Gorący I. и соавт. (2022) в своих исследованиях изучали генетические варианты ренин-ангиотензиновой системы и риск сердечной недостаточности у польских пациентов;

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

исследовалась смертность после госпитализации по поводу сердечной недостаточности (Buddeke J. и соавт., 2020); оценивалась роль редких генетических изменений у пациентов с сердечной недостаточностью (Povysil G. и соавт., 2021); изучались эпидемиология и клинические особенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (Teramoto K. и соавт., 2022).

В Узбекистане также проведен ряд научных исследований по проблеме хронической сердечной недостаточности. В частности, оценивалась диастолическая функция левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Закирова Г.А., 2018); анализировалось значение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии хронической сердечной недостаточности (Гадаев А.Г., 2019); исследовалось значение биологических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности, определении ее последствий и оценке эффективности лечения Курбонов А.К., (2019); проводился анализ клинико-психологического состояния пациентов с хронической сердечной недостаточности Кодирова Ш.С., (2020). Гадаева Н.А. (2021) провела исследования по внутрисердечной гемодинамике у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенёсших COVID-19. Туракулов Р.И. (2021) провёл исследования, посвящённые алгоритму лечения хронической сердечной недостаточности, протекающей с анемией различной этиологии. Изучались изменения сердечно-сосудистого состояния при хронической сердечной недостаточности Мухамедова М.Г. (2021); исследовалось влияние препарата сакубитрил/валсартан на объем гибернированного миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии Нарзуллоева Д.С. (2022). Шамсутдинова Г. Б. (2023) изучала влияние лекарственных средств с различными составными компонентами на эндотелиальную дисфункцию и функциональный резерв у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Однако научные работы, обосновывающие диагностику изменений уровня гомоцистеина в плазме крови и особенностей генетических маркеров MTHFR, VEGFA и TP53 в развитии хронической сердечной недостаточности, пока не проводились.

С учетом вышеизложенного разработка новых принципов прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности на основе молекулярно-генетических факторов, а также совершенствование методов молекулярно-генетического обследования для раннего выявления риска ХСН являются актуальными и практически значимыми задачами.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института по теме №012000273 «Разработка передовых инновационных технологий ранней диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний в различных регионах Узбекистана» (2020–2024 гг.).

**Цель исследования.** Оценка значимости молекулярно-генетических маркеров и уровня гомоцистеина в сыворотке крови в патогенезе хронической сердечной недостаточности, а также совершенствование алгоритма раннего прогнозирования риска развития и клинического течения заболевания.

**Задачи исследования:**

оценка взаимосвязи гипергомоцистеинемии с риском развития хронической сердечной недостаточности и ее клиническим течением;

оценка прогностического значения полиморфизмов гена TP53, связанного с апоптотической ДНК, в развитии хронической сердечной недостаточности;

изучение значения полиморфного варианта Glu429Ala генов-детерминантов фолатного обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности;

оценка роли полиморфного локуса фактора роста VEGF в классификации риска развития хронической сердечной недостаточности, ее клинического течения и степени тяжести;

разработка алгоритма совершенствования критериев прогнозирования риска развития и клинического течения хронической сердечной недостаточности.

**Объектом исследования** В исследовании участвовало 208 человек. Основную группу составили 103 пациента с ХСН ФК, III-IV контрольную группу – 105 условно здоровых лиц сформировали группу сравнения.

**Предметом исследования** В качестве общего клинического исследования, а также для молекулярно-генетических исследований была взята сыворотка периферической крови.

**Методы исследования.** В исследовании использовались стандарты диагностики хронической сердечной недостаточности, клинико-лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

показано, что гипергомоцистеинемия может повышать риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и быть причиной значительного снижения фракции выброса сердца у таких пациентов;

установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при выявлении неблагоприятного генотипа Ala/Ala полиморфного локуса MTHFR (Glu429Ala) увеличивается риск развития хронической сердечной недостаточности и ее тяжелых клинических форм;

выявлено, что негативный генотипический вариант C/C полиморфизма гена VEGFA C-634G достоверно увеличивает риск снижения фракции выброса сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточности в 5,3 раза;

обоснованно, что полиморфные локусы Pro47Ser и Pro72Arg гена TP53 служат независимыми прогностическими маркерами, определяющими риск развития хронической сердечной недостаточности и степень ее тяжести.

### **Практические результаты исследования:**

установлена прогностическая эффективность определения минорного аллеля Ala и неблагоприятного генотипа Ala/Ala по MTHFR (Glu429Ala), а также уровня гомоцистеина в плазме у пациентов с ишемической болезнью сердца для прогнозирования риска развития и клинического течения хронической сердечной недостаточности;

показано, что выявление негативных генотипических вариантов C/C полиморфизма гена VEGFA C-634G имеет важное значение для прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности и ее тяжелых клинических форм;

определена необходимость анализа полиморфных локусов TP53 гена (Pro47Ser и Pro72Arg) у пациентов с хронической сердечной недостаточности для выявления особенностей риска развития и клинического течения заболевания;

на основе результатов молекулярно-генетических исследований разработан и внедрен в практику усовершенствованный алгоритм ведения пациентов с хронической сердечной недостаточности.

**Достоверность результатов исследования** достоверность результатов исследования обеспечивается применением современных теоретических подходов и методов, методической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством клинического материала и наблюдений, использованием современных взаимодополняющих клинических, лабораторных, молекулярно-генетических и статистических методов, а также подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что данные молекулярно-генетических исследований позволяют выявить риск развития хронической сердечной недостаточности, прогнозировать течение заболевания и разрабатывать меры по его профилактике.

Практическая значимость результатов исследования состоит в возможности принятия уровня гомоцистеина в крови и полиморфизмов генов MTHFR (Glu429Ala), VEGFA (C-634G), TP53 (Pro47Ser и Pro72Arg) у пациентов с ишемической болезнью сердца в качестве маркеров для прогнозирования риска развития и клинического течения хронической сердечной недостаточности, а также в совершенствовании лечения и профилактических мер с использованием разработанных специальных критериев.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по изучению клинико-лабораторных маркеров прогнозирования риска развития и клинического течения хронической сердечной недостаточности:

*Первая научная новизна:* показано, что гипергомоцистеинемия может повышать риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и вызывать значительное снижение фракции

выброса сердца у таких пациентов. Предложения по этому поводу были включены в содержание методической рекомендации под названием «Молекулярно-генетические аспекты раннего прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности», утвержденной экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под номером би-7у. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа №26 от 29-января 2025 года многопрофильной больницы Ферганского института общественного здоровья и приказа №29 от 3 марта 2025 года Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. (справка научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 18-апреля 2025 года №15/02). Социальная эффективность: Использование уровня гомоцистеина в плазме как маркера для определения риска развития и степени тяжести хронической сердечной недостаточности позволяет на ранних стадиях начинать профилактику и лечение у данной категории пациентов, сокращать назначение нецелесообразных, дорогостоящих клинико-лабораторных методов исследования, что значительно снижает финансовые затраты для пациентов.

Социальная эффективность: Использование уровня гомоцистеина в плазме как маркера для определения риска развития и степени тяжести хронической сердечной недостаточности позволяет на ранних стадиях начинать профилактику и лечение у данной категории пациентов, а также сокращать назначение нецелесообразных и дорогостоящих клинико-лабораторных методов исследования, что предоставляет возможность значительно снизить финансовые затраты для пациентов. Экономическая эффективность: Изучение уровня гомоцистеина в плазме на ранних стадиях не требует дополнительных лабораторно-инструментальных исследований для раннего выявления риска развития хронической сердечной недостаточности, что сокращает временные и материальные затраты. Своевременное проведение профилактических мер способствует снижению инвалидности и позволяет пациентам экономить средства. Вывод: Оценка уровня гомоцистеина в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца может рассматриваться как достоверный маркер степени тяжести хронической сердечной недостаточности, что вносит значительный вклад в прогнозирование риска развития и клинического течения этого заболевания.

*Вторая научная новизна:* На основе выявления того, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при обнаружении минорного аллеля Ala и неблагоприятного генотипа Ala/Ala полиморфного локуса MTHFR (Glu429Ala) увеличивается риск развития хронической сердечной недостаточности и ее тяжелых клинических форм, Предложения по этому поводу были включены в содержание методической рекомендации под названием «Молекулярно-генетические аспекты раннего прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности», утвержденной экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под номером би-7у. Данное предложение

внедрено в практику на основании приказа №26 от 29-января 2025 года многопрофильной больницы Ферганского института общественного здоровья и приказа №29 от 3 марта 2025 года Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. (справка научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 18-апреля 2025 года №15/02). Социальная эффективность: Исследование полиморфного локуса MTHFR (Glu429Ala) у пациентов с ишемической болезнью сердца позволяет прогнозировать риск развития хронической сердечной недостаточности и ее клиническое течение на ранних стадиях, что способствует предотвращению ухудшения качества жизни пациентов и снижению показателей смертности. Экономическая эффективность: Раннее прогнозирование риска развития хронической сердечной недостаточности и ее клинического течения с последующим своевременным лечением и профилактическими мерами позволяет сократить случаи длительной инвалидности после заболевания, улучшить качество жизни пациентов и сохранить их трудоспособность, что в свою очередь снижает социально-экономическую нагрузку на пациентов и государство. Вывод: Внедрение в практику исследования полиморфизма MTHFR Glu429Ala позволяет своевременно планировать и реализовывать профилактические меры для предотвращения развития хронической сердечной недостаточности, что обеспечивает экономию бюджетных средств в размере 87 500 сумов и внебюджетных средств в размере 110 000 сумов на одного пациента за счет сокращения затрат.

*Третья научная новизна:* На основе выявления того, что негативный генотипический вариант С/С полиморфизма гена VEGFA C-634G достоверно увеличивает риск снижения фракции выброса сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в 5,3 раза, Предложения по этому поводу были включены в содержание методической рекомендации под названием «Молекулярно-генетические аспекты раннего прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности», утвержденной экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под номером би-7у. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа №26 от 29-января 2025 года многопрофильной больницы Ферганского института общественного здоровья и приказа №29 от 3 марта 2025 года Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. (справка научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 18-апреля 2025 года №15/02). Социальная эффективность: Исследование полиморфизма гена VEGFA C-634G у пациентов с ишемической болезнью сердца позволяет снизить частоту тяжелых осложнений, таких как хронической сердечной недостаточности, что способствует улучшению образа жизни пациентов и увеличению продолжительности их жизни. Экономическая эффективность: Результаты изучения молекулярно-генетических аспектов заболевания у пациентов с риском развития хронической сердечной недостаточности позволяют

своевременно планировать и реализовывать первичные профилактические меры, что обеспечивает экономию бюджетных средств в размере 1 112 000 сумов и внебюджетных средств в размере 982 000 сумов на одного пациента за счет сокращения затрат. Вывод: Раннее прогнозирование осложнений заболевания у таких пациентов значительно снижает уровень инвалидности и смертности, что позволяет существенно сократить расходы, связанные с лечением, и уменьшить социально-экономическую нагрузку на пациентов и государство.

*Четвертая научная новизна:* На основе обоснования того, что полиморфные локусы TP53 гена (Pro47Ser и Pro72Arg) служат независимыми прогностическими маркерами, определяющими риск развития хронической сердечной недостаточности и степень ее тяжести. Предложения по этому поводу были включены в содержание методической рекомендации под названием «Молекулярно-генетические аспекты раннего прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности», утвержденной экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 27 января 2025 года под номером би-7у. Данное предложение внедрено в практику на основании приказа №26 от 29-января 2025 года многопрофильной больницы Ферганского института общественного здоровья и приказа №29 от 3 марта 2025 года Наманганский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. (справка научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 18-апреля 2025 года №15/02). Социальная эффективность: Внедрение в практику анализа полиморфных локусов TP53 гена (Pro47Ser и Pro72Arg) позволяет снизить риск развития таких осложнений, как хронической сердечной недостаточности, повысить качество медицинской помощи и достичь положительной эффективности профилактики этого заболевания. Экономическая эффективность: Использование молекулярно-генетических исследований для раннего прогнозирования риска развития хронической сердечной недостаточности и ее клинического течения позволяет значительно сократить затраты на диагностику, мониторинг и лечение данного заболевания. Вывод: Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям снижение риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов обеспечивает экономию бюджетных средств в размере 1 250 000 сумов и внебюджетных средств в размере 955 000 сумов на одного пациента.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были представлены и обсуждены на 6 научно-практических конференциях, включая 2 международных и 4 республиканские научно-практические конференции.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано в общей сложности 12 научных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 статьи в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Состав диссертации включает введение, четыре главы, заключение, практические рекомендации и список литературы. Объем диссертации составляет 113 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснованы актуальность и необходимость темы, определены цель и задачи исследования, указаны его объект и предмет, обоснована соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Описаны научная новизна и практические результаты исследования, их научное и практическое значение, а также внедрение результатов исследования в практику. Приведены сведения о опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Актуальные направления диагностики хронической сердечной недостаточности и новые возможности лечения»** приведены подробные обзоры зарубежной и местной литературы. Проведен анализ патогенеза развития ХСН у пациентов с ЮИК, изложены современные взгляды на клиничко-лабораторные и молекулярно-генетические механизмы развития этого заболевания, а также указаны нерешённые или требующие пояснения аспекты данной проблемы.

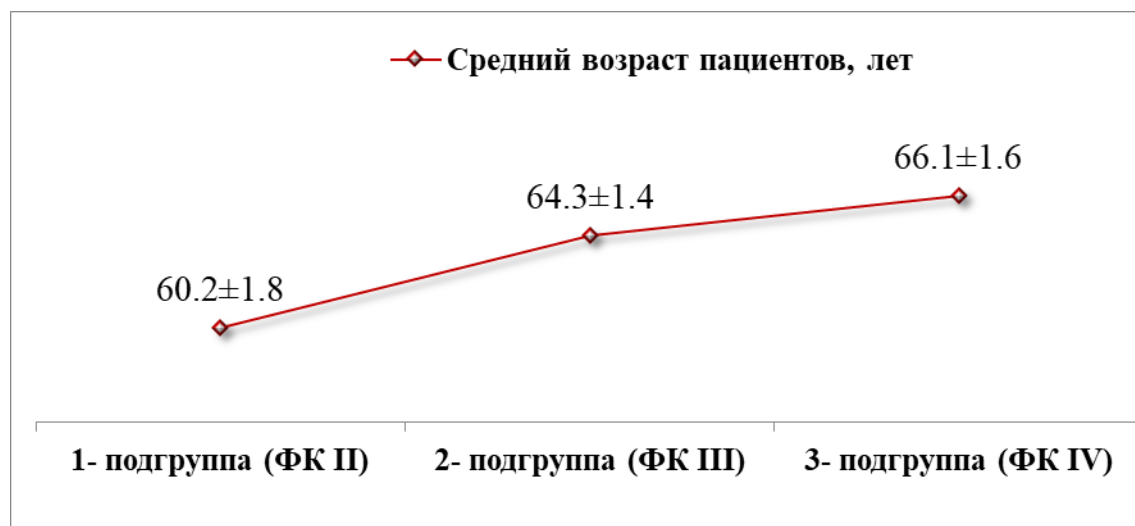
Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Общая характеристика клинических материалов и методов исследования»**, приведено описание исследовательских материалов и методов, использованных в данном исследовании. В исследование были включены 103 пациента с подтверждённым диагнозом ХСН на основе клинических и инструментальных данных (средний возраст  $63.6 \pm 0.9$  года) и 105 условно здоровых добровольцев (средний возраст  $61.2 \pm 1.4$  года).

Для контрольной выборки в качестве материала использовались геномные препараты ДНК, независимо выделенные и хранящиеся в банке ДНК Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В процессе молекулярно-генетических исследований отбор проб биологического материала для выделения ДНК проводился в установленном порядке с соблюдением прав человека; все пациенты, проходящие медицинское обследование, были проинформированы и дали добровольное согласие на участие.

Диагноз ХСН устанавливался на основании жалоб пациентов, анамнеза, объективного осмотра и результатов лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности», принятыми Европейским обществом кардиологов в 2016 году. Функциональные классы (ФК) заболевания определялись по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, 1964) и результатам шестиминутного теста ходьбы.

Пациенты основной группы 103 пациента, вошедших в основную группу, были разделены на группы в зависимости от клинико-гемодинамического статуса, показателей эхокардиографии, теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) и согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов: 1 подгруппа II ФК включала 33 пациента со средним возрастом  $60.2 \pm 1.8$  года; 2 подгруппа III ФК состояла из 37 пациентов со средним возрастом  $64.3 \pm 1.4$  года; 3 подгруппа IV ФК составили 33 пациента со средним возрастом  $66.1 \pm 1.6$  года (см. рисунок 1).



**Рисунок 1. Основные группы пациентов с ХСН в зависимости от возрастных характеристик**

Данные о распределении пациентов по полу на основе результатов исследования приведены в таблице 1. В основной группе из 103 пациентов 42.7% составили мужчины, а 57.3% — женщины. Анализ данных таблицы показал, что среди пациентов с ХСН ФК IV степени количество мужчин было выше по сравнению с подгруппами ХСН ФК II (30.3%) и ХСН ФК III (35.1%). В этой группе мужчины составили 63.6%, тогда как доля женщин равнялась 36.4% (таблица 1).

Напротив, в подгруппах ХСН ФК II и ХСН ФК III основную часть пациентов составляли женщины. В частности, в группе ХСН ФК II доля женщин достигла 69.7% (мужчины — 30.3%), а в группе ХСН ФК III — 64.9% (мужчины — 35.1%) (таблица 1).

**Таблица 1**

**Распределение пациентов по полу**

Пол	группа пациентов			Общие пациенты. (n=103)
	ФК II n=33	ФК III n=37	ФК IV n=33	
<b>Мужчины</b>	30.3% (33/10)	35.1% (37/13)	63.6% (33/21)	42.7% (103/44)
<b>Женщины</b>	69.7% (33/23)	64.9% (37/24)	36.4% (33/12)	57.3% (103/59)

Согласно результатам исследования, наиболее часто ХСН страдают группы пациентов в возрасте 45–59 лет и 60–74 лет (26.2% и 59.2% соответственно). В то же время в группе лиц 18–44 лет случаи ХСН встречаются значительно реже, составляя лишь 3.9%. Среди пожилых людей старше 75 лет случаи ХСН были зарегистрированы у 10.7% участников исследования. Интересно, что среди долгожителей (90 лет и старше) в основной группе случаи ХСН не выявлены.

В соответствии с поставленными целями и задачами была разработана программа исследования, в ходе которой применялись стандарты диагностики ХСН, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

На первом этапе исследования все пациенты прошли клинические и инструментальные обследования, включая ЭКГ, ЭхоКГ, тест шестиминутный ходьбы (ТШХ), измерение артериального давления и пульса.

На втором этапе были проведены методы лабораторной диагностики для изучения факторов риска развития ХСН у всех пациентов с сердечной недостаточностью. Это включало определение липидного спектра, уровня глюкозы в крови, коагулограммы, а также количества гомоцистеина в плазме.

Третий этап исследования был посвящен изучению частоты распределения аллелей и генотипов важных генетических полиморфизмов ДНК, связанных с развитием ХСН. В частности, исследовались полиморфизм гена белка, связанного с апоптозом (TP53), полиморфный маркер фактора роста VEGFA, а также ген фолатного цикла MTHFR (Glu429Ala). Была оценена роль и значение этих полиморфных маркеров в развитии ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью.

Анализ распределения мутаций и полиморфизмов исследуемых генов проводился с использованием модели типа «case-control» (сравнение двух выборок: случай-контроль). Анализы ПЦР (полимеразной цепной реакции) выполнялись с использованием термоциклеров Applied Biosystems 2720 (США), CG1-96 («Corbett Research» QIAGEN, Германия) и Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия) в соответствии с программами амплификации. Для забора крови у пациентов использовались стандартные вакуумные пробирки Vacutainer Becton Dickinson International (США) с ЭДТА.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием персонального компьютера и программных пакетов Microsoft Office Excel и «Stat Soft Statistica 10.0». Достоверность различий исследуемых показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t). Статистически значимые изменения определялись при уровне достоверности  $P < 0.05$ . Анализ генетических данных проводился с использованием программного обеспечения «GenePop» (Genetics of Population) для оценки отклонений генотипов исследуемых полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>).

В третьей главе диссертации, озаглавленной «**Клинико-биохимические характеристики пациентов с хронической сердечной недостаточностью**»,

были проанализированы и оценены результаты изучения основных клинико-лабораторных показателей у пациентов, поступивших в стационар.

У пациентов с ХСН II ФК толерантность к физическим нагрузкам, согласно результатам теста шестиминутного ходьбы (ТШХ), составила  $372.70 \pm 5.48$  метра. У пациентов с ХСН III и IV ФК толерантность к физическим нагрузкам была значительно ниже по сравнению с результатами ТШХ пациентов с ХСН II ФК и составила  $202.43 \pm 7.43$  и  $91.03 \pm 6.87$  метра соответственно ( $p < 0.001$ ). При этом толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ХСН IV ФК достоверно снижена по сравнению с пациентами с ХСН III ФК ( $p < 0.001$ ).

Согласно анализу показателей ЭхоКГ, у 103 пациентов с ХСН средние значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка составили: у пациентов с ХСН II ФК —  $57.4 \pm 1.6\%$ , у пациентов с ХСН III ФК —  $51.6 \pm 2.0\%$ , у пациентов с ХСН IV ФК —  $45.8 \pm 2.3\%$ . Эти показатели свидетельствуют о том, что с увеличением функционального класса ХСН средние значения фракции выброса левого желудочка у пациентов значительно снижались ( $p < 0.05$ ).

Анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с ХСН показал, что систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (ФВ  $< 40\%$ ) была выявлена у 20 пациентов ( $19.4\%$ ; средняя ФВ  $31.8 \pm 1.3\%$ ). Кроме того, у 23 пациентов ( $22.3\%$ ; средняя ФВ  $46.2 \pm 0.5\%$ ) из основной группы, состоящей из 103 человек, наблюдалось умеренное снижение сократительной функции ЛЖ (ФВ  $40-49\%$ ). У оставшихся 60 пациентов ( $58.3\%$ ; средняя ФВ  $60.3 \pm 0.8\%$ ) ФВ ЛЖ превышала  $50\%$ .

Средний показатель общего холестерина (ОХ) в подгруппах пациентов с ХСН IV ФК оказался наивысшим и составил  $5.8 \pm 0.2$  ммоль/л, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов с ХСН II ФК ( $p < 0.05$ ). Напротив, в группе пациентов с ХСН II ФК этот показатель продемонстрировал самые низкие значения среди подгрупп и составил  $5.1 \pm 0.2$  ммоль/л. Средний показатель этого параметра липидного спектра у пациентов с ХСН III ФК составил  $5.3 \pm 0.2$  ммоль/л.

В подгруппах 2 и 3 основной группы пациентов средние значения триглицеридов составили  $1.6 \pm 0.1$  ммоль/л и  $1.9 \pm 0.1$  ммоль/л соответственно, что достоверно выше по сравнению с группой пациентов с ХСН II ФК ( $1.3 \pm 0.1$  ммоль/л,  $p < 0.05$ ).

Исследования показали, что в 1-й группе пациентов уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) составили  $1.4 \pm 0.1$  и  $3.8 \pm 0.2$  ммоль/л, во 2-й группе —  $1.1 \pm 0.1$  и  $3.9 \pm 0.1$  ммоль/л, а в 3-й подгруппе —  $0.9 \pm 0.1$  и  $4.7 \pm 0.1$  ммоль/л соответственно. Различия в уровнях ЛПНП между пациентами с ХСН II и III ФК были незначительными, однако у пациентов с ХСН IV ФК ЛПНП достоверно превышали показатели этих групп ( $p < 0.05$ ). Уровни ЛПВП во 2-й и 3-й подгруппах были значительно ниже по сравнению с пациентами с ХСН II ФК ( $p < 0.05$ ).

На следующем этапе исследования были изучены уровни гомоцистеина в крови и частота встречаемости гипергомоцистеинемии у всех пациентов и условно здоровых лиц.

Результаты показали, что у основной группы из 103 пациентов с ХСН уровень гомоцистеина в плазме составил  $20.4 \pm 0.5$  ммоль/л, что достоверно выше по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил  $9.3 \pm 0.6$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ) (таблица 2).

Уровень гомоцистеина во всех трех подгруппах пациентов с ХСН был достоверно выше, чем у условно здоровых лиц, и составил: в 1-й группе —  $18.0 \pm 0.8$  ммоль/л, во 2-й группе —  $20.5 \pm 0.7$  ммоль/л, в 3-й подгруппе —  $22.8 \pm 0.7$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ) (таблица 2).

Среди подгрупп было выявлено, что с увеличением функционального класса ХСН уровень гомоцистеина в крови достоверно возрастает.

**Таблица 2**

**Средний уровень гомоцистеина у пациентов основной исследуемой группы и контрольной группы**

Пациенты	Общие пациенты. n=103	1-группа ХСН ФК II n=33	2-группа ХСН ФК III n=37	3-группа ХСН ФК IV n=33	Контрольная группа n=43
Гомоцистеин	$20.4 \pm 0.5^*$	$18.0 \pm 0.8^*$	$20.5 \pm 0.7^{*,**}$	$22.8 \pm 0.7^{*,***}$	$9.3 \pm 0.6$

Примечание: \* – Уровень значимости различий между группой пациентов и контрольной группой составляет  $p < 0,001$ . \*\*-Значимость различий между группами 1 и 2 составляет  $p < 0,001$ . \*\*\*-Значимость различий между группами 1 и 2 и между группами 3 составляет  $p < 0,001$ .

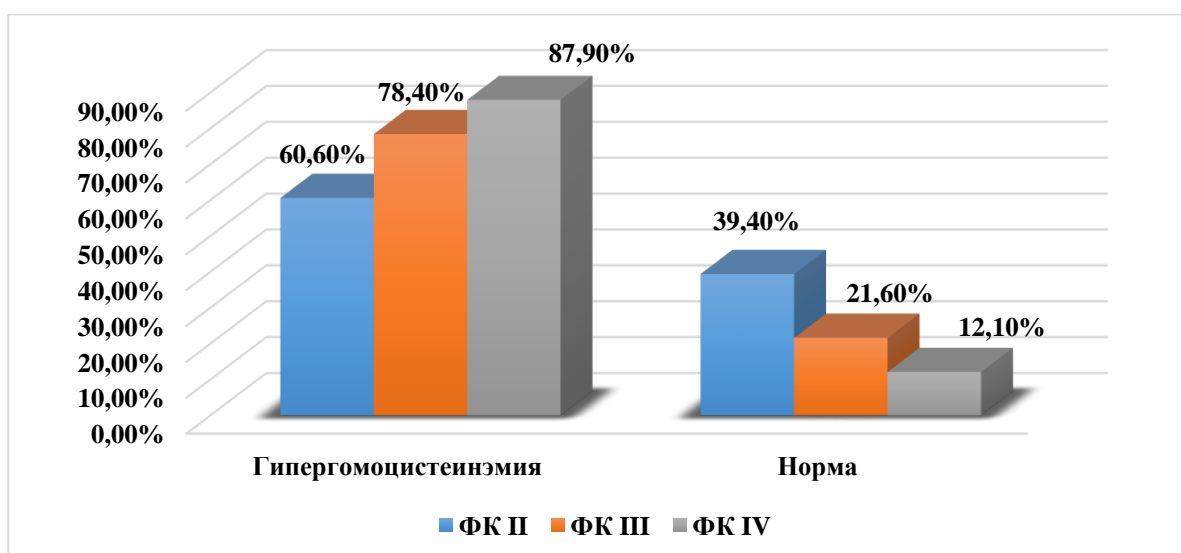
Сравнительный анализ частоты встречаемости гипергомоцистеинемии среди обследованных пациентов показал, что в группе пациентов с ХСН II ФК в 60.6% случаев наблюдалось повышение уровня гомоцистеина, который составил в среднем  $21.4 \pm 0.5$  ммоль/л. В то же время у пациентов с ХСН III ФК в 78.4% случаев этот показатель превышал норму, а его среднее значение достигло  $22,4 \pm 0.5$  ммоль/л ( $p > 0.05$ ). Хотя между группами ХСН II и III ФК не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости гипергомоцистеинемии и средних значениях, наблюдалась тенденция к тому, что с увеличением частоты гипергомоцистеинемии риск повышения функционального класса ХСН возрастает в 2.4 раза (78.4% против 60.6%;  $\chi^2=2.6$ ;  $P=0.1$ ;  $OR=2.4$ ; 95% CI: 0.83–6.73).

В группе пациентов с ХСН IV ФК повышение уровня гомоцистеина в плазме наблюдалось у 87.9%, а его средний показатель составил  $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л. Среднее значение гомоцистеина у пациентов с ХСН IV ФК с выявленной гипергомоцистеинемией было достоверно выше по сравнению с группами ХСН II и III ФК ( $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л против  $21.4 \pm 0.5$  ммоль/л и  $22.4 \pm 0.5$  ммоль/л) ( $p > 0.05$ ).

Несмотря на незначительные различия в уровнях гомоцистеина между группами пациентов с ХСН III и IV ФК, существует слабая тенденция к тому, что вероятность повышения уровня гомоцистеина в группе пациентов с ХСН IV ФК в 2.0 раза выше (87.9% против 78.4%;  $\chi^2=1.1$ ; P=0.3; OR=2.0; 95% CI: 0.54–7.38).

Кроме того, при развитии гипергомоцистеинемии риск тяжелого течения ХСН, то есть перехода от ХСН II ФК к ХСН IV ФК, оказался достоверно выше в 4.7 раза (87.9% против 60.6%;  $\chi^2=6.4$ ; P=0.01; OR=4.7; 95% CI: 1.34–16.57).

Результаты исследования зависимости среднего уровня гомоцистеина и частоты встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с ХСН от фракции выброса (ФВ) сердца показали, что в группе пациентов с сохраненной ФВ (ФВ >50%) уровень гомоцистеина был самым низким и достоверно ниже по сравнению с пациентами с сниженной ФВ (ФВ 40–49% и <40%) —  $18.3 \pm 0.6$  ммоль/л против  $21.7 \pm 0.7$  ммоль/л и  $25.2 \pm 0.7$  ммоль/л соответственно ( $p < 0.001$ ).



**Рисунок 2. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов с ХСН в зависимости от функционального класса (ФК)**

При этом достоверность различий между пациентами 2-й (ФВ 40–49%) и 3-й (ФВ <40%) групп также составила  $p < 0.001$ , причем уровень гомоцистеина у пациентов с ФВ <40% был значительно выше по сравнению с группой с умеренно сниженной ФВ ( $25.2 \pm 0.7$  ммоль/л против  $21.7 \pm 0.7$  ммоль/л).

Частота встречаемости гипергомоцистеинемии среди обследованных групп распределилась следующим образом: у пациентов с сохраненной ФВ (ФВ >50%) — 65.0%, в группе с ФВ 40–49% — 87.0%, у пациентов с ФВ <40% — 95.0%. Таким образом, при выявлении гипергомоцистеинемии у пациентов с ХСН риск значительного снижения фракции выброса сердца возрастает в 3.6 и 10.2 раза соответственно (87.0% против 65.0%;  $\chi^2=3.9$ ; P=0.05; OR=3.6; 95% CI: 0.96–13.50 и 95.0% против 65.0%;  $\chi^2=6.8$ ; P=0.009; OR=10.2; 95% CI: 1.28–81.87).

Средний уровень гомоцистеина у пациентов с гипергомоцистеинемией в обследованных группах показал, что в группе с сохраненной ФВ (ФВ >50%) он составил  $21.2 \pm 0.3$  ммоль/л и был достоверно ниже по сравнению с пациентами со сниженной ФВ (ФВ 40–49% —  $22.9 \pm 0.4$  ммоль/л и ФВ <40% —  $24.0 \pm 0.5$  ммоль/л) ( $p < 0.001$ ).

Таким образом, превышение референтных значений уровня гомоцистеина в плазме повышает риск развития ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью и может способствовать ее тяжелому течению, в частности, значительному снижению фракции выброса сердца у таких пациентов.

В четвертой главе диссертации под названием **«Прогностическая значимость полиморфизмов кандидатных генов в риске развития и клиническом течении хронической сердечной недостаточности»** были исследованы частоты распределения аллелей и генотипов ключевых генетических полиморфизмов ДНК, связанных с развитием ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью. Это включает полиморфизм гена TP53, связанного с апоптозом ДНК, полиморфный маркер фактора роста VEGF, а также ген фолатного цикла MTHFR Glu429Ala. Также представлен анализ прогностических характеристик этих полиморфных маркеров в развитии и клиническом течении ХСН у таких пациентов.

Ассоциативный анализ генотипов образцов контрольной группы и исследуемых групп пациентов был проведен с использованием дизайна «case-control». Частоты изученных генотипов соответствовали равновесию Харди–Вайнберга и считались репрезентативными как для основной группы пациентов, так и для здоровых лиц.

Необходимо отметить, что, несмотря на незначительные различия в частотах встречаемости аллелей и генотипов другого полиморфизма гена MTHFR — Glu429Ala — между основной и контрольной группами, при выявлении мутантного аллеля Ala и гетерозиготного гаплотипа Glu/Ala, содержащего «дикий» и «мутантный» аллели, у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалась тенденция к развитию ХСН. Вероятность развития ХСН у таких пациентов была в 1.3 и 1.4 раза выше по сравнению с лицами, у которых указанные аллель и гаплотип не были обнаружены (аллель Ala: 28.0% против 23.0%;  $\chi^2=1.3$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.3; 95% CI: 0.50–1.21 и гаплотип Glu/Ala: 42.7% против 35.2%;  $\chi^2=1.2$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.4; 95% CI: 0.78–2.40).

В группе пациентов с ХСН IV ФК наблюдалось увеличение доли минорного аллеля Ala и неблагоприятного генотипа Ala/Ala по сравнению с группами ХСН II–III ФК и условно здоровыми донорами. Это, в свою очередь, указывает на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью при выявлении минорного аллеля Ala и неблагоприятного генотипа Ala/Ala полиморфизма MTHFR Glu429Ala вероятность развития ХСН и ее более тяжелого клинического течения возрастает.

Результаты этих анализов подтверждают важность генетического тестирования для разработки индивидуальных подходов в случаях, связанных с сердечной недостаточностью и ХСН.

Такие научные исследования способствуют лучшему пониманию патогенеза заболеваний и разработке эффективных методов лечения.

Согласно результатам анализа генотипов, наличие негативного генотипа C/C гена VEGFA (C-634G) проявилось как фактор, повышающий риск заболевания в группе пациентов с ХСН II ФК, при этом отношение шансов (OR) составило 4.7. Иными словами, частота распределения негативного генотипа C/C полиморфизма VEGFA C-634G в этой группе пациентов достоверно увеличилась по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что относительный риск развития ХСН II ФК у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых выявлен данный неблагоприятный генотип, в 4.7 раза выше по сравнению с пациентами, у которых генотип C/C отсутствует ( $\chi^2=4.5$ ; P=0.03; OR=4.7; 95% CI: 1.0–22.16).

У пациентов с ХСН IV ФК частота встречаемости гомозиготного неблагоприятного аллеля С увеличилась в 2.4 раза по сравнению с контрольной группой (38.0% против 20.0%;  $\chi^2=8.7$ ; P=0.003; OR=2.4; 95% CI: 1.34–4.45), что подтверждает наличие связи с повышенным риском возникновения и развития ХСН. Напротив, снижение частоты дикого аллеля G в группе пациентов указывает на его потенциальный защитный эффект в отношении развития ХСН (62.0% против 80.0%;  $\chi^2=8.7$ ; P=0.003; OR=0.4; 95% CI: 0.23–0.85) (таблица 3).

**Таблица 3**

**Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-634G гена VEGFA в выборках пациентов с ХСН ФК IV и группы сравнения**

Аллель и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95% CI
	ХСН, ФК IV n=33		Группа сравнения n=105					
	n	%	n	%				
C	25	38.0	42	20.0	8.7	0.003	2.4	1.34-4.45
G	41	62.0	168	80.0	8.7	0.003	0.4	0.23-0.75
C/C	5	15.2	3	2.9	6.9	0.008	6.1	1.37-26.97
C/G	15	45.4	36	34.3	1.3	0.2	1.6	0.72-3.54
G/G	13	39.4	66	62.9	5.6	0.01	0.4	0.17-0.86

При изучении патогенетической значимости результатов распределения генотипов в контексте ХСН было установлено, что гомозиготный дикий генотип G/G снижает риск возникновения заболевания ( $\chi^2=5.6$ ; P=0.01; OR=0.4; 95% CI: 0.17–0.86), то есть обладает протективным значением. В то же время гомозиготный негативный генотип C/C увеличивает риск развития заболевания ( $\chi^2=6.9$ ; P=0.008; OR=6.1; 95% CI: 1.37–26.97). Однако связь между гетерозиготным генотипом C/G и развитием заболевания не была признана статистически значимой ( $\chi^2=1.3$ ; P=0.2; OR=1.6; 95% CI: 0.72–3.54).

Тем не менее статистический анализ подтверждает наличие тенденции к увеличению риска возникновения и развития ХСН при наличии гетерозиготного генотипа (таблица 3).

Вероятность риска развития ХСН у пациентов с выявленными негативным гомозиготным генотипом С/С и гетерозиготным генотипом С/Г выше в 6.1 и 1.6 раза соответственно.

Таким образом, была установлена корреляция между полиморфизмом VEGFA гена С-634G и риском развития ХСН. Этот генетический локус может быть использован в качестве прогностического маркера развития и клинического течения данного заболевания.

В основной группе была выявлена статистически значимая связь между развитием заболевания и гетерозиготным генотипом Pro/Ser. Частота встречаемости этого гетерозиготного генотипа среди пациентов основной группы оказалась достоверно выше по сравнению с группой респондентов, что указывает на то, что наличие гетерозиготного генотипа полиморфизма TP53 Pro47Ser увеличивает вероятность развития ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью в 4.5 раза (24.3% против 6.7%;  $\chi^2=12.4$ ; P=0.001; OR=4.5; 95% CI: 1.84–10.92). Напротив, в этой группе гомозиготный дикий генотип Pro/Pro продемонстрировал защитный эффект (75.7% против 93.3%;  $\chi^2=12.4$ ; P=0.001; OR=0.2; 95% CI: 0.092–0.54) (таблица 4).

**Таблица 4**

**Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pro47Ser гена TP53 в выборках основной и группы сравнения**

Аллель и генотипы	Количество исследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Основная группа пациентов. n=103		Группа сравнения. n=105					
	n	%	n	%				
<b>Pro</b>	181	88.0	203	97.0	11.3	0.001	0.3	0.11-0.59
<b>Ser</b>	25	12.0	7	3.0	11.3	0.001	4.0	1.69-9.48
<b>Pro/Pro</b>	78	75.7	98	93.3	12.4	p<0.001	0.2	0.092-0.54
<b>Pro/Ser</b>	25	24.3	7	6.7	12.4	p<0.001	4.5	1.84-10.92

При этом гомозиготный генотип Ser/Ser полиморфизма TP53 Pro47Ser не был зарегистрирован ни у одного из участников обеих исследуемых групп.

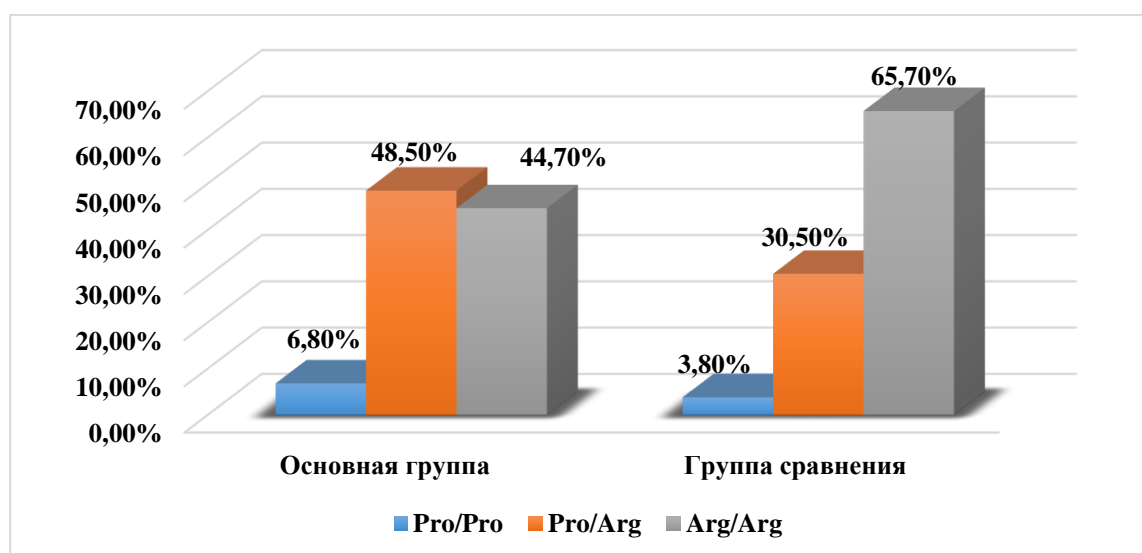
Далее мы проанализировали частоту встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма TP53 Pro47Ser, а также их значимость в развитии ХСН, сравнивая подгруппы пациентов и контрольную группу. Были выявлены значительные различия в частоте встречаемости гомозиготного дикого генотипа Pro/Pro между исследуемыми группами. Согласно показателям

отношения шансов, генотип Pro/Pro оказывает защитное действие против развития ХСН II–IV ФК у пациентов с сердечной недостаточностью ( $p < 0,05$ ).

В противоположность этому была установлена связь между гетерозиготным генотипом Pro/Ser полиморфизма TP53 Pro47Ser и риском развития ХСН. Это указывает на то, что при наличии данного гетерозиготного генотипа вероятность развития ХСН достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полиморфизм TP53 Pro47Ser служит независимым прогностическим маркером, определяющим как риск развития ХСН, так и степень ее тяжести.

Следующий этап генетического исследования был посвящен определению значимости полиморфизма TP53 Pro72Arg в развитии ХСН. Хотя аллель Pro полиморфизма TP53 Pro72Arg достиг достоверной значимости в группе пациентов по сравнению с контрольной группой, частота распределения связанного с этим мутантного генотипа Pro/Pro не показала существенных различий между группами. Однако, несмотря на незначительные различия, при наличии данного генотипа наблюдается слабая тенденция к увеличению риска развития ХСН (6,8% против 3,8%;  $\chi^2 = 0,9$ ;  $P = 0,3$ ; OR=1,8; 95% CI: 0,52–6,49) (рисунок 3).



**Рисунок 3. Распределение генотипов полиморфизма Pro72Arg гена TP53 в основной и контрольной группах пациентов**

В общей группе пациентов с ХСН снижение частоты гомозиготного дикого генотипа Arg/Arg по сравнению с контрольной группой (44,7% против 65,7%) указывает на его потенциальный защитный эффект в отношении развития данной патологии ( $\chi^2 = 9,3$ ;  $P = 0,002$ ; OR=0,4; 95% CI: 0,24–0,74).

В то же время при изучении распределения гетерозиготного генотипа Pro/Arg полиморфизма TP53 Pro72Arg были выявлены значительные различия между основной группой пациентов и контрольной группой. Этот генотип оказался значительно более распространенным в группе пациентов по сравнению с контрольной группой, что указывает на его роль как маркера предрасположенности. Иными словами, у лиц с сердечной

недостаточностью, у которых выявлен гетерозиготный генотип Pro/Arg, вероятность развития ХСН в 2.2 раза выше по сравнению с пациентами, у которых этот генотип отсутствует (48.5% против 30.5%;  $\chi^2=7.1$ ;  $P=0.008$ ; OR=2.2; 95% CI: 1.22–3.80) (рисунок 3).

Таким образом, результаты нашего анализа показали, что полиморфизм TP53 Pro72Arg является значимым прогностическим маркером развития ХСН у лиц с сердечной недостаточностью.

Однако, несмотря на незначительные различия в частоте встречаемости неблагоприятного Ala/Ala генотипа полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR в исследуемых группах, у пациентов с ФВ <40% (15.0%) частота встречаемости данного генотипа имела тенденцию к повышению по сравнению с пациентами с сохранённой ФВ (5.0%) и относительно сниженной ФВ (4.4%). То есть, наличие функционально неблагоприятного Ala/Ala генотипа в данном локусе у пациентов с ХСН было связано со снижением фракции выброса <40% по сравнению с пациентами без данного генотипа, что увеличивало риск развития тяжёлой клинической формы ХСН в 3.4 и 3.9 раза ( $\chi^2=2.1$ ;  $p=0.1$ ; OR=3.4; 95% CI: 0.62-18.16 и  $\chi^2=1.4$ ;  $p=0.2$ ; OR=3.9; 95% CI: 0.37-40.71).

В отличие от других исследуемых генотипов, полиморфизм C-634G гена VEGFA показал статистически значимые различия в распространённости неблагоприятного C/C генотипа среди пациентов с ХСН и различными уровнями фракции выброса. Так, частота встречаемости C/C генотипа у пациентов с ФВ >50% составляла 21.7%, тогда как у пациентов с ФВ 40-49% — 5.0%.

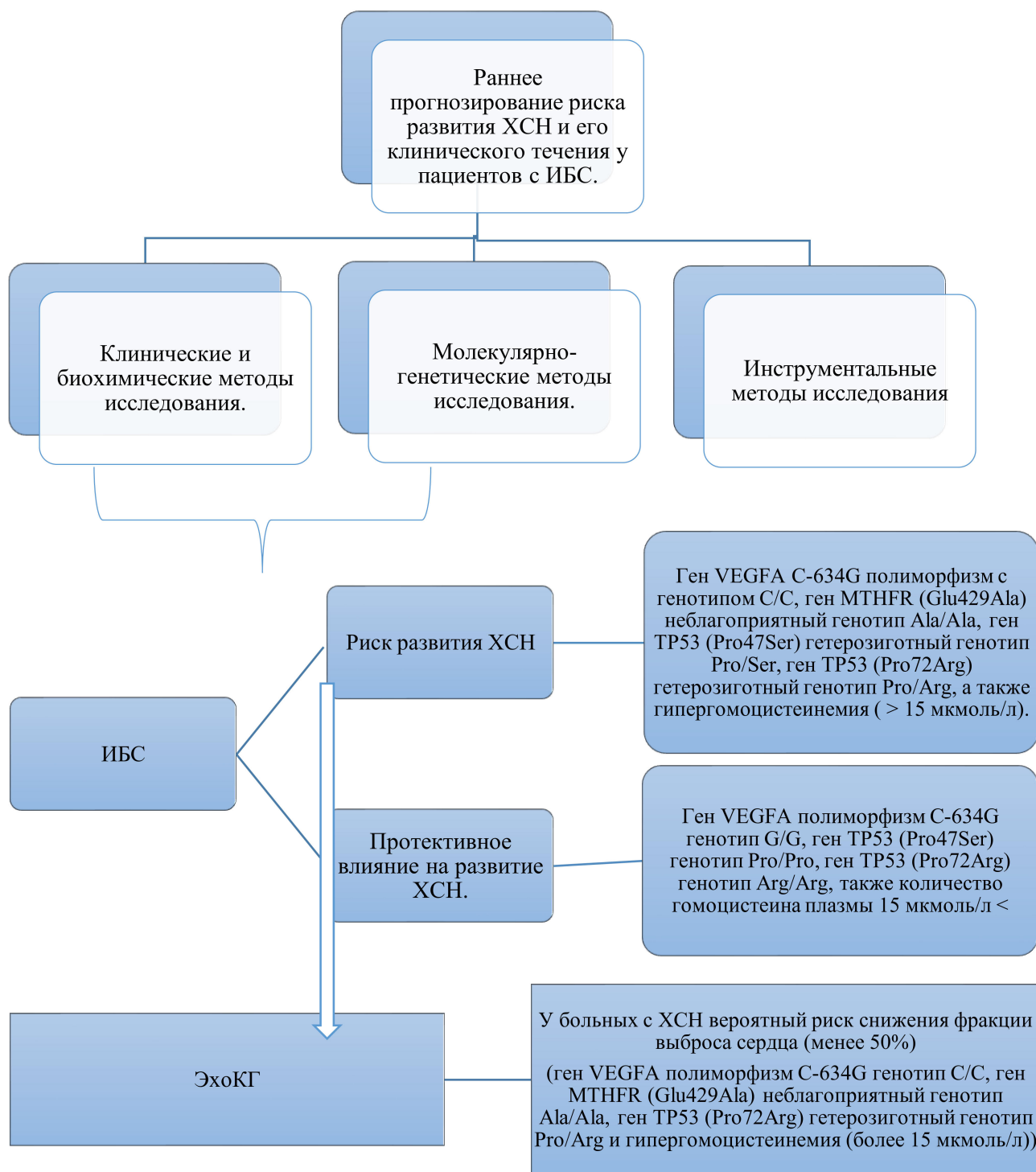
Полученные данные позволяют предположить, что неблагоприятный C/C генотип полиморфизма C-634G гена VEGFA может играть роль в снижении фракции выброса у пациентов с ХСН. Наличие данного генотипа достоверно увеличивало риск снижения ФВ в 5,3 раза ( $\chi^2=5.3$ ;  $p=0.02$ ; OR=5.3; 95% CI: 1.15-24.28).

В то же время в группе пациентов с ФВ <40% не было выявлено значимых различий в распространённости всех генотипов полиморфизма C-634G гена VEGFA по сравнению с группами ИБС. Однако данный генетический маркер не оказывал значимого влияния на клиническое течение заболевания, то есть на нарушение сократительной функции сердца.

Кроме того, не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости генотипов полиморфизма Pro72Arg гена TP53 между группами. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наличие гетерозиготного Pro/Arg генотипа этого маркера увеличивало вероятность значительного снижения фракции выброса (<40%) в 1.7 раза ( $\chi^2=1.1$ ;  $p=0.3$ ; OR=1.7; 95% CI: 0.61-4.97).

Таким образом, результаты анализа данных показали, что генетические полиморфизмы имеют важное значение в развитии хронической сердечной недостаточности и ее клиническом течении, особенно некоторые генотипы полиморфизмов генов VEGFA, Glu429Ala гена MTHFR и TP53, которые

играют значительную роль в прогнозировании развития заболевания и степени его тяжести.



**Рисунок 4. Алгоритм раннего прогнозирования риска развития и клинического течения ХСН у пациентов с наличием ИБС.**

## ВЫВОДЫ

1. В основной группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью уровень плазменного гомоцистеина составил  $20.4 \pm 0.5$  ммоль/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой, где данный показатель составил  $9.3 \pm 0.6$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ). В подгруппах пациентов с хронической сердечной недостаточностью наблюдалось значительное увеличение уровня гомоцистеина в крови с прогрессированием функционального класса: в 1-й подгруппе —  $18.0 \pm 0.8$  ммоль/л, во 2-й подгруппе —  $20.5 \pm 0.7$  ммоль/л и в 3-й подгруппе —  $22.8 \pm 0.7$  ммоль/л ( $p < 0.001$ ). При этом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и выявленной гипергомоцистеинемией риск значительного снижения фракции выброса сердца увеличивался в 3.6 и 10.2 раза ( $OR=3.6$ ;  $95\%CI:0.96-13.50$  и  $OR=10.2$ ;  $95\%CI:1.28-81.87$ ).

2. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии минорного аллеля Ala и мутантного генотипа Ala/Ala полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR наблюдается тенденция к увеличению риска развития тяжелой хронической сердечной недостаточности (функционального класса IV) по сравнению с контрольной группой в 1.6 и 2.3 раза ( $OR=1.6$ ;  $95\%CI:0.9-3.0$  и  $OR=2.3$ ;  $95\%CI:0.60-8.2$ ). Кроме того, у пациентов с указанными аллелем и генотипом риск снижения фракции выброса сердца менее 40% и развития тяжелой клинической формы хронической сердечной недостаточности увеличивается в 3.4 и 3.9 раза ( $OR=3.4$ ;  $95\%CI:0.62-18.16$  и  $OR=3.9$ ;  $95\%CI:0.37-40.71$ ).

3. Изучение патогенетического значения полиморфизма C-634G гена VEGFA показало, что дикий гомозиготный генотип G/G снижает риск возникновения заболевания ( $\chi^2=5.6$ ;  $P=0.01$ ;  $OR=0.4$   $95\%CI:0.17-0.86$ ), демонстрируя протективный эффект. Напротив, гомозиготный генотип C/C значительно (в 6.1 раза) повышает риск развития заболевания ( $OR=6.1$   $95\%CI:1.37-26.97$ ). Наличие этого генотипа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью также достоверно увеличивает риск относительного снижения фракции выброса сердца в 5.3 раза ( $OR=5.3$ ;  $95\%CI:1.15-1.28$ ).

4. В общей группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой наблюдалось снижение частоты дикого генотипа Arg/Arg гена TP53 (Pro72Arg) (44.7% против 65.7%), что указывает на его потенциальный защитный эффект в развитии данной патологии ( $OR=0.4$ ;  $95\%CI:0.24-0.74$ ). В свою очередь, гетерозиготный генотип Pro/Arg был значительно более распространен в группе пациентов по сравнению с контрольной группой, выступая маркером предрасположенности, при этом вероятность развития хронической сердечной недостаточности у носителей этого генотипа была в 2.2 раза выше ( $OR=2.2$ ;  $95\%CI:1.22-3.80$ ).

5. Гетерозиготный генотип Pro/Ser полиморфизма Pro47Ser гена TP53 доказанно служит независимым прогностическим маркером, определяющим риск развития хронической сердечной недостаточности и степень ее тяжести. У

пациентов с ИБС и выявленным генотипом Pro/Ser относительный риск развития хронической сердечной недостаточности функционального класса IV был в 7.0 раз выше по сравнению с лицами, у которых этот генотип отсутствовал (OR=7.0; 95%CI:2.44-20.09).

6. Усовершенствованный алгоритм позволяет выявлять наследственную предрасположенность к развитию хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца, прогнозировать клиническое течение заболевания на ранних стадиях, а также оптимизировать меры лечения и профилактики.

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

---

**ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

**MAKHSUDOV OYATILLO MUKHIBILLAYEVICH**

**CLINICAL AND LABORATORY MARKERS FOR PREDICTING THE  
RISK OF DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF CHRONIC  
HEART FAILURE**

**14.00.05 – Internal diseases**

**14.00.25 – Clinical-laboratory and functional diagnostics**

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

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2024.3.PhD/Tib4866.**

The dissertation was prepared at the Andijan state medical institute.

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

**Scientific advisers:**

**Musashaykhov Umidjon Khusanovich**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Aripov Orifjon Abdumalikovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Usmanova Durдона Djurabaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**Ibragimov Aziz Yuldashevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Bukhara State Medical Institute  
named after Abu Ali ibn Sino**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the One-Time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_ on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the One-Time Scientific Council  
awarding scientific degrees, Doctor of Medical  
Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the One-Time Scientific  
Council awarding scientific degrees, Doctor of  
Medical Sciences, Professor

**A.N. Aripov**

Chairman of the Scientific Seminar under the One-  
Time Scientific Council awarding scientific degrees,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

**The aim of research** to assess the significance of molecular genetic markers and serum homocysteine levels in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), as well as to improve the algorithm for early prediction of the risk of development and clinical course of the disease.

**The object of the study.** The study involved 208 people. The main group consisted of 103 patients with CHF functional class (FC) III-IV, the control group – 105 conditionally healthy individuals.

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

it is shown that hyperhomocysteinemia may increase the risk of developing CHF in patients with ischemic heart disease and by causing a significant decrease in the fraction of heart failure in those patients;

it has been established that in patients with coronary heart disease, the presence of the minor allele of Ala and the minor genotype of the Ala/Ala polymorphic locus MTHFR (Glu429Ala) increases the risk of developing CHF and its severe clinical form;

it was found that the negative genotypic variant C/C polymorphism gene VEGFA C-634G significantly increases the risk of coronary heart disease in patients with CHF by 5.3 times;

polymorphic loci Pro47Ser and Pro72Arg gene TP53 serve as independent prognostic markers, determining the risk of development of chronic heart failure and the degree of burden.

**Implementation of research results.** Based on the obtained scientific results on the study of clinical and laboratory markers for predicting the risk of development and clinical course of chronic heart failure:

*the first scientific novelty:* it is shown that hyperhomocysteinemia can increase the risk of developing CHF in patients with coronary heart disease and cause a significant decrease in the cardiac ejection fraction in such patients. Proposals on this matter were included in the content of the methodological recommendation entitled "Molecular and genetic aspects of early prediction of the risk of developing chronic heart failure", approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under number 6i-7u. This proposal was put into practice on the basis of order No. 26 dated January 29, 2025 of the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health and order No. 29 dated March 3, 2025 of the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. (certificate of the scientific and technical council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 18, 2025 No. 15/02)Social efficiency: Using the plasma homocysteine level as a marker for determining the risk of development and severity of CHF allows for early initiation of prevention and treatment in this category of patients, reducing the use of inappropriate, expensive clinical and laboratory research methods, which significantly reduces financial costs for patients.

Social efficiency: Using the plasma homocysteine level as a marker for determining the risk of development and severity of chronic heart failure (CHF) allows for early initiation of prevention and treatment in this category of patients, as well as a reduction in the use of inappropriate and expensive clinical and laboratory tests, which makes it possible to significantly reduce financial costs for patients. Economic efficiency: Studying the plasma homocysteine level at early stages does not require additional laboratory and instrumental studies for early detection of the risk of CHF, which reduces time and material costs. Timely preventive measures help reduce disability and allow patients to save money. Conclusion: Evaluation of the blood homocysteine level in patients with coronary heart disease can be considered a reliable marker of the severity of CHF, which makes a significant contribution to predicting the risk of development and clinical course of this disease.

*the second scientific novelty:* Based on the finding that in patients with coronary heart disease, upon detection of the minor Ala allele and the unfavorable Ala/Ala genotype of the MTHFR polymorphic locus (Glu429Ala), the risk of developing chronic heart failure and its severe clinical forms increases, proposals on this matter were included in the content of the methodological recommendation entitled "Molecular and genetic aspects of early prediction of the risk of developing chronic heart failure", approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under number 6i-7u. This proposal was put into practice on the basis of order No. 26 dated January 29, 2025 of the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health and order No. 29 dated March 3, 2025 of the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. (certificate of the scientific and technical council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 18, 2025 No. 15/02) Social efficiency: The study of the MTHFR (Glu429Ala) polymorphic locus in patients with coronary heart disease allows predicting the risk of developing CHF and its clinical course in the early stages, which helps prevent deterioration in the quality of life of patients and reduce mortality rates. Economic efficiency: Early prediction of the risk of developing CHF and its clinical course with subsequent timely treatment and preventive measures helps reduce cases of long-term disability after the disease, improve the quality of life of patients and maintain their ability to work, which in turn reduces the socio-economic burden on patients and the state. Conclusion: The introduction of the MTHFR Glu429Ala polymorphism study into practice allows for timely planning and implementation of preventive measures to prevent the development of CHF, which ensures savings of budgetary funds in the amount of 87,500 soums and extra-budgetary funds in the amount of 110,000 soums per patient due to cost reduction.

*the third scientific novelty:* Based on the identification of the fact that the negative genotypic variant of the C/C polymorphism of the VEGFA C-634G gene significantly increases the risk of decreased cardiac ejection fraction in patients with chronic heart failure (CHF) by 5.3 times, proposals on this matter were included in the content of the methodological recommendation entitled "Molecular genetic aspects of early prediction of the risk of developing chronic heart failure", approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025

under number 6i-7u. This proposal was put into practice on the basis of order No. 26 dated January 29, 2025 of the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health and order No. 29 dated March 3, 2025 of the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. (certificate of the scientific and technical council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 18, 2025 No. 15/02) Social efficiency: The study of the VEGFA C-634G gene polymorphism in patients with coronary heart disease allows to reduce the incidence of severe complications, such as CHF, which helps to improve the lifestyle of patients and increase their life expectancy. Economic efficiency: The results of the study of the molecular genetic aspects of the disease in patients at risk of developing CHF allow for timely planning and implementation of primary preventive measures, which ensures savings of budgetary funds in the amount of 1,112,000 soums and extra-budgetary funds in the amount of 982,000 soums per patient due to cost reduction. Conclusion: Early prediction of complications of the disease in such patients significantly reduces the level of disability and mortality, which allows to significantly reduce the costs associated with treatment and reduce the socio-economic burden on patients and the state.

*the fourth scientific novelty:* Based on the substantiation that the polymorphic loci of the TP53 gene (Pro47Ser and Pro72Arg) serve as independent prognostic markers that determine the risk of developing chronic heart failure (CHF) and its severity, proposals on this matter were included in the content of the methodological recommendation entitled "Molecular genetic aspects of early prediction of the risk of developing chronic heart failure", approved by the expert council of the Andijan State Medical Institute on January 27, 2025 under number 6i-7u. This proposal was put into practice on the basis of order No. 26 dated January 29, 2025 of the multidisciplinary hospital of the Fergana Institute of Public Health and order No. 29 dated March 3, 2025 of the Namangan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. (certificate of the scientific and technical council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 18, 2025 No. 15/02) Social efficiency: Implementation of the analysis of polymorphic loci of the TP53 gene (Pro47Ser and Pro72Arg) into practice allows to reduce the risk of complications such as CHF, improve the quality of medical care and achieve positive efficiency of prevention of this disease. Economic efficiency: The use of molecular genetic studies for early prediction of the risk of CHF development and its clinical course allows to significantly reduce the costs of diagnostics, monitoring and treatment of this disease. Conclusion: Thanks to molecular genetic studies, reducing the risk of CHF development in patients provides savings of budgetary funds in the amount of 1,250,000 soums and extra-budgetary funds in the amount of 955,000 soums per patient.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation includes an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 113 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мусашайхов У.Х., Махсудов О.М., Арипов О.А., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини башоратлашнинг замонавий жиҳатлари // Тиббиётда янги кун. – 2025. – №2 (76). – 608-613-б. (14.00.00; №22).

2. Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хафини башоратлашда VEGFA полиморф генининг прогностик аҳамияти // Тиббиётда янги кун. – 2025. – №2 (76). – 604-607-б. (14.00.00; №22).

3. Мусашайхов У.Х., Махсудов О.М., Арипов О.А., Бобоев К.Т. Плазма гомоцистеиннинг сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишидаги рўлини баҳолаш // Замонавий тиббиёт журнали – 2025. – №1(8). – 874-879-б. (14.00.00 ОАК нинг 355/6 сонли 2024 йил 7 июндаги қарори).

4. Musashaykhov U.Kh., Makhsudov O.M., Aripov O.A., Boboyev K.T. Analysis of the Association of the Glu429Ala Polymorphism of the MTHFR Gene in the Development of Chronic Heart Failure in Patients with Coronary Heart Disease // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – №15(3). – P.840-842. (14.00.00; №2).

5. Musashaykhov U.Kh., Aripov O.A., Boboyev K.T., Makhsudov O.M., Musashaykhova Sh.M. Study of the relationship between the Pro72Arg polymorphism of the TP53 gene and the risk of developing chronic heart failure // Science and innovation international scientific journal. – march 2025. – volume 4, issue 3. – P.173-176. (14.00.00; (12) Index copernicus).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини ерта башоратлашнинг молекуляр-генетик жиҳатлари // услубий тавсиянома. – Андижон – 2025. – 20с.

7. Мусашайхов У.Х., Бобоев Махсудов О.М., Арипов О.А. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда ген полиморфизми ва сурункали юрак этишмовчилиги ривожланиш хавфи ўртасидаги боғлиқлиги. // Янги Ўзбекистон: илмий тадқиқотлар. – 2025. – 2-қисм. – 75-76-б.

8. Musashaykhov U.Kh., Aripov O.A., Makhsudov O.M. Study of the relationship between the Pro72Arg polymorphism of the TP53 gene and the risk of

developing chronic heart failure. // European journal of science archives conferences series. – January-March 2025. – P. 92-94.

9. Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Махсудов О.М. Роль полиморфизма Glu429Ala гена MTHFR в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца. // Сборник тезисов XIII евразийского конгресса кардиологов. – Мая 2025. – С. 46.

10. Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. Сурункали юрак етишмовчилигининг профилактикасини молекуляр генетик жихатлари // The use of highly innovative technologies in preventive medicine. – 2025. 111-112-б.

11. Махсудов О.М., Мусашайхов У.Х., Арипов О.А., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. VEGFA Полиморф генини сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида прогностик ахамияти // The use of highly innovative technologies in preventive medicine. – 2025. 112-б.

12. Мусашайхов У.Х., Махсудов О.М., Арипов О.А., Бобоев К.Т., Мусашайхова Ш.М. Гипергомосистеинемиянинг сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишидаги ахамияти // The use of highly innovative technologies in preventive medicine. – 2025. 118-119-б.

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



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

**Босмахона лицензияси:**

**7716**



---

Разрешено к печати: 26 августа 2025 года

Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»

Заказ № 4939 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru