

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУЛЛАЕВА ЧАРОС АБДУДЖАЛИЛОВНА**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЭНДОТЕЛИЙ  
ДИСФУНКЦИЯСИ: КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА  
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.06 – Кардиология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавлениеавторефератадокторскойдиссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

|  |    |
|--|----|
| Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна<br>Сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункцияси:<br>клиник-генетик ва фармакотерапевтик жихатлари .....                   | 5  |
| Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна<br>Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности: клинико-<br>генетические и фармакотерапевтические аспекты ..... | 29 |
| AbdullaevaCharosAbdudjalilovna<br>Endothelialdysfunctioninchronicheartfailure: clinical -<br>geneticandpharmacologicalaspects .....                                |    |
| Эълон қилинган ишлар рўйхати<br>Список опубликованных работ<br>List of published works .....   | 56 |

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУЛЛАЕВА ЧАРОС АБДУДЖАЛИЛОВНА**

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЭНДОТЕЛИЙ  
ДИСФУНКЦИЯСИ: КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА  
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.06 – Кардиология  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб29 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифаси(www.tipme.uz)ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

**Илмий  
маслаҳатчи:**

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

**Расмий  
оппонентлар:**

**Константинос Тсиуфис**  
профессор

**Ярмухамедова Гулнора Хабибовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Абдуллаев Тимур Атаназарович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташкилот:**

Вестчестер Тиббиёт Маркази (Нью Йорк, АҚШ)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.19.01рақамли илмий кенгашнинг «\_\_» \_\_\_\_\_2016 йил соат\_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, МирзоУлуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_рақами билан рўйхатга олинган).

Манзил: 100007, Тошкент, МирзоУлуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел.: (+99871) 268-17-44).

Диссертация автореферати2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_да тарқатилди.

(2016 йил «\_\_» \_\_\_\_\_даги \_\_\_\_\_рақамли реестр баённомаси).

**Д.М.Сабилов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Н.Н.Убайдуллаева**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш илмий қотиби,  
т.ф.н., доцент

**Р.Д.Курбанов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш қошидаги илмий семинарраиси,

т.ф.д, профессор

## КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Жаҳондасурункали юрак етишмовчилигини (СЮЕ) даволашнинг оптималлаштирилишига қарамасдан, касалликнинг кенг тарқалганлиги ва нохуш прогнозинатижасида замонавий кардиологиянинг муҳим муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Ўрганилаётган муаммонинг долзарблиги СЮЕни бутун ер юзида ва юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) орасида кенг тарқалиши билан боғлиқ.<sup>1</sup> Ушбу касаллик беморлар ҳаёт сифатини кескин ёмонлаштиради, ўлим хавфини 4 мартабага оширади, йил мобайнида ўлим даражаси эса 15-50 фоизни ташкил этади.<sup>2</sup>

Ҳозирги кунда СЮЕ патогенезида нейрогуморал бошқарув бузилишлари - симпатико-адренал тизим (САТ) ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимларининг (РААТ) фаоллашуви билан бирга эндотелий дисфункцияси ҳам муҳим ўрин берилмоқда. Эндотелий дисфункцияси ривожланиши ва СЮЕ зўрайиб боришининг асосий патогенетик механизмларидан бири сифатида эндотелий ишлаб чиқувчи азот оксиди (NO) синтезининг бузилиши ҳисобланмоқда. Эндотелий дисфункцияси бирламчи генетик омилларга боғлиқ бўлиши ва бунда эндотелиал NO синтаза генлари муҳим аҳамият касб этади, чунки бу генлар қон томир тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мускулатураси фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларида хал қилувчи фермент ҳисобланган эндотелийдаги азот оксиди синтезига маъсул ҳисобланади.<sup>3</sup> Шу муносабат билан СЮЕ беморларида ЭДга таъсир ўтказувчи клиник-гемодинамик, генетик ва гуморал омилларни аниқлаш ва ушбу ўзгаришларни фармакотерапевтик коррекциясини оптималлаштириш зарур.

Жаҳон миқёсида миокард инфаркти ўтказган беморларда СЮЕ ривожланишида эндотелий дисфункциясининг клиник-гемодинамик, генетик ва гуморал предикторларини аниқлаш ва вазопротектив дори воситалари самарадорлигини баҳолашни такомиллаштириш муҳим вазифа ҳисобланади. Бу борада СЮЕли беморларда эндотелий дисфункциясини эрта ташхислаш учун функционал-гуморал ва генетик маркерларни прогностик аҳамияти ҳамда инфарктдан кейинги кардиосклероз (ИККС)ли беморларда эндотелий дисфункциясини функционал-гуморал маркерлари ва уларнинг касалликнинг клиник зўрайиб бориши билан ўзаро алоқасини, шунингдек, мазкур касаллик клиник кечиши оғирлиги ҳамда эндотелиал дисфункция, оксидатив стресс ва

---

1-Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология. -2014.-№12.-С. 37-43; Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries //J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. -Vol.63.-P.1123–1133 .

2- Engelfriet P. M., Hoogenveen R. T., Boshuizen H. C., Baal van P. H. To die with of from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? // Eur J Heart Fail. - 2011.- Vol 13.-P.377-383.

3 - Martinelli N.C., Santos K. G., Biolo A. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis // Nitric Oxide. -2012. -Vol 26, №3. -P. 141–147; Machado-Silva W., Alfinito-Kreis R., Sérgio L.F. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes modulate peripheral vasodilatory properties after myocardial infarction //Gene. -2015. -Vol.568, № 2. -P. 165–169.

липид алмашинуви кўрсаткичларини эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқ холда ўзаро боғлиқлигини аниқлаш алоҳида аҳамият касб этади. Таъкидлаш керакки, СЮЕли беморларда оксидатив стресс ва липид алмашинуви кўрсаткичлари ҳамда кўптўйинмаган ёғ кислотаси омега-3 билан узок муддатли даволашнинг эндотелиал дисфункция, оксидатив стресс, липид спектри кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш йўналишидаги тадқиқотлар изчил давом эттирилмоқда. Минтақавий омилларни эътиборга олган холда ўзбек миллатига мансуб СЮЕ беморларида эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизми ролини аниқлаш мазкур касаллик ташхиси ва даволаш сифатини оширишда алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги №ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаш-тириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида амалга оширилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.**

Юрак-қон томир касалликлари орасида кенг тарқалган СЮЕ учраши, диагностикаси ва даволаш, прогнозини аниқлаш бўйича дунёдаги етакчи илмий марказлар ва олий таълим муассасаларда, жумладан, Kings College, Manchester Centre for Genomic Medicine (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Helmsley Center for Genomic Medicine, Калифорния тиббиёт маркази (АҚШ), RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Institute of Medical Science Tokyo University (Япония), Россия кардиологик илмий-ишлаб чиқариш комплекси, Давлат профилактик тиббиёт илмий-амалий марказида (Россия) илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

СЮЕда касаллик ривожланиши, диагностикаси ва даволаш тактикасини танлаш бўйича қатор илмий, амалий натижалар олинган, жумладан, СЮЕ ривожланиши механизмида эндотелий дисфункциясинг роли исботланган (Center for Cardiovascular Research Charité, Калифорния тиббиёт маркази, Давлат профилактик тиббиёт илмий-амалий маркази); СЮЕ ривожланишинини ген маълумотлари асосида аниқлаш асосланган (Helmsley Center for Genomic Medicine, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Manchester Centre for Genomic Medicine; касалликни диагностика ва даволаш стандартларини қўллаш тактикаси яратилган (Kings College, Centro Cardiologico MONZINO, Россия кардиологик илмий-ишлаб чиқариш комплекси).

Дунёда СЮЕни диагностикаси ва даволаш бўйича қатор, жумладан куйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: СЮЕнинг патогенетик механизмларида ва клиник кечишида иштирок этувчи генлар ва бошқа омилларни замонавий усуллар билан аниқлаш; беморларда эндотелий дисфункциясини биокимёвий ва генетик усуллар асосида аниқлаштириш; касалликни даволашда фармакотерапевтик самарадорликни ошириш; миокард инфаркти ўтказган беморларда СЮЕ ривожланиши хавфини прогнозлашни персоналлашган тиббиёт асосида яратиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Адабиётлар таҳлили натижаларига кўра СЮЕ ривожланиш патогенезини ўрганиш ва клиник кечишини прогнозлаш, янги дори воситалари самарадорлигини ўрганишга бағишланган кўп сонли илмий экспериментал ва клиник тадқиқотлар ўтказилган ва тадқиқ этилган. Уларда асосан, ЮҚТК патогенезида тўқима ва айланиб юрувчи РААТ ва САТ фаоллиги ошиши, эндотелиал NO-синтаза (eNOS) экспрессиясининг сусайиши оқибатида юрак қон-томир ремоделлашуви ривожланишида иштирок этувчи эндотелий дисфункциясига катта эътибор қаратилган. Хусусан, хорижий олимлар С.N. Marti, M. Gheorghide, C.D.Searles, N.Azzam, B.Zafir, F.Fares, T.Hasin, Y.Matsuzawa, R. Guddeti, Ф.Т.Агеев, Г.П.Арутюнов, Ю.Н.Беленков<sup>4</sup> томонидан СЮЕ патогенетик механизмларида эндотелий дисфункцияси, оксидатив стресс жараёнларининг аҳамияти, уларнинг ген экспрессиясида қатнашишини аниқлаш ҳамда даволаш ва профилактикаси учун қўлланиладиган замонавий дори воситаларининг самарадорлигини ошириш борасидаги илмий-тадқиқот ишлари билан катта ҳисса қўшганлар.

Сўнгги йилларда эришилган ютуқларга қарамай, СЮЕ касаллигини диагностикаси ва даволашда ўрганилиши лозим булган долзарб муаммолар мавжуд. L.R.Lopes, P.M.Elliottларнинг<sup>5</sup> фикрларига кўра, бу касаллик ривожланишига жавобгар генлар полиморфизми бўйича янада чуқурроқ тадқиқотлар ўтказилиши лозим.

Ўзбекистонда Республикасида артериал гипертензия (АГ), юрак ишемик касаллиги (ЮИК), инсулинга резистентлик ва дори воситаларининг метаболизмида иштирок этувчи цитохром P450 тизими генларининг 10 дан ортиқ ген-кандидатларини аниқлаш бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказилган. Олимларимиз Р.Д.Курбанов, Г.А.Хамидуллаева<sup>6</sup>

---

4-Marti C. N., Gheorghide M. et al. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure // Journal of the American College of Cardiology. -2012. -Vol.60.-P.1455–1466; Searles C.D. The nitric oxide pathway and oxidative stress in heart failure // Congest Heart Fail.- 2012.-Vol.8.- P.142-155; Azzam N., Zafir B., Fares F. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients // Nitric Oxide. -2015. -Vol.47.-P. 91–96; Hasin T., Matsuzawa Y., Guddeti R. Attenuation in peripheral endothelial function after continuous flow left ventricular assist device therapy is associated with cardiovascular adverse events // Circulation.- 2015. -Vol. 79, № 4. -P.770-777; Агеев Ф. Е., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2010. 336 с.

5- Lopes L.R., Elliott P.M. Genetics of heart failure // Biochim Biophys Acta. -2013.-Vol.1832, №12.-P. 451-461

6- Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурно-функциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией // Евразийский кардиологический журнал. -2014. -№ 2.-С.63-70; Хамидуллаева

Г.А., Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности // Кардиология.-2007.-№ 4.-С.54-58.

тадқиқотларида эссенциал гипертензиянинг генетик детерминантлигининг этникхусусиятлари аниқланган, 10дан ортиқ антигипертензив воситалар фармакогенетик самараси, шунингдек ўзбек миллатига мансуб дилатацион кардиомиопатияли беморларда ангиотензин айлантурувчи фермент гени полиморфизми ўрганилган. Аммо инфарктдан кейинривожланувчи СЮЕ билан хасталанган беморларда генларполиморфизми ва бу кўрсаткичларнинг касаллик ривожланишидаги прогностик аҳамияти ўрганилмаган. Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, СЮЕ ривожланишининг молекуляр-генетик механизмларини аниқлаш, касалликни кечишини прогноزلаш ва ривожланиш хавфини баҳолаш, даволашнинг самарадорлигини ошириш замонавий кардиологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг №011100158«Ички касалликларни ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг янги йўллари» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсадимиокард инфаркти ўтказган беморларда СЮЕ ривожланишида эндотелий дисфункциясининг клиник-гемодинамик, генетик ва гуморал предикторларини аниқлаш ва вазопротектив дори воситалари самарадорлигини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.**

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

СЮЕ билан асоратланган инфарктдан кейинги кардиосклероз (ИККС)ли беморларда эндотелий дисфункциясини функционал-гуморал маркерлари ва уларнинг касалликнинг клиник зўрайиб бориши билан ўзаро алоқасини аниқлаш;

СЮЕли беморларда оксидатив стресс ва липид алмашинуви кўрсаткичларини баҳолаш;

ўзбек миллатига мансуб СЮЕ беморларида эндотелиал NO – синтаза гени T-786C ва Glu298Asp полиморфизми ролини аниқлаш;

СЮЕли беморларда касаллик клиник кечиши оғирлиги ҳамда эндотелиал дисфункция, оксидатив стресс ва липид алмашинуви кўрсаткичларини эндотелиал NO – синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқ ҳолда ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

СЮЕли беморларда кўпўйинмаган ёғ кислотаси омега-3 билан узоқ муддатли даволашнинг эндотелиал дисфункция, оксидатив стресс, липид спектри кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш;

СЮЕли беморларда эндотелий дисфункциясини эрта ташхислаш учун функционал-гуморал ва генетик маркерларни прогностик аҳамиятини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 219нафар МИ ўтказган СЮЕли

беморлар олинган. Беморлар СЮЕ функционал синфлари (ФС) бўйича гуруҳларга ажратилган.

**Тадқиқотнинг предмети** – биокимёвий текширишлар ўтказиш учун бармоқдан қон, веноз қон ва қон зардоби, беморлар ва соғлом донорларда ДНК геном намунаси.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертацияда клиник, биокимёвий, эхокардиографик, доплерографик, молекуляр-генетик, иммунофермент ва статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланган.

**Диссертация ишининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

СЮЕли беморларда эндотелий функцияси кўрсаткичлари (реактив гиперемияли синама, тромбоцитлар агрегацион фаоллиги, фон Виллебранд омили), оксидатив стресс ва липид алмашинуви жараёнлари ва уларнинг касалликнинг зўрайиб бориши билан ўзаро боғлиқлиги асосланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларда эндотелиал дисфункция ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган ҳамда эндотелиал NO-синтаза гени полиморфизми билан юрак ремоделланиши ва эндотелий функционал ҳолатлари бузилишлари орасида ассоциация ва корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

СЮЕли беморларда кўптўйинмаган ёғ кислотаси- омега-3 билан узоқ муддатли даволаш вазопротектив таъсир кўрсатиши натижасида қон-томир ремоделланиш жараёнига ижобий таъсири асосланган ва касаллик клиник кечиши, прогноз ва беморлар ҳаёт сифати кўрсаткичлари яхшилаши исботланган;

кўптўйинмаган ёғ кислотаси - омега-3ни СЮЕли беморларда комплекс даволашда қўлланиши оксидатив стресс кўрсаткичларини камайиши, антиоксидантферментлар ва липид алмашинуви кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келиши асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Клиник-функционал ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида миокард инфаркти ўтказган беморларда СЮЕни эрта диагностикаси ва даволашни оптималлаштиришга кўмаклашувчи янги маълумотлар олинган;

Эндотелий ҳолатини баҳоловчи функционал ва гуморал маркерларни эрта аниқлашни кенг тадқиқ этиш натижасида СЮЕли беморларда эндотелий дисфункцияси эрта диагностикасини оптималлаштиришга эришилган;

Эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмини аниқлаш СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси ривожланиши ва зўрайиб бориш хавфини прогнозлаш натижасида юқори хавфга эга бўлган беморлар гуруҳини ажратиб олиш имкони яратилган;

СЮЕ беморларида эндотелий дисфункцияси ривожланиши генетик детерминантлигини аниқлаш орқали СЮЕли беморларда қон-томир ремоделлашуви эрта диагностикаси ва фармакотерапияни оптималлаштириш, даволашга эрта ёндошув ишлаб чиқилган;

Кўптўйинмаган ёғ кислотаси омега-3ни СЮЕ билан хасталанган беморларда узоқ муддатли қўллаш юқори вазопротектив самара бериб, эндотелий функционал ҳолатини, оксидатив стресс, липид алмашинуви

кўрсаткичларини ва касаллик кечишини яхшиланиши, асоратларининг камайиши, беморларда прогноз ва ҳаёт сифати кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келган.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги** тадқиқотетарли миқдорда материалларда, тадқиқотда қўлланилган объектив клиник, функционал, биокимёвий, эхокардиографик, доплерографик, молекуляр-генетик, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллари асосида тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СЮЕли беморларда эндотелиал NO – синтаза гени полиморфизмини аниқлаш орқали касаллик ривожланишининг молекуляр-генетик механизмлари асосланган, жумладан ўзбек миллатига мансуб ушбу беморларда касаллик клиник кечиши оғирлиги ҳамда эндотелиал дисфункция, оксидатив стресс кўрсаткичларини эндотелиал NO – синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқлиги кўрсатилган ва бу олинган натижалар эндотелиал NO – синтаза генининг СЮЕда касаллик кечиши ва прогнозидаги аҳамияти, даволашни оптималлаштириш ҳақидаги назарий ва амалий билимларни тўлдиради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тиббиётда молекуляр-генетик, функционал ва гуморал маркерларни кенг қўлланилиши натижасида СЮЕни эрта диагностикасини такомиллаштиради, тадқиқотдан олинган натижалар асосида даволашни оптималлаштириш касаллик клиник кечишини яхшилади, асоратларни келиб чиқиши ва ногиронлик кўрсаткичларини камайтиради. Кўптўйинмаган ёғ кислотаси - омега-3ни СЮЕли беморларни комплекс даволашда юқори вазопротектив самара бериб, эндотелий функционал ҳолатини, оксидатив стресс, липид алмашинуви кўрсаткичларини ва касаллик кечишини, беморларда прогноз ва ҳаёт сифати кўрсаткичларининг яхшиланиши, асоратларининг камайиши олиб келиши асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункциясининг генетик хусусиятлари бўйича ишлаб чиқилган илмий натижалар асосида «Инфарктдан кейинги даврда сурункали юрак етишмовчилигининг келиб чиқишини прогнозлаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтирога патенти олинган (№IAР20140168, 15.03.2016). Ушбу усул миокард инфаркти штказган беморларда сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиши ва асоратларини олдини олиш имконини беради;

Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда самарали даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, шу жумладан Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Фарғона филиали, Республика терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, 1 ва 7-сон Тошкент шаҳар клиник шифохоналарига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 3 майдаги 8Н-д/17-сон ва 2016 йил 3 февралдаги 84-3/40-сон маълумотномалари). Тадқиқот натижалари СЮЕ бўлган беморларда эндотелиал дисфункцияни эрта

диагностикаси ва фармакотерапияни оптималлаштириш, касалликни кечиши ва прогнозини яхшилаш натижасида беморларнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир этади ва касаллик асоратларини 21 фоизга камайтириш имкониятини яратади.

**Ишнинг апробацияси.** Тадқиқот натижалари халқаро қатнашувли Кавказ кардиологлар конгресси (2011), Кардиологларнинг Россия миллий конгресслари (Москва, 2012; Санкт-Петербург, 2013, постер маъруза), Кардиологларнинг II Москва Халқаро Форуми (Москва, 2013), Юрак етишмовчилиги бўйича Европа конгресси (Лиссабон, Португалия, 2013, постер маъруза), Кардиолог ва терапевтларнинг III Москва Халқаро Форуми (Москва, 2014, постер маъруза), Кардиологларнинг III Евроосиё конгресси (Москва, 2014, постер маъруза), Юрак етишмовчилиги бўйича VII Осиё-Тинч океани конгресси (Бали, Индонезия, 2014, постер маъруза), Юрак етишмовчилиги бўйича Европа конгресси (Греция, 2014, постер маъруза), «Россия юрак кунлари» Халқаро форуми (Санкт-Петербург, 2014), терапия бўйича I Евроосиё конгресси (Омата, Козоғистон, 2014), Ички тиббиёт бўйича Европа конгресси (Женева, Швейцария, 2014, постер маъруза), «Замонавий кардиологиянинг ютуқлари» Умумроссия илмий-амалий юбилей анжумани (Москва, 2014), «Россия юрак кунлари» Иккинчи Халқаро форуми (Санкт-Петербург, 2014), «Кардиологиянинг долзарб масалалари» XXI илмий-амалий анжумани (Тюмень, 2014), «Ички аъзолар касалликларида замонавий даволаш-ташҳислаш технологиялари ва стандартлари» Республика илмий-амалий анжумани (Тошкент, Ўзбекистон, 2014), IV Юрак Етишмовчилиги Жамияти Бутунжаҳон Конгрессида (Аль-Айн, Бирлашган Араб Амирликлари, 2014, постер маъруза), Кардиолог ва терапевтларнинг IV Халқаро форумида (Москва, 2015), Юрак етишмовчилиги бўйича II Европа конгрессида ва Ўткир юрак етишмовчилиги бўйича Бутунжаҳон Конгрессида (Севилия, Испания, 2015, постер маъруза), Кардиологларнинг Россия миллий конгрессида (Москва, 2015, постер маъруза) маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтган.

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 50 та илмий иш: шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши 200 саҳифа компьютер матнида ёритилган. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва усуллари, шахсий тадқиқот натижалари, хулосалар, амалий тавсиялардан иборат. Иллюстрациялар 19 та жадвал ва 20 та расмдан иборат. Библиографик кўрсаткич 236 та манбани ўз ичига олади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мос эканлиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункциясининг ўрни ва уни даволашга замонавий ёндошув**» да юрак ва қон томирлар ремоделлашуви жараёнлари ҳақида замонавий маълумотлар, СЮЕ патогенезида эндотелий дисфункциясининг ўрни, эндотелиал дисфункцияси ривожланишида генлар полиморфизми, сурункали юрак етишмовчилигини даволашга замонавий ёндошувлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Сурункали юрак етишмовчилигида диагностика, прогнозлаш ва даволаш самарасини мониторинг методологияси**» да клиник материални умумий характеристикаси, лаборатор, инструментал ва молекуляр-генетик текшириш усуллари ёритилган.

СЮЕ билан асоратланган ИККСли 40 - 60 ёшдаги (уларнинг ўртача ёши  $53,42 \pm 6,2$  га тенг) 219 нафар эркак беморлар текширувдан ўтказилди. Текширувга 6 ойдан 3 йилгача бўлган муддатда МИ ўтказган беморлар жалб этилди. Барча беморлар ТТА 1- клиникаси кардиология бўлимида стационар даво олган ва консултатив поликлиникада ҳисобда турган.

Беморлар олти минутли юриш синамаси (ОЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга рандомизацияланган. I ФС гуруҳи 31 нафар, II ФС гуруҳига 96 ва III ФС гуруҳи 92 нафар беморлардан ташкил топган. Олинган натижаларни қиёслаш учун жинси, ёши ва оғирлиги бўйича асосий гуруҳ билан таққослаш мумкин бўлган 35 нафар соғлом киши (назорат гуруҳи) ва молекуляр генетик текширишлар ўтказиш учун 75 нафар соғлом киши (назорат гуруҳи) текширувдан ўтказилди. Тадқиқотга ўткир мия қон айланиши бузилиши, қандли диабет, ўпка сурункали обструктив касалликлари, мураккаб ритм бузилишлари, жигар касалликлари мавжуд бўлган беморлар киритилмади.

Барча беморларга ЭКГ, клиник, функционал ва биокимёвий текширувлар комплекси ўтказилди. Беморлар клиник ҳолатни баҳолаш ОЮС, В.Ю.Мареев томонидан модифицирланган (2000) клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) бўйича, ҳаёт сифати параметрларини Миннесот сўровномаси бўйича ўрганиш дастлабки текширувда ва даволашнинг 6 ойидан сўнг ўтказилди. Юрак ва қон-томирлар ремоделлашуви жараёнлари эхокардиография (ЭхоКГ) ва “реактив гиперемия” (РГ) синамаси билан елка

артерияси доплерографияси усуллари орқали ўрганилди. Тромбоцитлар функционал фаоллиги ва қон плазмасида фон Виллебранд омили кўрсаткичлари 125 нафар беморда дастлаб ва даволашнинг 6 ойидан сўнг ўтказилди (РИТИАМ юқори технологиялар лабораториясида). Оксидланиш стресс кўрсаткичлари антиоксидант тизим фаоллигини аниқлаш билан 156 нафар беморда биохимик усул билан ва қонда липид спектри 125 нафар беморда иммунофермент усул билан дастлаб ва даволашнинг 6 ойидан сўнг ўрганилди (МИТЛ, ТТА). Молекуляр-генетик текширув эндотелиалNO синтаза(eNOS, NOS3) генининг –T-786C промотори ва Glu298Asp (894 G>T) полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕли 114 нафар беморда ва 34 соғлом донорларда ООО «Медлаб» (Санкт-Петербург)» ва «Литех» (Москва) тўпламидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчилар қўлланмасига мувофиқ CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) дастурланган термоциклерларда полимераз занжир реакцияси усулида ўтказилди (Гематология ва қон қуйиш ИТИ, молекуляр тиббиёт ва хужайра технологияси бўлими). Якуний нукталар қуйидаги кўрсаткичлар бўйича баҳоланди: қайта госпитализация, такрор фатал ва нофатал МИ ривожланиши, шунингдек ўлим кўрсаткичи 6 ой ва 1 йилдан кейин ўрганилди.

Базис терапияни қуйидаги дори воситалари ташкил этди: 92% беморлар ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлари (АЎФИ), 8% беморлар – ангиотензин рецепторлари антагонистлари (АРА), 36% беморлар - диуретик, 68% беморлар - спиронолактон, 94% беморлар – аспирин, 28% беморлар - нитратлар ва 98,2% беморлар статинлар қабул қилишган.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш ( $\sigma$ ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилиқ даражаси  $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият  $\chi^2$  мезон (хи-квадрат) ва z-мезон (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти (r) ҳисобланди.

Диссертациянинг учинчи боби «**Сурункали юрак етишмовчилиги клиник кечиши ва юрак қон-томир тизими ремоделлашув жараёнлари**»да СЮЕли беморлар клиник ҳолати ва юракнинг ремоделланиш жараёнини характерловчи систолик ва диастолик функцияларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Текширилаётган СЮЕ мавжуд бўлган беморларда жисмоний зўриқишларга чидамликни ўрганиш ОЮС натижаларига кўра СЮЕ I ФС ли беморларда дастлабки кўрсаткич  $476,3 \pm 15,54$  метрни ташкил этди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда бу масофа  $345,5 \pm 25,95$  ва  $235,0 \pm 8,24$  метрни мос равишда ташкил этди. КХБШ бўйича клиник ҳолатни баҳолаш шуни кўрсатдики, касаллик зўрайиб бориши билан КХБШ кўрсаткичлари ҳам ошиши кузатилди: I ФС СЮЕ ли беморларда бу кўрсаткич мос равишда  $3,5 \pm 0,90$  балл, II ФС да  $-5,5 \pm 0,86$  балл, (яъни I ФС га нисбатан 57% га юқорилиги), III ФС да  $-8,5 \pm 0,74$  баллни, (яъни I ФС га нисбатан 142,8% га юқорилиги) ташкил қилди. СЮЕ ли беморларда ҳаёт сифати кўрсаткичлари текшируви натижалари Миннесот сўровномасига асосан ХС йиғинди индекси СЮЕ I ФС ли беморларда мос равишда  $28,2 \pm 1,59$  балл, II ФС да  $-36,5 \pm 2,24$  балл, III ФС да  $-47,1 \pm 1,36$  баллни ташкил қилди.

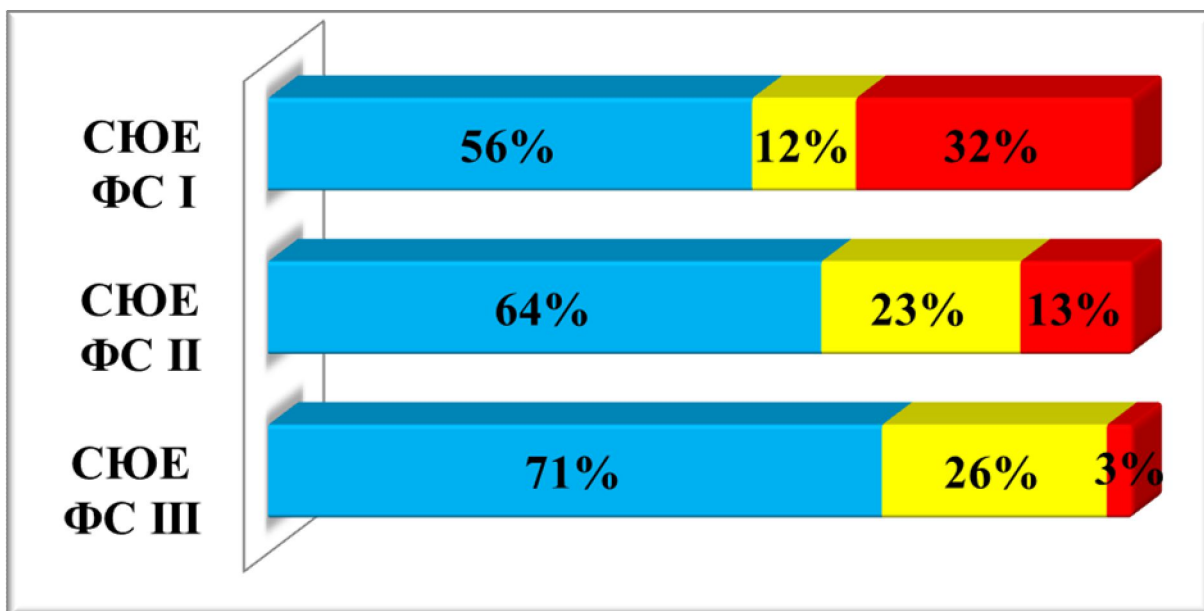
Юрак ремоделлашуви жараёнларини ўрганиш шуни кўрсатдики, текширилувчи беморларда ремоделлашувнинг қуйидаги типлари аниқланди: СЮЕ I ФС 24 нафар (77,4%) беморда ремоделлашувнинг концентрик типи, 7 нафар (32,6%) беморда ЧҚ концентрик гипертрофияси, СЮЕ II ФС 39 нафар (42,4%) беморда ЧҚ концентрик гипертрофияси ва 53 нафар (57,6%) беморда ремоделлашувнинг эксцентрик типи аниқланди. СЮЕ III ФС беморларининг 76 нафариди (79,2%) ремоделлашувнинг эксцентрик типи устунлиги кузатилди.

Олинган натижалар таҳлили ЧҚ диастолик функцияси бузилишининг қуйидаги типларини аниқлади: СЮЕ билан 219 нафар беморларда релаксация бузилиши 48,4%, псевдонормализация – 23,7%, рестриктив ўзгаришлар – 15,1% ва диастолик функциянинг меъёрий кўрсаткичлари 12,8% (28) ҳолларда учради. Чап қоринча диастолик дисфункцияси ифодаланганлигига боғлиқ ҳолда беморлар 3 гуруҳга бўлинди: I ( $n=106$ ) – релаксация бузилиши билан, II ( $n=52$ ) – псевдонормалтип билан, III ( $n=33$ ) – тўлишнинг рестриктив типи билан. Чап қоринча қисқариш функцияси бузилиши ва чап қоринча диастолик дисфункцияси орасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш учун СЮЕ билан 191 нафар беморлар 2 гуруҳга: чап қоринча систолик функцияси сақланиши билан (хайдаш фракцияси  $\geq 50\%$ ) ва хайдаш фракцияси пасайиши ( $< 50\%$ ) мавжуд бўлган беморлар гуруҳига ажратилди. Чап қоринча диастолик дисфункцияси турли типларини тарқалиши таҳлили кўрсатишича, чап қоринча диастолик дисфункцияси оғир бузилишлари – псевдонормал ва рестриктив тип чап қоринча систолик функцияси пасайган беморлар гуруҳида ишонарли кўпроқ учраши кузатилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Эндотелий дисфункциясининг функционал-гуморал маркерлари ва уларнинг СЮЕ зўрайиб бориши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш» да СЮЕ ли беморларда эндотелий функционал ҳолатини баҳоловчи кўрсаткичлар баён этилган.

Елка артерияси доплерографиясида вазомотор реакция натижаларини баҳолаш орқали эндотелий функцияси кўрсаткичларини ўрганиш СЮЕ I ФС беморларида ЭБВД бузилиши 56%, патологик вазоконстрикция 12% ва

эндотелийни сақланган функцияси 32% беморларда учраши аниқланди. СЮЕ II ФС беморларида ЭБВД сақланганлик ҳолати 2 маротаба кам кузатилиб, 13%ни, ЭБВД бузилиши ҳолати 64%ни ташкил этди. СЮЕ III ФС беморларида ЭБВД бузилиши 71% беморларда, патологик вазоконстрикция 26% беморларда аниқланди (1-расм).



**1-расм. I-III ФС СЮЕ билан беморлар РГбилан ЕА доплерографияси кўрсаткичлари**

Олинган натижалар таҳлили кўрсатишича, СЮЕ билан беморларда эндотелий дисфункцияси касаллик зўрайиб боришига боғлиқ бўлиб, ЭБВД пасайиши, яққол парадоксал вазоконстрикция билан характерланиб, СЮЕ III ФСда энг яққол бузилишлар кузатилди. Бу гуруҳ беморларида қон оқимининг систолик тезлиги пасайиши назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 26,1%ни, диастолик тезлиги пасайиши 57% ( $p < 0,001$ ) ни ташкил этди. Шунингдек, соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан қон оқимининг ўртача тезлиги ҳам 34,8%га пасайиши кузатилиб, мос равишда  $36,7 \pm 1,49$  см/сни ташкил қилди. СЮЕ III ФС беморларида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ЭБВД пасайиши 54,7% ( $p < 0,001$ ) ни ташкил қилди, бу эса силжиш таранглигига нисбатан ЕА сезгирлиги кўрсаткичи яққол 59,7% ( $p < 0,001$ ) га пасайиши билан бирга кечди. Пульсатив ва резистив индекслар эса назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 35,5 ва 28,4% ( $p < 0,01$ )га юқорилиги кузатилди. Олинган натижалар таҳлили ХФ ва ЭБВД кўрсаткичлари орасида тўғри корреляцион алоқа ( $r = 0,56$ ,  $P < 0,001$ ), пульсатив ( $r = -0,629$ ,  $P < 0,05$ ), резистив ( $r = -0,71$ ,  $P < 0,01$ ) индекслар билан эса манфий корреляцион алоқа мавжудлигини кўрсатди.

Миокард қисқариш ҳолатига боғлиқ равишда эндотелий дисфункцияси параметрларини ўрганиш таҳлили кўрсатишича, ЭБВДнинг энг ифодаланган бузилиши систолик функция пасайиши аниқланган беморларда кузатилди.

Эндотелиал дисфункцияси кўринишларидан бири бу томир-тромбоцитар гомеостази бузилиш ҳолатларидир. Эндотелий функциясини тавсифловчи гуморал маркерлардан бири тромбоцитлар функционал фаоллиги ҳисобланади. Кўп тадқиқотлар маълумотларига кўра, СЮЕ бўлган беморларда тромбоцитлар агрегацион фаоллиги кўрсаткичлари ошиши кузатилади. СЮЕ I ФС беморларида тромбоцитлар функционал фаоллигини текшириш натижалари тромбоцитлар агрегацион фаоллиги (ТАФ) кўрсаткичи соғлом шахсларга нисбатан ишончли 2,4 мартаба пастлигини кўрсатади ва у  $4,83 \pm 0,32$  мкмоль АДФга қарши  $2,9 \pm 0,73$  мкмоль АДФни ташкил этади. Тромбоцитлар агрегацияси тезлиги кўрсаткичи (Vagr) соғлом шахслардаги  $0,44 \pm 0,5$  см/дақиқага қарши  $1,49 \pm 0,42$  см/дақиқани ( $P < 0,001$ ) ташкил қилди, яъни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли 3,4 мартаба агрегация тезлиги ошиши кузатилди. Агрегациянинг максимал амплитудаси (Амах) ҳам соғлом шахсларга нисбатан ишончли 2,1 мартаба юқорилиги аниқланиб,  $0,9 \pm 0,17$  смга қарши  $1,91 \pm 0,45$  см ( $P < 0,01$ )ни ташкил этди. СЮЕ II ФС беморларида ТАФ кўрсаткичлари соғлом шахслар гуруҳига қиёслаганда - 52,4%га яққол пасайганлиги аниқланди. Шунингдек Vagr ни назорат гуруҳига нисбатан 4,5 мартаба ( $P < 0,01$ ) ошиши аниқланиб,  $0,44 \pm 0,5$  см/дақиқага қарши  $1,98 \pm 0,23$  см/дақиқани ташкил этди. Амах кўрсаткичини ҳам 5 мартаба ( $P < 0,01$ ) ошиши кузатилиб, соғлом шахслардаги  $0,9 \pm 0,17$  смга қарши  $2,96 \pm 0,43$  смни ташкил этди.

СЮЕни зўрайиб бориши ўрганилган кўрсаткичларни яққолроқ ўзгаришига олиб келиб, СЮЕ III ФС беморларида ТАФ назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан мос равишда 3,2 мартаба ( $P < 0,001$ ) пасайиб, беморларда  $1,9 \pm 0,76$  мкмоль АДФни ташкил этди. Vagr ва Амах кўрсаткичлари соғлом шахслар кўрсаткичларига қиёслаганда мос равишда 5 ва 7 мартаба ( $P < 0,001$ ) юқорилиги аниқланди.

Тромбоцитлар агрегация жараёнлари кучайишида субэндотелийда сақланадиган фон Виллебранд омили (ФВО) муҳим аҳамият касб этиб, унинг таъсири натижасида тромбоцитларнинг тез фаоллашуви рўй беради ва улар ўз шаклини ўзгартириб, бўртиб ва тикансимон ўсимта ҳосил қилиб, бириктирувчи тўқима толаларига ёпишади. Ҳозирги вақтда СЮЕ бўлган беморларда ФВО муҳим прогностик аҳамият касб этиб, унга эндотелий дисфункциясининг эрта маркери сифатида қаралмоқда.

Тадқиқот натижалари таҳлилига мувофиқ СЮЕ I ФС беморларида ФВО дастлабки кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 12,3% га юқорилиги аниқланиб, соғлом шахслардаги  $114 \pm 4,2\%$  кўрсаткичга нисбатан  $128,2 \pm 6,5\%$  ни ташкил этди.

СЮЕ II ФС беморларида ФВО миқдори ошиши назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 30,7% ( $P < 0,01$ )ни ташкил этди. Бу кўрсаткич СЮЕ III ФС беморларида  $174,2 \pm 5,28\%$ ни ташкил қилиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда ишончли 52,6% ( $P < 0,001$ )га юқорилиги аниқланди. Ўрганилган кўрсаткичлар орасида корреляцион алоқалар таҳлили кўрсатишича, ФВО миқдори СЮЕ ФСга боғлиқ бўлиб,

( $r=-0,76; P=0,0075$ ), ТАФ ва ФВО ўртасида юқори корреляцион алоқа мавжудлигини кўрсатди ( $r=0,71, P=0,001$ ).

Шундай қилиб, СЮЕ беморларида ЧҚ ремоделлашуви қон-томирлар тизими ремоделлашуви билан боғлиқ кечиб, пульсатив ва резистив индекслар ошиши, қон оқими тезлик кўрсаткичларини пасайиши, парадоксал вазоконстрикция, силжиш таранглигига нисбатан эндотелий сезгирлиги пасайиши билан тавсифланувчи қон-томирларнинг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси бузилиши, шунингдек қон-томирлар тонуси ошиши, қон-томир-тромбоцитар гемостаз бузилиши, яъни тромбоцитлар агрегацион фаоллиги ва фон Виллебранд омили ошиши билан бирга кузатилади. Эндотелий вазорелаксацияловчи хусусияти ёмонлашуви қон-томирлар тонуси ва уларнинг қаршилиги ортиши, шунингдек тромбоцитлар агрегацион фаоллиги ва ЧҚ ремоделлашуви жараёнлари билан корреляцион алоқа мавжудлиги, айниқса бу СЮЕ III ФС ва миокард қисқариш қобилияти паст бўлган беморларда яққол ифодаланади.

СЮЕли беморларда касаллик асосий патогенетик механизмларидан бири сифатида NO синтези пасайишини кузатилиши мумкин. Томир деворида NO етишмовчилиги сабаби сифатида, бир томондан маъсул фермент- эндотелиал NO - синтаза (eNOS) экспрессияси тормозланиши оқибатида унинг синтези камайиши, иккинчи томондан оксидатив стресс жараёнининг асосий бўғини ҳисобланган супероксид аниони ҳосил бўлиши NO молекуласини кимёвий нейтралзациясига сабаб бўлади. СЮЕ мавжуд бўлган беморларда эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан кечади, бу I ФС беморларида eNOS нинг 15,4% га, II ФС да 36,3% ва III ФСда 47,3% ( $P<0,001$ ) га камайганлиги билан ифодаланди ва у NO метаболитлари (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>) камайиши билан бирга кечди. I ФС беморларида бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 17,8% ( $P<0,05$ ) га пастлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФС беморларида бу кўрсаткичнинг пасайиши соғлом шахслар гуруҳига нисбатан мос равишда 37,6 ва 45,2% ( $P<0,001$ ) ни ташкил этди. Бундан ташқари, нитрат редуктаза - iNOS миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 2,4 маротаба, II ФСда 4 маротаба ва III ФСда 5 маротаба ортиши аниқланди. NO синтаза экспрессияси пасайиши оксидатив стресс жараёнлари интенсификациясига олиб келади. Текширилувчи беморларда оксидатив стресс жараёнлари кучайиши МДА ва АГП миқдорини ошиши билан тавсифланиб, I ФСда назорат гуруҳига нисбатан МДА миқдори ошиши 29,7% ни ташкил этиб, II ва III ФС да бу кўрсаткич соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан мос равишда 2,5 ва 3 маротаба юқорилиги тасдиқланди. СЮЕ I ФСда АГП миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 17,7% ( $P<0,05$ ), II ва III ФСда 60,3% ва 85,4% ( $P<0,001$ ) га юқорилиги аниқланди. ONOO-ҳосил бўлиши соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 1,9 маротаба, II ФС 2,5 маротаба, III ФСда 3,1 маротаба ортиши кўпгина ферментлар тизими, шу билан бирга антиоксидант тизим ферментлари СОД ва каталазалар тўқима структурасида ушланиб қолинишига олиб келади. СЮЕ беморларида СОД

кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан мос равишда, I, II, III ФСларда 19,4; 34,5 ва 38,7%га пасайганлиги аниқланди.

Антиоксидант тизим фаоллиги пасайишини каталаза миқдори СЮЕ I, II, III ФС беморларида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 34,5; 51,9 ва 58,3% га пасайиши орқали кузатиш мумкин. СЮЕ беморларида ЭБВД ва eNOS кўрсаткичи орасида ( $r=0,73, P<0,001$ ) ва ONOO<sup>-</sup> ўртасида ( $r=-0,845; P<0,001$ ) юқори корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Юқори корреляцион алоқа оксидатив стресс кўрсаткичлари ва СЮЕ ФС лари билан ҳам аниқланди ( $r=0,71; P<0,001$ ).

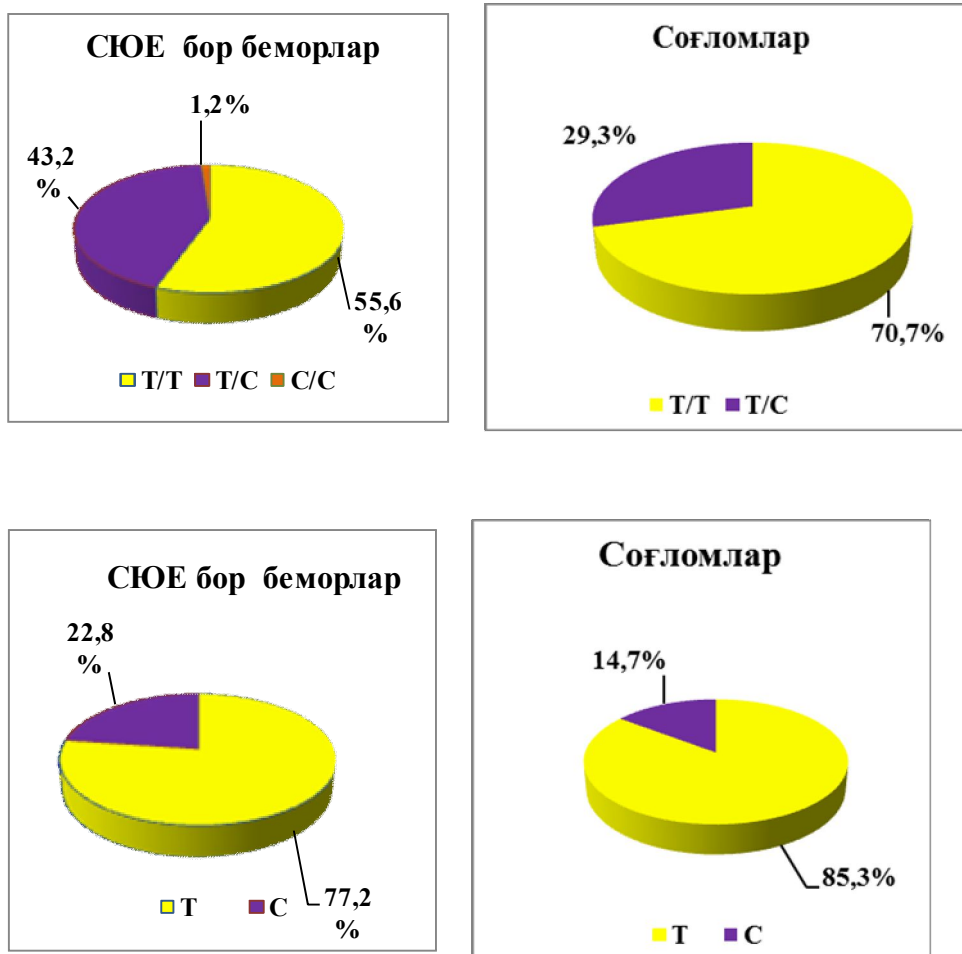
Оксидатив стрессва липид спектри кўрсаткичлари орасида корреляцион алоқани ўрганиш шуни кўрсатдики, МДА ва холестерин (ХС) паст зичликдаги липопротеид (ХС ПЗЛП) кўрсаткичлари орасида ўрта даражада тўғри корреляцион алоқа ( $r=0,65; P<0,01$ ), СОД ва ХС ПЗЛП кўрсаткичлари орасида тескари корреляцион алоқа ( $r=-0,51; P<0,05$ ) мавжуд.

Шундай қилиб, СЮЕ зўрайиб бориши билан бирга беморларда NO-синтаза экспрессияси пасайишига боғлиқ ҳолда оксидатив стресс жараёнлари кучайиши, антиоксидант ферментлар фаоллик даражаси пасайиши, МДА ва АГП миқдори ошиши билан тавсифланувчи NO метаболитлари(NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>) камайиши ва шу билан бирга кечувчи eNOS миқдори пасайиши бу ҳақида маълумот беради. Шунингдек, ЭД ва СЮЕ ФСлари орасидаги юқори корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Оксидант ва антиоксидант тизим дисбаланси яққол оксидланиш хусусиятига эга бўлган эркин радикалларни тўқимада ҳаддан зиёд тўпланиши билан тавсифланувчи оксидатив стресс ривожланишига олиб келади.

Диссертациянинг бешинчи боби«**СЮЕ беморларида эндотелиал NO-синтаза гени полиморфизми хусусиятлари**»да эндотелиал функция регуляциясида иштирок этувчи ген-кандидатлар қаторига кирувчи эндотелиал NO-синтазагени полиморфизмини ўрганиш натижалари келтирилган.

Эндотелиал NO-синтазагени (eNOS, NOS-3)эндотелийда (NO) азот оксиди синтезига жавоб берувчи, қон-томирлар тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушаклари фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиши жараёнларига иштирок этувчи муҳим фермент ҳисобланади. Эндотелий дисфункцияси ривожланишини генетик детерминантлари -эндотелиал NO-синтазагени T786C ва Glu298Asp полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бўлган 114 беморда ўрганилганда олинган натижалар СЮЕли беморларда T786C промоторнинг T/T генотиби 55,6%, T/C генотиби 43,2% ва C/C генотиби 1,2% беморларда аниқланди. T786C -T/T генотип СЮЕ I ФС беморларида 66,6%ни, II ФС беморларида – 50%ни ва III ФСда – 56,4% ни ташкил этишини кўрсатди(2-расм). T/C генотип СЮЕI ФС беморларида – 33,3%ни, II ФСда – 46,6%ни ва III ФС беморларида -43,6%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: T/T – 70,7% ва T/C – 29,3%ни ташкил этди. Тадқиқотга кирган беморларда аллеллар учраши куйидагича таърифланди: T аллеллар 77,2% ва C аллеллар 22,8% ни ташкил этди. T аллеллар СЮЕ IФС беморларида 83,3% ҳолатда, IIФС беморларида 73,3% ва

III ФС СЮЕ беморларида 78,2% ҳолларда учраган. Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар гуруҳида бу кўрсаткич 85,3%ни ташкил этди.



**3-расм. Эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотип ва аллеллари тақсимланиши**

Назорат гуруҳида популяцион частота таҳлили кўрсатишича: ХВР бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси  $T=0.85$ ;  $C=0.15$ ; назорат гуруҳида ХВР бўйича генотиплар кутилаётган частота тақсимланиши:  $T/T=0.73$ ;  $T/C=0.25$ ;  $C/C=0.022$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси:  $T/T=0.71$ ;  $T/C=0.29$ ;  $C/C=0.0$ . ( $X^2=2.2$ ;  $P=0.1$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди. СЮЕ беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси  $T=0.77$ ;  $C=0.23$ ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган частотаси:  $T/T=0.59$ ;  $T/C=0.36$ ;  $C/C=0.05$  ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси:  $T/T=0.56$ ;  $T/C=0.43$ ;  $C/C=0.01$ ни ташкил этди (ишончлик:  $X^2=4.1$ ;  $P=0.04$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

Юқоридаги параметрларнинг СЮЕ ФСга боғлиқ равишда таҳлили шуни кўрсатдики: СЮЕI ФС ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси:

T=0.83; C=0.17ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.69; T/C=0.28; C/C=0.03ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.67; T/C=0.33; C/C=0.00ни ташкил этди ( $X^2=0.4$ ; P=0.5 кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ II ФС беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: T=0.73 ; C=0.27ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.54; T/C=0.39; C/C=0.07ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.50; T/C=0.47; C/C=0.03. ( $X^2=1.1$ ; P=0.3 кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ III ФС ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: T=0.78; C=0.22ни ва генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.61; T/C= 0.34; C/C=0.05ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.56; T/C=0.44; C/C=0.00. ( $X^2=3.0$ ; P=0.08 кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

Ўрганилаётган генетик маркерлар прогностик самарадорлиги (AUC-классификатор) стандарт формула орқали аниқланди:  $AUC = (Se + Sp)/2$ ; бу ерда Se ва Sp – мос равишда генетик маркер сезгирлиги ва махсуслиги (1-жадвал).

### 1 жадвал

#### Маркерлар прогностик самарадорлиги кўрсаткичлари

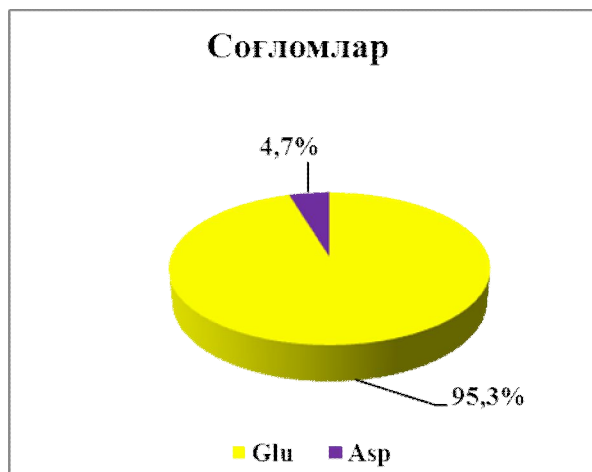
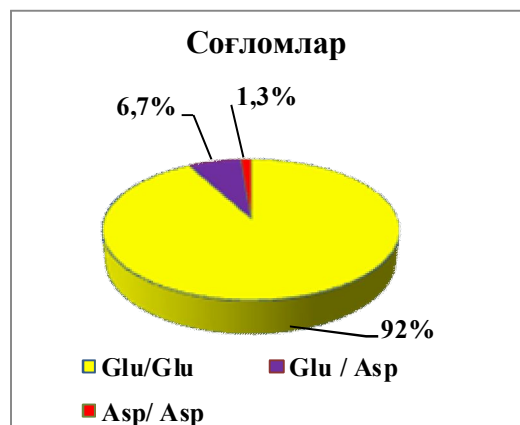
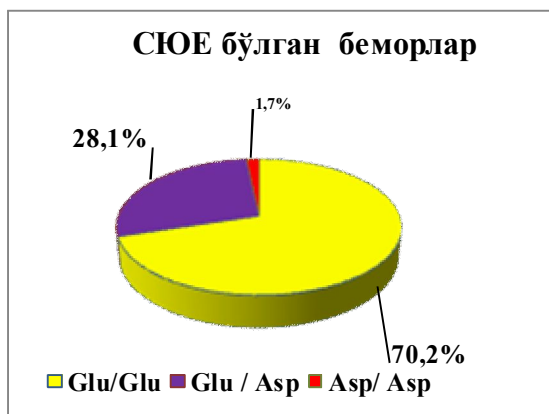
| Генетик маркер                          | SE   | SP   | AUC  | OR (95%CI)             | *p     |
|---|------|------|------|------------------------|--------|
| эндотелиал NO-синтаза гени<br>T786C     | 0.44 | 0.71 | 0.57 | 2.0 (0.9935-<br>3.739) | 0.05   |
| эндотелиал NO-синтаза гени<br>Glu298Asp | 0.3  | 0.92 | 0.61 | 5.0 (1.937,<br>12.33)  | 0.0003 |

Изоҳ: SE – сезгирлик; SP – махсуслик; AUC – прогностик самарадорлик, \*p – Фишернинг аниқ тести.

СЮЕ беморларида эндотелиал NO-синтаза гени Glu298Asp генотипи тақсимланиши таҳлили (3-расм) шуни кўрсатдики: Glu/Glu генотип 70,2% беморларда, Glu/Asp генотипи 28,1% ва Asp/Asp генотипи 1,7% беморларда учраши қайд этилди. Булардан Glu/Glu - СЮЕ I ФС беморларида 84,2%, II ФС беморларида – 70,4% ва III ФСда – 64,7%ни ташкил этди. Glu/Asp генотипи СЮЕ I ФС 3 нафар беморда – 15,3%, II ФС 12 нафар беморда – 27,3% ва III ФС 17 нафар беморда -33,7% учраши аниқланди. Соғлом шахслар гуруҳида Glu/Glu генотипланиш 92%, Glu/Asp генотипи 6,7% ҳолларда учраши аниқланди. Назорат гуруҳида Glu аллеллар учраши - 95,3% ва Asp аллеллар – 4,7%ни ташкил этди. Беморларда бу кўрсаткичлар 84,2 ва 15,8% ни ташкил этди. Беморларда Glu – аллеллар ФСлар бўйича

қуйидагича тақсимланди: СЮЕ I ФС беморларида 92,1%, II ФС беморларида 84,1% ва III ФС беморларида 81,4% ҳолларда учраши аниқланди.

Назорат гуруҳида популяцион частоталар таҳлили кўрсатишича, назорат гуруҳида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: Glu=0.95; Asp =0.05. Назорат гуруҳида ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.908; Glu/Asp=0.089; Asp/Asp=0.02. Назорат гуруҳида ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.92; Glu/Asp=0.067; Asp/Asp=0.013ни ташкил этди. ( $X^2=4.7$ ;  $P=0.03$  (кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)).



**3- расм. Эндотелиал NO-синтаза гени Glu298Asp полиморфизм генотип ва аллеллари тақсимланиши**

СЮЕ беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: Glu=0.84; Asp=0.16ни, ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.02 ва ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: Glu/Glu=0.70; Glu/Asp=0.28; Asp/Asp=0.02( $X^2=0.3$ ;  $P=0.5$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди.

СЮЕ I ФС беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: Glu=0.9; Asp=0.08; ушбу беморлар гуруҳида ХВР бўйича генотиплар тақсимланишини кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.85; Glu/Asp=0.145; Asp/Asp=0.0062, ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: Glu/Glu=0.84; Glu/Asp=0.16; Asp/Asp=0.00 ( $X^2=0.1$ ;  $P=0.7$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди. СЮЕ II ФС беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: Glu=0.84; Asp=0.16ни, ушбу беморлар гуруҳида ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.025ни, ХВР бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: Glu/Glu=0.71, Glu/Asp=0.27, Asp/Asp=0.02 ( $X^2=0.01$ ;  $P=0.9$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди. СЮЕ III ФС беморларида ХВР бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: Glu=0.81; Asp =0.19ни, ушбу беморлар гуруҳида генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси: Glu/Glu=0.66; Glu/Asp=0.30; Asp/Asp=0.035, генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: Glu/Glu=0.65; Glu/Asp=0.33; Asp/Asp=0.02. ( $X^2=0.5$ ;  $P=0.5$  кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида)ни ташкил этди.

СЮЕли беморларда эндотелиал NO-синтаза гени Glu298Asp полиморфизмини таҳлили асосида Т/С генотипи ва СЮЕни оғир клиник кечиши орасида ассоциация мавжудлиги аниқланди. СЮЕли беморларда эндотелийнинг функционал-гуморал кўрсаткичларини баҳолаш кучли парадоксал вазоконстрикция ва ЭБВД яққол бузилишларининг эндотелиал NO-синтаза генининг Glu/Asp генотипи билан ассоциацияланишини кўрсатди.

СЮЕли беморларда тромбоцитлар агрегацион хусусияти кўрсаткичларини NO-синтаза генининг полиморфизмига боғлиқ таҳлили кўрсатишича, ТАФнинг юқори кўрсаткичлари Glu/Asp генотипли беморларида кузатилди, агрегация тезлиги ва ФВО кўрсаткичи ошиши эса Т/С генотипли беморларда аниқланди.

Шундай қилиб, эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp генотиплари ва аллеллари тақсимланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўзбек миллатига мансуб СЮЕ беморларида ҳам, соғлом шахсларда ҳам эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизми Т/Т ва Glu/Glu генотиплари устунлиги билан тавсифланади ва бу кўрсаткичларни баҳолаш СЮЕ ривожланиши ва зўрайиши, шунингдек эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш учун прогностик самарали маркер бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг олтинчи боби «СЮЕли беморларни комплекс терапиясида омакор билан узок муддатли даволашнинг самарасини баҳолаш» да беморларни кўптўйинмаган ёғ кислотаси омега-3 билан узок муддат даволаш самарадорлиги ёритилган.

Ўрганилаётган параметрларни динамикада баҳолаш учун СЮЕ I-III ФС билан 164 нафар бемор 2 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ 86 бемордан иборат бўлиб, комплекс стандарт терапия – ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлари, бета-блокаторлар, антиагрегантлар ва статинлар (аторвастатин 20 мг/суткасига) қабул қилди ва 2 гуруҳ 78 та бемордан иборат

бўлиб, уларкомплекс стандарт терапия билан суткасига 1 гр. микдорда кўптўйинмаган ёғ кислотаси омега-3 - омакор қабул қилди. Гуруҳлар ёш ва СЮЕ ФС бўйича мос келади. 1-гуруҳдаСЮЕ I, II ва III ФСбеморлармос равишда 16, 34 ва 36 нафарни, 2- гуруҳдабеморлар мос равишда – 15, 31 ва 32 нафарни ташкил этди.

Комплекс терапия самарасини баҳолаш олти ойлик кузатув давомида 1 гуруҳ беморларида ЧҚ қисқариш қобиляти ва геометрик параметрлари яхшиланиши кузатилди, бу эса ўз навбатида ремоделлашув жараёнлари яхшиланиши имконини яратди: СЮЕ I ФС беморларида кузатув даврининг якунида ремоделлашувнинг концентрик типи 9(56,3%) беморда, концентрик гипертрофия 3 (18,8%) бемордава 4(25%) бемордамеъёрий юрак конфигурацияси аниқланди.СЮЕ II ФС беморларида концентрик тип ремоделлашув бўлган беморлар - 8 (16,7%) ва юрак меъёрий конфигурацияси бўлган беморлар 3 нафар (6,2%)ни ташкил қилиб, улархисобига эксцентрик тип ремоделлашувли беморлар сонининг – 24 нафар (50%)га камайиши кузатилди. Концентрик гипертрофия билан беморлар - 13 (27,1%) нафарни ташкил этди. СЮЕ III ФС билан 49 бемордан 35 нафарида (71,4%) ремоделлашув эксцентрик типисақланиб қолди, 12 нафарида (24,5%) - концентрик гипертрофия ва 2 нафарида (4,1%) концентрик тип ремоделлашув аниқланди.

Иккинчи гуруҳ беморларда олти ойлик кузатувдан сўнг ЧҚ ремоделлашув типлари структураси ўрганилгандаСЮЕ I ФС беморларида ремоделлашувнинг концентрик типи 8 нафар (53,4%) беморда, концентрик гипертрофия 23нафар (20%) бемордава 5 нафар (26,6%) бемордаюракнинг меъёрий конфигурацияси аниқланди. 44 нафар СЮЕ II ФС беморларида ремоделлашувнинг эксцентрик типи бўлган беморлар –23 нафар (52,3%)ни, ремоделлашувнинг концентрик типи - 8 нафар (18,82%),концентрик гипертрофия 11 (25%)ва юрак меъёрий конфигурацияси бўлган беморлар 2 нафарни (4,5%) ташкил этди. СЮЕ III ФС беморлари 32 нафар (68,1%) беморда ремоделлашувнинг эксцентрик типисақланиб қолган, 13 нафар (27,7%) беморда концентрик гипертрофия ва 2 нафар (4,3%) беморда ремоделлашувнинг концентрик типиианиқланди.

Шундай қилиб, СЮЕ беморларида олти ойлик терапия самараси 1- ва 2-гуруҳ беморларида ремоделлашув кўрсаткичлари яхшиланиши: ЧҚ ҳажм кўрсаткичларини камайиши, миокард қисқариш функцияси ва ЧҚ диастолик функцияси яхшиланиши ҳамда ремоделлашувнинг эксцентрик типи ва ЧҚ нинг рестриктив тип диастолик дисфункцияли беморлар сони камайиши билан тавсифланди.

СЮЕ беморларида юрак ремоделлашуви кўрсаткичлари яхшиланиши кон томир ремоделлашуви кўрсаткичларини ҳам яхшиланиши билан бирга кечди.СЮЕ билан беморлар комплекс давосига омакорниқўшилиши 1-гуруҳ беморларига нисбатан эндотелиал функция кўрсаткичларининг ишончли яхшиланишига асос бўлди. Айниқса, кўрсаткичларнинг яққол ўзгариши СЮЕ II ва III ФС беморларида кузатилди: II ФСда ЭБВД ошиши 12,2 %ни ( $P<0,001$ ) ташкил этиб, қон оқими систолик ва диастолик тезлиги дастлабки

кўрсаткичга нисбатан 3,6% ва 10,8%га, ўртача тезлик - 13,4% ( $P<0,05$ )га ортиши кузатилди. Пульсатив ва резистив индекслар кўрсаткичлари 11,2 ва 15,3%га пасайди ( $P<0,05$ ). СЮЕ III ФС беморларида ЭБВД кўрсаткичи ошиши 27,2% ( $P<0,02$ )ни, тезлик кўрсаткичлари – қон оқимининг систолик, диастолик ва ўртача тезлиги дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 3,6; 21,2 ва 6,8% ( $P<0,005$ )га тезлашиши, резистив ва пульсатив индекслар 8,3 ва 9,4% ( $P<0,05$ )га пасайиши аниқланди. СЮЕ беморларда эндотелиал дисфункция кўрсаткичларига омакорнинг ижобий самараси унинг вазопротектив, яъни қон томир резистентлиги пасайиши, ангиотензин II гавазоконстриктор жавобнинг камайиши, дори воситасининг яллиғланишга қарши ва антиагрегант самараси маҳсулидир (2-жадвал).

2-жадвал

**СЮЕ III ФС беморларида Омакор билан даволаш фониде EA доплерографияси кўрсаткичлари динамикаси,  $M\pm SD$**

| Кўрсаткич           | Биринчи гуруҳ |              | Иккинчи гуруҳ |              |
|---------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                     | дастлабки     | 6 ойдан сўнг | дастлабки     | 6 ойдан сўнг |
| $D_0$ , см          | 0,33±0,010    | 0,35±0,012** | 0,34±0,026    | 0,37±0,028*  |
| $D_1$ , см          | 0,34±0,017    | 0,37±0,015** | 0,35±0,024    | 0,4±0,033**  |
| $V_s$ , см/с        | 66,3±3,05     | 68,10±2,55   | 67,2±1,68     | 69,20±2,82   |
| $V_d$ , см/с        | 11,2±1,22     | 12,9±1,19**  | 11,0±0,94     | 14,3±1,33•   |
| $V_{cp}$ , см/с     | 38,75±1,86    | 40,50±1,79*  | 39,1±1,07     | 41,75±1,37•  |
| $R_i$ , нисб. бирл. | 0,83±0,017    | 0,81±0,12**  | 0,84±0,014    | 0,79±0,23•   |
| $P_i$ , нисб. бирл. | 1,42±0,05     | 1,36±0,03**  | 1,44±0,040    | 1,31±0,63•   |
| ЭЗВД, %             | 5,0±3,9       | 6,7±2,0      | 4,8±4,5       | 7,7±2,9•     |
| $K$ , шартли бирл.  | 0,05±0,043    | 0,08±0,040   | 0,05±0,048    | 0,10±0,044*  |

Изоҳ: дастлабкidan ишончли фарқланиши: \* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,01$ ;

• -  $P<0,001$ ;

Тромбоцитлар функционал фаоллиги кўрсакичи олти ойлик кузатувдан сўнг ўрганиб чиқилганда СЮЕ I ФС 1-гуруҳ беморларида  $V_{agr}$  ва  $A_{max}$  кўрсаткичларини мос равишда 32,3 ва 32,1% ( $P<0,001$ )га ишончли пасайиши кузатилди. ТАФнинг дастлабки кўрсаткичга нисбатан 1,5 маротаба ошиши ( $P<0,001$ ) аниқланди.

2-гуруҳ беморларида олти ойлик Омакор билан даволашдан сўнг тромбоцитлар агрегацион фаоллиги кўрсаткичлари 1-гуруҳга нисбатан ишончли яхшиланиши кузатилди:  $V_{agr}$  - 51,1 ( $P<0,001$ )га ва  $A_{max}$  - 49,4% ( $P<0,001$ )га пасайиши; ТАФ эса 2,2 маротабага ( $P<0,001$ ) ошиши кузатилди. СЮЕ II ФС беморларида омакор билан олти ойлик терапиядан кейин ТАФ - 2,4 маротаба ошиши,  $V_{agr}$  ва  $A_{max}$  дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос ҳолда 55,1 ва 56%

( $P < 0,001$ )га пасайишикузатилди. СЮЕ III ФС беморларида омакор билан даволаш курсидан сўнг ТАФни 2,3 маротабага ошиши, Вагр ва Атах кўрсаткичларини эса – 46,3 ва 52,3% ( $P < 0,001$ )га пасайиши кузатилди.

СЮЕ I ФС беморларида даволашга омакорни қўшиш натижасида ФВО кўрсаткичи 8,2% ( $P < 0,01$ )га камайди, бу кўрсаткич қиёсий гуруҳда 3,9%га камайган. СЮЕ II ФС беморларида бу пасайишдастлабки кўрсаткичга нисбатан мос равишда 9,3 ва 20,1% ( $P < 0,01$ )ни ташкил этди. СЮЕ III ФС да эса – биринчи гуруҳда пасайишга тенденция кузатилган бўлса, иккинчи гуруҳда пасайишдастлабки кўрсаткичга нисбатан 22,1% ( $P < 0,001$ )ни ташкил этди. Фактор фон Виллебранд омили кўрсаткичи пасайиши кўпроқ иккинчи гуруҳ беморларида кузатилиб ва омакорни терапияга қўшилиши эндотелий функциясига ижобий таъсирини акс эттиради.

Шундай қилиб, СЮЕ ли беморларда узоқ давом этувчи комплекс терапияда омакорни қўллаш вазопротектив самара кўрсатди ва эндотелий функционал ҳолатини яхшилади: ЭБВД, қон оқими тезлик кўрсаткичларини ошиши, тромбоцитлар агрегацион фаоллиги, эндотелий дисфункцияси гуморал маркери – ФВО миқдори пасайиши кузатилди, жумладан СЮЕ III ФС беморларида омакорнинг юқори самарадорлиги яққол ифодаланди.

СЮЕ I-III ФС мавжуд бўлган 148 нафар беморда омакор билан олти ойлик терапиянинг оксидатив стресс кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, СЮЕ I ФС беморларида МДА миқдори дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 28% ( $P < 0,05$ )га пасайиши, бу эса антиоксидант ферментлар - СОДни 30,4%га ва каталазани 29,1% ( $P < 0,05$ )га кўтарилишига имкон яратди. Антиоксидант ресурслар миқдори ошиши  $ONOO^-$  миқдорини 37,7% ( $P < 0,001$ ) пасайишига олиб келди ва бу ўз навбатида eNOS фаоллиги ва NO метаболитлари миқдори 16,8% ( $P < 0,05$ )га камайишига олиб келди. СЮЕ II ФС беморлари текширув натижалари таҳлили МДА миқдори 31,2% ( $P < 0,05$ )га камайганлигини аниқлади. Бунда СОД кўрсаткичининг ошишидастлабки кўрсаткичларга нисбатан 33,8%ни ва каталаза миқдорининг кўпайиши 31,2% ( $P < 0,05$ )ни ташкил қилиб, eNOS фаоллиги ва NO метаболитлари 20,3% ( $P < 0,05$ )га пасайиши аниқланди.  $ONOO^-$  миқдори пасайиши 40,5% ( $P < 0,001$ )ни ташкил этди. СЮЕ III ФС беморларида олти ойлик кузатувдан сўнг МДА миқдори пасайиши 52,7% ( $P < 0,001$ )ни ташкил этди. СОД ва каталаза кўрсаткичлари ошиши дастлабки кўрсаткичларга солиштирганда мос равишда 63 ва 69% ( $P < 0,001$ )ни ташкил этди. NO метаболитлари кўрсаткичи эса 42,3% ( $P < 0,05$ )га ошди, бу эса омакор қабул қилган беморлар гуруҳида  $ONOO^-$  дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 54% ( $P < 0,001$ )га юқори ишончли пасайиши натижасидир.

Шундай қилиб, СЮЕ мавжуд беморларда узоқ муддат омакор қабул қилиниши оксидатив стресс жарёнларига ижобий таъсир кўрсатди: МДА, АГП ва  $ONOO^-$  миқдори камайиши, антиоксидант ферментлар фаоллиги ошиши билан тавсифланувчи оксидатив стресс жараёнлари фаоллашуви пасайишига имкон яратди.

СЮЕ билан 164 нафар беморда липид спектри дастлаб ва даволаш динамикасида ўрганилди. Бу беморларнинг барчасида умумий билирубин, АЛТ, АСТ дастлаб, кузатувнинг 3 ва 6 ойларида аниқланди. Олинган натижалар тахлили СЮЕли беморларда липид спектрининг параметрлари касаллик ФСга боғлиқ ишончли фарқларни аниқланмади. Аторвастатин қабул қилувчи 1-гуруҳ беморларида даволашнинг 6 ойида умумий ХСмиқдорининг 18,9% ( $P<0,05$ )га ишончли пасайиши кузатилди. Бу кўрсаткич қўшимча омакор қабул қилган беморларда 22,3% ( $P<0,01$ )га пасайди. 1- ва 2-гуруҳ беморларида ХС ПЗЛП нинг ҳам 21,3% ( $P<0,05$ ) ва 26,4%га ( $P<0,001$ )% ишончли камайиши кузатилди. Ушбу беморларда юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП)лар мос равишда 13,2% ва 17,7% ( $P<0,05$ )га ошиши кузатилди. Аторвастатин қабул қилган 4 нафар бемор ваомакор қабул қилган 2 нафар бемордадориларнинг, диспепсия кўринишида ножўя таъсир кузатилди ва бу ҳолат дори воситаси бекор қилинганча ўтиб кетди. Кузатув динамикасида 3 ва 6 ойдан кейин иккала гуруҳда қонда билирубин, АЛТ ва АСТ текширилиши бу параметрларнинг ошиши аниқланмади.

Шундай қилиб, СЮЕ мавжуд беморларда олти ойлик фармакотерапия самарасини баҳолаш натижалари иккала гуруҳда ҳам липид спектри кўрсаткичлари ижобий динамикага эга бўлганини кўрсатди, жумладан умумий ХС ва ПЗЛП миқдори камайиши ва ЮЗЛП миқдорини ошиши кузатилди.

Диссертациянинг еттинчи боби «СЮЕ мавжуд бўлган беморларда касалликнинг клиник кечиши ва прогнози»да узоқ муддат комплекс терапия қабул қилган беморларда касаллик клиник кечиши, прогноз ва ҳаёт сифати кўрсаткичлари ёритилган.

СЮЕ I ФСли 1-гуруҳ беморларида касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичларининг даволашдан 6 ойдан кейинги мониторингида ОЮС кўрсаткичи 524,9 метрни ташкил этди. СЮЕ II-III ФС беморларда бу кўрсаткичнинг даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан мос равишда ишончли 29,4% ва 31,3% ( $P<0,001$ )га ортиши кузатилди. Бу гуруҳ беморларида жисмоний юкламага толерантликнинг ортиши КХБШ бўйича клиник ҳолатини яхшиланиши ҳам кузатилди: кўрсаткич СЮЕ I-III ФСга мос равишда 34,9% ( $P<0,001$ ); 39,4 ва 35,1% ( $P<0,05$ ) га камайди. СЮЕ I ФС иккинчи гуруҳ беморларида 6 ойлик терапиядан сўнг ОЮС маълумотига кўра жисмоний юкламага толерантликнинг ортиши дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 31,8% ( $P<0,001$ )ни ташкил қилди. II ва III ФСли беморларда ОЮС кўрсаткичларини мос равишда 34,5 ва 32,9% ( $P<0,001$ )га ишончли яхшиланиши аниқлади. КХБШ кўрсаткичлари СЮЕ барча ФСларда дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 33,9%, 40,7% ва 33,3% ( $P<0,001$ )га ишончли яхшиланди.

Миннесот сўровномаси бўйича ХС кўрсаткичларини баҳолаш комплекс терапия фонида 6 ойдан сўнг биринчи гуруҳ беморларида ХС йиғинди индексини дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда СЮЕ I ФСда 24%га, II ФСда 32,5% ( $P<0,001$ )га ишончли пасайиши аниқланди. Ушбу

кўрсаткичнинг пасайиши СЮЕ III ФС беморларида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 34,2%( $P<0,001$ )ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳ беморларида 6 ойлик кузатувдан кейин ХС йиғинди индекси пасайиши I ФС беморларида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 35,4%ни ва II ФС беморларида 30,3% ( $P<0,001$ )ни ташкил этди. СЮЕ III ФС беморларида бу кўрсаткични 36,1% ( $P<0,001$ )га пасайиши кузатилди.

СЮЕ мавжуд бўлган беморларни узоқ муддат комплекс даволаш жисмоний юкламага толерантликнинг ишончли ошиши билан бирга, беморлар клиник ҳолати, ХС параметрлари яхшиланиши ва СЮЕ ФС структураси ўзгаришига ҳам олиб келди. ФС структураси III ФС билан беморлар сони камайишишунингдек, ОЮС ва КХБШ натижаларига кўра юрак етишмовчилиги белгилари йўқолган беморлар гуруҳи пайдо бўлиши билан таърифланади.

Тадқиқот натижаларининг таҳлили кўрсатишича, кузатувдан 6 ойдан сўнг такрор МИ ривожланиши 18 (8,3%) ҳолатларда, шунингдек 8 та (3,7%) фатал ва 10 та (4,7%) нофатал, шунингдек 3 та (1,7%) тўсатдан ўлим ҳолатлари кузатилган. Умумий ўлим кўрсаткичи гуруҳда 5,5%ни ташкил этди. Такрор МИни омилларга боғлиқ таҳлили кўрсатишича, такрор МИ кўпинча юрак ремоделланишининг эксцентрик типли ва  $ХФ<40\%$  ( $P<0,001$ ) беморларда кузатилди ва бу фатал ( $r=-0,5431$ ,  $P<0,001$ ) ва нофатал МИ ( $r=-0,4236$ ,  $P<0,001$ ) учун бир хил ишончли статистик аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди. Иккала гуруҳда прогнозни қиёсий баҳолаш биринчи гуруҳда такрор нофатал МИ бинафар беморда, такрор фатал МИ 5 нафар беморда, тўсатдан ўлим 2нафар беморда кузатилгани ва иккинчи гуруҳда такрор нофатал МИ 4нафар беморда, такрор фатал МИ 3нафар беморда, тўсатдан ўлим 1нафар беморда кузатилгани қайд этилди. СЮЕли беморларда касалликнинг якуний нуқталари кўрсаткичларини эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқ равишда баҳолаш C ( $OR=2.50$ , 95% ИИ: 1.13-5.50,  $P=0.023$ ) ва Asp ( $OR=2.04$ , 95% ИИ: 1.16-3.57,  $P=0.013$ ) аллеллари ташувчиларида нохуш якунлар кўпроқ кузатилишини аниқланди.

Шундай қилиб, СЮЕ мавжуд бўлган беморларни узоқ муддат комплекс даволаш иккала гуруҳда жисмоний юкламага толерантликни ишончли ошиши, беморлар клиник ҳолати, ХС параметрлари ва СЮЕ ФС структураси яхшиланишига, яъни III ФСли беморлар сони камайишига олиб келди.

## ХУЛОСА

1. СЮЕ мавжуд бўлган беморларда инфарктдан кейинги ремоделлашув жараёнлари нафақат миокард қисқарувчанлик кўрсаткичининг пасайиши, юрак структур-геометрик параметрлари ўзгариши, ЧҚ диастолик дисфункцияси ва структуравий қайта тузилишига олиб келади, балки

эндотелий дисфункцияси билан тавсифланувчи қон-томирлар ремоделлашуви ҳам кузатилади.

2. Эндотелий дисфункцияси СЮЕли беморларда касаллик зўрайиб бориши билан ассоциацияланади, ЭБВД пасайиши, яққол парадоксал вазоконстрикция, тромбоцитлар агрегацион фаоллиги ва ФВО секрецияси кучайиши билан характерланиб, юрак қисқарувчанлик хусусияти пасайган ва ЧҚ диастолик дисфункцияси рестриктив типи мавжуд бўлган беморларда яққолроқ намоён бўлади.

3. Эндотелий дисфункцияси СЮЕли беморларда NO-синтаза экспрессияси пасайишини тасдиқловчи кўрсаткичлар - эндотелиал NO-синтаза фаоллиги, NO метаболитлари (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>), антиоксидант ферментлар камайиши ва индуцибел NO-синтаза миқдори ва оксидатив стресс кўрсаткичлари - МДА, АГП ошиши билан характерланади ҳамда эндотелий дисфункцияси ва СЮЕнинг ФС билан юқори корреляцион боғлиқликка эга.

4. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизми ташувчи аллеллари : T аллеллар 85,3%, C аллеллар 14,7% ва Glu аллеллар 95,3%, Asp аллеллар 4,7%ни ташкил этди. Эндотелиал NO-синтазагенини T786C ва Glu298Asp полиморфизмининг генотиплари тақсимланишида T/T генотип - 70,7%, T/C генотип - 29,3% ва Glu/ Glu генотип - 92%, Glu/Asp генотип - 6,7%ни ташкил этди.

5. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизми ташувчи аллеллари T аллеллар - 77,2%, C аллеллар – 22,8% ва Glu аллеллар - 84,2%, Asp аллеллар - 15,8%ни ташкил этди. Эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp генотипларининг тақсимланишида T/T генотип – 55,6%, T/C генотип - 43,2%, C/C генотип – 1,2% ва Glu/Glu генотип – 70,2%, Glu/Asp генотип – 28,1% ва Asp/Asp генотип 1,7% ташкил этди.

6. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларида генетик модел асосида, эндотелиал NO-синтаза гени T/C генотипи билан касаллик зўрайиб бориш хавфи орасида ассоциация, шунингдек Glu/Asp ва T/C генотиплари билан эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари ўртасида ассоциация аниқланди. СЮЕли беморларда касалликнинг якуний нукталари кўрсаткичларини эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқ равишда баҳолаш C ва Asp аллелларни ташувчиларда нохуш якунлар кўпроқ кузатилишини аниқлади.

7. СЮЕли беморларни стандарт терапия ва омакор билан узоқ вақт даволаш касаллик клиник кечишини яхшиланишига олиб келади: ОЮС, КХБШ, беморлар ХС кўрсаткичлари; юрак ремоделлашуви кўрсаткичлари - миокард қисқарувчанлигини ошиши, юрак диастолик функцияси яхшиланиши, ремоделлашувнинг эксцентрик типи ва ЧҚ диастолик дисфункцияси рестриктив типи билан беморлар сони камайиши кузатилади.

8. Омега-3 кўптўйинмаган ёғ кислоталари - омакорни комплекс терапия фонида узоқ муддатли қўлланилиши СЮЕли беморларда вазопротектив самараси ҳисобига эндотелий функциясининг функционал ва гуморал кўрсаткичларини: ЭБВД ни яхшиланиши, тромбоцитлар

функционал фаоллиги ва фактор фон Виллебранд миқдорининг камайишига олиб келди. СЮЕ III ФС беморларида омакор самараси яққолроқ намоён бўлди.

9. СЮЕли беморларда омакорнинг вазопротектив самараси оксидатив стресс кўрсаткичлари: МДА, АГП камайиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ошиши, шунингдек эндотелиал NO-синтаза фаоллиги ошиши ва, қон липид спектри параметрлари яхшиланиши билан ассоциацияланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тйб.19.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**АБДУЛЛАЕВА ЧАРОС АБДУДЖАЛИЛОВНА**

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И  
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

**14.00.06 – Кардиология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ – 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.3-4.Тib29.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекский, русский, английский) на веб-странице ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный  
консультант:**

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

**Официальные  
оппоненты:**

**Константинос Тсиуфис**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ярмухамедова Гулнора Хабибовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Абдуллаев Тимур Атаназарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая  
организация:**

Вестчерстерский Медицинский Центр (Нью Йорк,  
США)

Защита диссертации состоится «\_\_» 2016 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей. (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № 13).

Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51 дом. Тел.: (+99871) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

(реестр протокола рассылки \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года).

**Д.М.Сабилов**

Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Н.Н. Убайдуллаева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент

**Р.Д.Курбанов**

Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире, несмотря на оптимизацию лечения хронической сердечной недостаточности, в связи с широким распространением и неблагоприятным прогнозом, ХСН остается важнейшей проблемой современной кардиологии. Актуальность изучаемой проблемы обусловлена большим распространением ХСН во всем мире и среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).<sup>1</sup> Заболевание резко ухудшает качество жизни больных, в 4 раза повышает риск летальности, а уровень смертности больных в течение года составляет 15-50%.<sup>2</sup>

В настоящее время в патогенезе ХСН наряду с нарушениями нейрогуморальной регуляции - активацией симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), важная роль отводится дисфункции эндотелия (ДЭ). Ведущая патогенетическая роль в развитии и прогрессировании ХСН принадлежит угнетению синтеза эндотелий-продуцируемого оксида азота (NO). Угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов. ДЭ может быть первичной, генетически детерминированной и при этом важная роль отводится генам эндотелиальной NO синтазы (eNOS), которые отвечают за синтез оксида азота (NO) эндотелием являющегося ферментом ответственным в регуляции тонуса кровеносных сосудов, работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования.<sup>3</sup> Учитывая вышеизложенное, необходимо определение клиничко-гемодинамических, генетических и гуморальных факторов, влияющих на ДЭ у больных ХСН, и оптимизация фармакотерапевтической коррекции данных нарушений.

В мировом масштабе определение клиничко-гемодинамических, генетических и гуморальных предикторов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции в развитии ХСН у больных перенесших ИМ и улучшение оценки эффективности вазопротективных лекарственных средств является важной задачей. В этом аспекте особое значение приобретают определение прогностического значения функционально-гуморальных и генетических маркеров для ранней диагностики дисфункции эндотелия у больных ХСН, также функционально-гуморальных маркеров дисфункции эндотелия и их взаимосвязи с прогрессированием заболевания у

---

1-Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология. -2014.-№12.-С. 37-43; Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. -Vol.63. -P.1123-1133 .

2- Engelfriet P. M., Hoogenveen R. T., Boshuizen H. C., Baal van P. H. To die with of from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? // Eur J Heart Fail. - 2011. – Vol. 13.-P.377-383.

3 - Martinelli N.C., Santos K. G., Biolo A. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis // Nitric Oxide. -2012. –Vol. 26, №3. -P. 141-147; Machado-Silva W., Alfinito-Kreis R., Sérgio L.F. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes modulate peripheral vasodilatory properties after myocardial infarction //Gene. -2015. -Vol.568, № 2. -P. 165-169.

больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), а также взаимосвязь между тяжестью клинического течения заболевания с показателями эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и липидного обмена в зависимости от полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO – синтазы. Необходимо подчеркнуть, что у больных ХСН исследования направленные для оценки показателей оксидативного стресса, липидного обмена и влияния длительной терапии омега-3 ПНЖК на показатели эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, липидного спектра последовательно продолжаются. Учитывая региональные факторы у больных ХСН узбекской национальности определение роли полиморфизма генов T786C и Glu298Asp эндотелиальной NO – синтазы в повышении качества диагностики и лечения данного заболевания приобретает особое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан “О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г. за № ПП-1652.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлениям развития науки и технологий VI «Медицина и фармакология» республики в рамках ГНТП-9 “Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека”.

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.**

Научные исследования по изучению распространенности, диагностике и лечению, оценке прогноза распространенной среди сердечно-сосудистых заболеваний ХСН, осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Kings College, Manchester Centre for Genomic Medicine (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Helmsley Center for Genomic Medicine, медицинский центр Калифорнии (США), RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Institute of Medical Science Tokyo University (Япония), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Государственный научно-практический центр профилактической медицины (Россия).

Получены ряд научных, практических результатов по распространенности, диагностике и лечению ХСН, в том числе: доказана роль эндотелиальной дисфункции в механизме развития ХСН (Center for Cardiovascular Research Charité, медицинский центр Калифорнии, Государственный научно-практический центр профилактической медицины); обосновано определение развития ХСН на основе генетических данных (Helmsley Center for Genomic Medicine, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Manchester Centre for Genomic Medicine); создана тактика применения стандартов диагностики и лечения заболевания Kings College,

Centro Cardiologico MONZINO, Российский кардиологический научно-производственный комплекс).

В мире по диагностике и лечению ХСН по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: определение генов и других факторов, участвующих в патогенетических механизмах и клиническом течении ХСН; определение эндотелиальной дисфункции у больных на основе биохимических и генетических исследований; повышение фармакотерапевтической эффективности при лечении заболевания; создание прогнозирования риска развития ХСН у больных, перенесших ИМ, на основе персонализированной медицины.

**Степень изученности проблемы.** Анализ литературных данных показывает, что проведены и внедрены многочисленные научные экспериментальные и клинические исследования, посвященные изучению патогенеза развития ХСН, прогнозирования клинического течения, эффективности новых лекарственных препаратов. В этих работах большое внимание уделено, том что в патогенезе ССЗ особое место занимает дисфункция эндотелия, участвующая в развитии сердечного-сосудистого ремоделирования через повышение активности тканевой и циркулирующей РААС и САС, подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В частности, зарубежные ученые C.N. Marti, C.D.Searles, N.Azzam, B.Zafir, F.Fares, T.Hasin, Y.Matsuzawa, R. Guddeti, Ф.Т.Агеев, Г.П.Арутюнов, Ю.Н.Беленков<sup>4</sup> внесли большой вклад научно-исследовательскими работами, посвященными роли дисфункции эндотелия, оксидативного стресса, экспрессии гена в патогенезе ХСН, повышении эффективности новых лекарственных препаратов в профилактике и лечении.

Несмотря в успехи, достигнутые в последние годы, имеются актуальные проблемы по изучению диагностики и лечения ХСН. По мнению L.R.Lopes, P.M.Elliott, должны проводиться более углубленные исследования по полиморфизму генов, ответственных в развитии данного заболевания.<sup>5</sup>

В Узбекистане ранее были проведены ряд молекулярно-генетических исследований с определением более 10 генов-кандидатов АГ, ИБС, инсулинорезистентности и генов системы цитохрома P450. Нашими учеными Курбановым Р.Д., Хамидуллаевой Г.А.<sup>6</sup> определены этнические особенности

---

4-Marti C. N., Gheorghiade M. et al. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure // Journal of the American College of Cardiology. -2012. -Vol.60.-P.1455–1466; Searles C.D. The nitric oxide pathway and oxidative stress in heart failure // Congest Heart Fail. - 2012.-Vol.8.- P.142-155; Azzam N., Zafir B., Fares F. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients // Nitric Oxide. -2015. -Vol.47. -P. 91–96; Hasin T., Matsuzawa Y., Guddeti R. Attenuation in peripheral endothelial function after continuous flow left ventricular assist device therapy is associated with cardiovascular adverse events // Circulation. - 2015. -Vol. 79, № 4. -P.770-777; Агеев Ф. Е., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2010. 336 с.

5- Lopes L.R., Elliott P.M. Genetics of heart failure//Biochim Biophys Acta. -2013.-Vol.1832, №12.-P. 451-461

6- Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурно-функциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией // Евразийский кардиологический журнал. -2014. -№ 2.-С.63-70; Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности // Кардиология. -2007.-№ 4.-С.54-58.

генетических детерминант эссенциальной гипертонии (ЭГ), изучены фармакогенетические эффекты более 10 антигипертензивных препаратов, а также определен полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента при дилатационной кардиомиопатии, у лиц узбекской национальности. Однако не изучены полиморфные гены и их прогностическая значимость у больных ХСН, развившейся после перенесенного ИМ. В связи с вышеперечисленными данными, актуальной задачей современной кардиологии являются определение молекулярно-генетических механизмов развития ХСН, прогнозирование течения заболевания и оценка риска прогрессирования, повышение эффективности лечения.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами выполненной высшего образовательного учреждения.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии №011100158 «Поиск новых путей диагностики и повышения эффективности лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные пути профилактики».

**Целью исследования** является определение клинико-гемодинамических, генетических и гуморальных предикторов развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции в развитии ХСН у больных перенесших ИМ и оценить эффективность вазопротективных лекарственных средств.

**Задачи исследования:**

определить функционально-гуморальные маркеры дисфункции эндотелия и их взаимосвязь с прогрессированием ХСН у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным ХСН;

оценить показатели оксидативного стресса и липидного обмена у больных ПИКС, осложненным ХСН;

определить роль полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO – синтазы у больных ХСН узбекской национальности;

определить взаимосвязь между тяжестью клинического течения и показателями эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и липидного обмена у больных с ХСН в зависимости от полиморфизмов T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO – синтазы;

оценить влияние длительной терапии омега-3 ПНЖК на показатели оксидативного стресса, липидного спектра и эндотелиальной дисфункции у больных с постинфарктным кардиосклерозом, осложненным ХСН;

определить прогностическую значимость функционально-гуморальных и генетических маркеров для ранней диагностики дисфункции эндотелия и контроля эффективности лечения у больных ХСН.

**Объектом исследования** являются 219 больных, перенесших ИМ, с ХСН. Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН.

**Предмет исследования** – кровь из пальца, венозная кровь и сыворотка крови для проведения биохимических исследований, образец геномной ДНК больных и здоровых доноров.

**Методы исследования.** В диссертации применены такие исследовательские методы, как клинические, биохимические, эхокардиографические, доплерографические, молекулярно-генетические, иммуноферментные, статистические.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

у больных ХСН обоснована взаимосвязь между показателями функции эндотелия (проба с реактивной гиперемией, агрегационная активность тромбоцитов, уровень фактора фон Виллебранда), процессами оксидативного стресса и прогрессированием заболевания;

впервые определены молекулярно-генетические детерминанты развития эндотелиальной дисфункции у больных ХСН узбекской национальности и доказано наличие ассоциации и корреляционной связи между полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы с ремоделированием сердца и нарушением функционального состояния эндотелия;

доказано, что длительное применение омега-3 ПНЖК у больных ХСН в результате вазопротективного эффекта оказывает положительное действие на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, улучшает клиническое течение болезни, прогноз и качество жизни больных;

обосновано, что применение омега-3 ПНЖК у больных с ХСН на фоне комплексной терапии способствует снижению показателей оксидативного стресса, повышению активности антиоксидантных ферментов и улучшению показателей липидного обмена;

**Практические результаты исследования.** На основе клинико-функциональных и молекулярно-генетических исследований получены новые данные, способствующие ранней диагностике и оптимизации лечения ХСН у больных перенесших ИМ;

Внедрением раннего определения функциональных и гуморальных маркеров дисфункции эндотелия достигнута оптимизация ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных ХСН;

Определение полиморфизма T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы дает возможность прогнозировать риск развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и выделить группу больных с высоким риском;

Выявление генетических детерминант развития ДЭ у больных ХСН будет способствовать ранней диагностике сосудистого ремоделирования, оптимизации фармакотерапии и разработке подходов к лечению больных ХСН;

Установлено, что длительное применение омега-3 ПНЖК у больных ХСН оказывает вазопротективный эффект, улучшая показатели дисфункции эндотелия, оксидативного стресса и липидного обмена, а также улучшает клиническое течение, прогноз и качество жизни больных,

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования поясняется тем, что работа выполнена на достаточном количестве материала, на основании объективных клинических, функциональных и лабораторных методов исследований, с применением современных молекулярно-генетических, эхокардиографических, доплерографических, биохимических, иммуноферментных, статистических методов исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования определяется использованием результатов полученных на основе анализа полиморфизма гена эндотелиальной NO – синтазы у больных ХСН для обоснования молекулярно-генетических механизмов развития заболевания у лиц узбекской национальности, особенностей течения заболевания, показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса от полиморфизма T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы, и полученные данные пополняют теоретические и практические знания о роли гена эндотелиальной NO-синтазы в совершенствовании диагностики, прогнозирования заболевания и оптимизации лечения.

Практическая значимость работы заключается в использовании функциональных, гуморальных и генетических маркеров для ранней диагностики ХСН и оптимизации лечения применением омега-3 ПНЖК в комплексной терапии, что способствует улучшению клинического течения заболевания, показателей функционального состояния эндотелия, оксидативного стресса, прогноза и качества жизни больных, снижению осложнений.

**Внедрение результатов исследования.** На основе разработанных генетических особенностей эндотелиальной дисфункции у больных ХСН получен патент на изобретение Республики Узбекистан «Способ прогнозирования возникновения хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде» (№АР20140168, 15.03.2016). Данный способ дает возможность предотвратить развитие ХСН и осложнений у больных, перенесших ИМ. Полученные результаты научных исследований по повышению эффективности лечения ХСН внедрены в Ферганский филиал РНЦЭМП, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентский областной многопрофильный медицинский центр, городские больницы №1 и №7 г. Ташкента (Заключения №8Н-д/17 от 3 мая 2015 года и №84-3/40 от 3 февраля 2016 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). Результаты исследования способствуют ранней диагностике эндотелиальной дисфункции и оптимизации фармакотерапии у больных ХСН, улучшают течение и прогноз заболевания, качество жизни больных, что снижает количество осложнений на 21%.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования доложены на конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием (2011), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2012,

Санкт-Петербург, 2013, постерный доклад), на II Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2013), на Европейском конгрессе по Сердечной недостаточности (Лиссабон, Португалия, 2013, постерный доклад), на III Московском международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2014, постерный доклад), на III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014, постерный доклад), на 7 Азиатско-Тихоокеанском конгрессе по Сердечной недостаточности (Бали, Индонезия, 2014, постерный доклад), на Европейском конгрессе по Сердечной недостаточности (Греция, 2014, постерный доклад), на Международном форуме «Российские дни Сердца» (Санкт-Петербург, 2014), на I Евразийском конгрессе по терапии (Алмата, 2014), на Европейском конгрессе по внутренней медицине (Женева, Швейцария, 2014), на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Достижения современной кардиологии» (Москва, 2014), на 2-ом международном образовательном форуме. Российские Дни Сердца. (Санкт-Петербург, 2014), на XXI ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2014), на Республиканской научно-практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов» (Ташкент, Узбекистан, 2014), на 4-ом Всемирном Конгрессе Общество Сердечной Недостаточности (Аль-Айн, Объединённые Арабские Эмираты, 2014, постерный доклад), на IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2015), на 2-ом Европейском конгрессе по Сердечной недостаточности и Всемирном Конгрессе по Острой Сердечной Недостаточности (Севилия, Испания, 2015, постерный доклад), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015, стендовый доклад).

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано всего 50 научных работ. Из них 14 научных статей, в том числе 7 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 200 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций. Иллюстрации: 19 таблиц и 20 рисунков. Библиографический указатель содержит 236 источников.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Вовведении** обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цели и задачи исследования, соответствие диссертационной работы с приоритетными направлениями науки и техники, научная и практическая значимость работы, степень внедрения полученных результатов, опубликованность результатов, представлены данные по структуре диссертации.

В первой главедиссертационной работы **«Место дисфункции эндотелия при развитии ХСН и современные подходы к ее лечению»** приводится обзор литературы. В ней проанализированы современные данные о процессах ремоделирования сердца и сосудов, роль дисфункции эндотелия и полиморфизма генов эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН, современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности.

Во второй главедиссертации **«Методология диагностики, прогнозирования и мониторинга эффективности лечения при ХСН»** приводятся материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторные, инструментальные и молекулярно-генетические методы исследования.

Обследованы 219 больных, мужчины с ПИКС, осложненным ХСН в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст которых составил -  $53,42 \pm 6,2$ ). В обследование включались больные с давностью перенесенного ИМ от 6 месяцев до 3 лет. Все больные находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении 1 клиники ТМА и состояли на учете в консультативной поликлинике.

Больные были рандомизированы на группы по ФК ХСН, согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов по данным теста шестиминутной ходьбы (ТШХ). Группу больных с ФК I составили 31 больных, больные ФК II составляли в количестве 96 и ФК III – 92 пациентов. Для сравнения полученных данных обследована группа здоровых лиц (контрольная группа) в количестве 35 человек и 75 человек (для молекулярно-генетических исследований), сопоставимых по полу, возрасту с основной группой. В обследование не включались больные с острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, сложными аритмиями, заболеваниями печени.

Всем больным проводили ЭКГ, весь комплекс клинических, функциональных и биохимических обследований. Клиническое состояние

больных оценивали по ТШХ, шкале оценки клинического состояния (ШОКС), модифицированной В.Ю.Мареевым (2000), и качество жизни по Миннесотскому опроснику исходно, через 6 месяцев наблюдения. Процессы ремоделирования сердца и сосудов изучались методами эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплерографией плечевой артерии с пробой «реактивной гиперемией» (РГ). Показатели функциональной активности тромбоцитов и фактора фон Виллебранда в плазме крови у 125 больных изучали исходно и через 6 месяцев лечения (лаборатория высоких технологий РСНПМЦ Т и МР) проводили исходно и через 6 месяцев терапии. Показатели оксидативного стресса с определением активности антиоксидантной системы у 156 больных оценивали биохимическим методом и липидный спектр крови у 125 больных оценивали иммуноферментным методом исходно и через 6 месяцев лечения (ЦНИЛ, ТМА). Молекулярно-генетические исследования – изучение полиморфизмов C786T и Glu298Asp (894 G>T) гена эндотелиальной синтазы азота (eNOS, NOS3) проводилась у 114 больных ХСН узбекской национальности и у 34 здоровых доноров с использованием полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием наборов ООО «Медлаб» (г. Санкт-Петербург) и «Литех» (Москва), согласно инструкциям производителей (в отделе молекулярной медицины и клеточной технологии НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз). Конечные точки исследования изучались через 6 месяцев и 1 год: частота госпитализации, частота повторных нефатальных и фатальных инфарктов миокарда, летальность.

Структура базисной терапии выглядела следующим образом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) принимали 92 % больных, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) – 8% , бета блокаторы – 99,4%, диуретики – 36%, спиронолактон – 68%, аспирин – 94%, нитраты – 28 %, статины - 98,2% больных.

Статистическая обработка полученных данных. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Данные в динамике анализировали соответствующими парными критериями. При числе групп наблюдения более двух, различия между средними значениями оценивались при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Различия между отдельными группами

оценивались методом линейных контрастов Шеффе. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью  $\chi^2$  критерий (Хи-квадрат) и z-критерий (Гланц). Для анализа зависимостей признаков рассчитывался коэффициент парной корреляции Пирсона (r).

В третьей главе диссертационной работы «**Клиническое течение хронической сердечной недостаточности и процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы**» приведены результаты собственных исследований по клиническому течению заболевания и изучению систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, характеризующих процессы ремоделирования сердца.

Изучение толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ у обследованных больных с ХСН показало, что исходно больные с I ФК ХСН проходили дистанцию  $476,3 \pm 15,54$  метров. При II и III ФК ХСН это расстояние составило  $345,5 \pm 25,95$  и  $235,0 \pm 8,24$  метров, соответственно. Клиническое состояние больных, оцениваемое по ШОКС характеризовалось, что с прогрессированием заболевания показатели ШОКС возрастали: у больных I ФК ХСН данный показатель составил  $3,5 \pm 0,90$  балл, при II ФК  $-5,5 \pm 0,86$  баллов (т.е. на 57% выше, чем при I ФК), при III ФК  $-8,5 \pm 0,74$  баллов (т.е. на 142,8% выше I ФК), соответственно. Результаты исследования показателя качества жизни у больных ХСН выявили, что исходно суммарный индекс КЖ по Миннесотскому опроснику у больных I ФК ХСН составил  $-28,2 \pm 1,59$  баллов, при II ФК  $-36,5 \pm 2,24$  баллов, при III ФК  $-47,1 \pm 1,36$  баллов, соответственно.

При оценке показателей ремоделирования сердца у обследованных больных были определены следующие типы ремоделирования: у больных с ХСН I ФК у 24 (77,4%) был выявлен концентрический тип ремоделирования, у 7 (32,6%) концентрическая гипертрофия ЛЖ, у больных со II ФК ХСН у 39 (42,4%) выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ и у 53 (57,6%) эксцентрический тип ремоделирования. У больных с III ФК ХСН преобладал эксцентрический тип ремоделирования - у 76 (79,2%) больных.

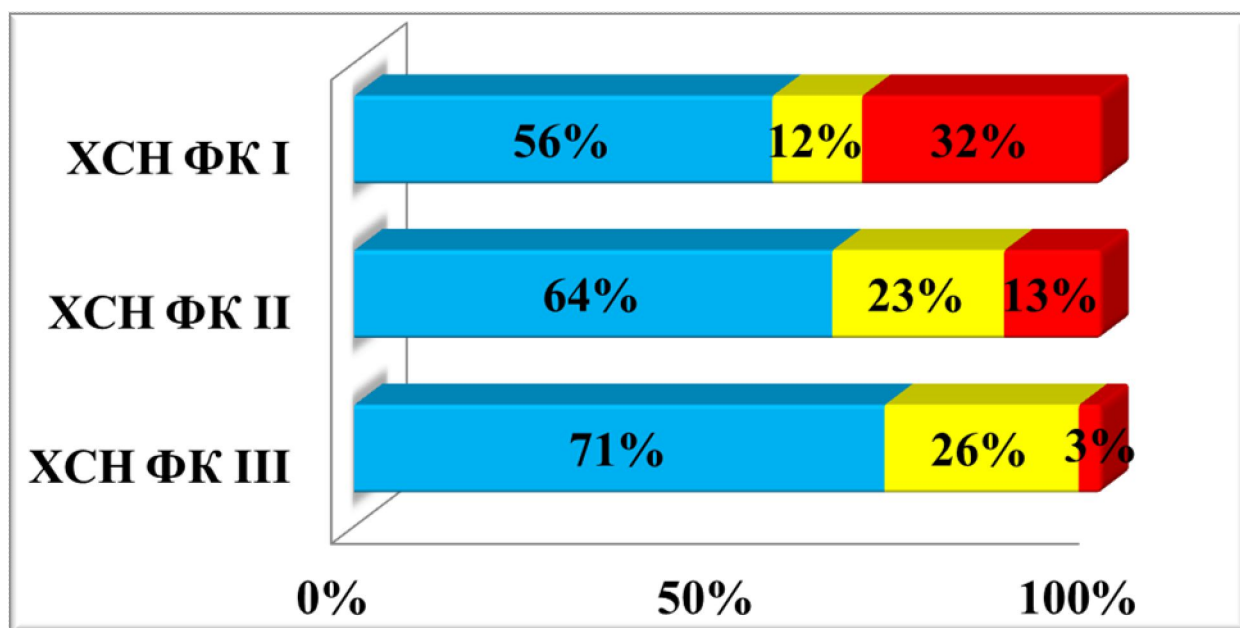
Анализ полученных результатов выявил следующие типы нарушений диастолической функции ЛЖ: из 219 больных ХСН нарушения релаксации определялись в 48,4% случаев, псевдонормализация – в 23,7%, рестриктивные изменения – в 15,1% случаев и нормальные показатели диастолической функции определены у 12,8% (28) больных.

Больные в зависимости от выраженности диастолической дисфункции левого желудочка были распределены на 3 группы: I (n=106) – с нарушением релаксации, II (n=52) – с псевдонормальным типом, III (n=33) – с рестриктивным типом наполнения. Для оценки взаимосвязи нарушений сократительной функции левого желудочка и диастолической дисфункции левого желудочка 191 больной с ХСН были разделены на 2 группы: группу с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса  $\geq 50\%$ ) и группу со сниженной фракцией выброса ( $< 50\%$ ). Анализ

распространенности различных типов диастолической дисфункции левого желудочка показал, что тяжелые нарушения диастолической функции левого желудочка – псевдонормальный и рестриктивный тип достоверно чаще встречались в группе пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка.

В четвертой главедиссертации «Изучение функционально-гуморальных маркеров дисфункции эндотелия и их взаимосвязь с прогрессированием ХСН» представлены данные по показателям характеризующим дисфункцию эндотелия.

Изучение показателей дисфункции эндотелия, оцениваемых по результатам вазомоторной реакции ПА при доплерографии выявило, что у больных с I ФК ХСН нарушения ЭЗВД встречались у 56% больных, патологическая вазоконстрикция у 12% больных и у 32% больных наблюдалось сохранение функции эндотелия. У больных со II ФК ХСН наблюдалось уменьшение в 2 раза количества пациентов с сохраненной ЭЗВД, составляя 13%, а больные с нарушением ЭЗВД составляли 64%. У больных с ФК III нарушение ЭЗВД отмечалось у 71% больных, патологическая вазоконстрикция у 26% больных (рис.1).



**Рис.1. Исходные показатели доплерографии ПА с РГ у больных с I-III ФК ХСН**

Анализ полученных результатов показал, что дисфункция эндотелия у больных ХСН была связана с прогрессированием заболевания и характеризовалась снижением ЭЗВД, выраженной парадоксальной вазоконстрикцией, которые были наиболее выражены у больных с III ФК ХСН. Снижение систолической скорости кровотока у этой группы больных составило 26,1%, диастолической - 57% ( $p < 0,001$ ), соответственно по сравнению с

контрольной группой. Отмечалось снижение и средней скорости кровотока на 34,8% по сравнению с данными здоровых лиц, составляя  $36,7 \pm 1,49$  см/с, соответственно. У больных III ФК ХСН снижение ЭЗВД по сравнению с показателем контрольной группы составило 54,7% ( $p < 0,001$ ), которое сопровождалось выраженным снижением показателя чувствительности ПА к напряжению сдвига на 59,7% ( $p < 0,001$ ). Пульсативный и резистивный индексы превышали показатели контрольной группы на 35,5 и 28,4% ( $p < 0,01$ ). При этом ЭЗВД снизилась у 66% больных, у 28% отмечалась паталогическая вазоконстрикция и лишь у 4% больных ЭЗВД сохранялась в норме. Анализ полученных данных показал прямую корреляционную зависимость между показателями ФВ и ЭЗВД ( $r = 0,56, P < 0,001$ ), отрицательную корреляционную зависимость с пульсативным ( $r = -0,629, P < 0,05$ ), резистивным ( $r = -0,71, P < 0,01$ ) индексами.

Изучение параметров дисфункции эндотелия в зависимости от сократительной способности миокарда показало, что наиболее выраженные нарушения ЭЗВД наблюдались у больных со сниженной систолической функцией.

Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является нарушение сосудисто-тромбоцитарного гомеостаза. Одним из гуморальных маркеров, характеризующих функцию эндотелия является функциональная активность тромбоцитов. По данным многих исследований у больных ХСН отмечается повышение показателей агрегационной активности тромбоцитов. Исследование функциональной активности тромбоцитов при I ФК ХСН показало, что показатель агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) был достоверно ниже в 2,4 раза, чем у здоровых лиц, составляя  $2,9 \pm 0,73$  мкмоль АДФ против  $4,83 \pm 0,32$  мкмоль АДФ. Показатель скорости агрегации тромбоцитов ( $V_{agr}$ ) составил  $1,49 \pm 0,42$  см/мин против  $0,44 \pm 0,5$  см/мин ( $P < 0,001$ ) у здоровых лиц, т.е. отмечалось достоверное повышение скорости агрегации в 3,4 раза по сравнению с показателем контрольной группы. Максимальная амплитуда агрегации ( $A_{max}$ ) также была достоверно высокой в 2,1 раза выше, чем у здоровых лиц и составила  $1,91 \pm 0,45$  см против  $0,9 \pm 0,17$  см ( $P < 0,01$ ). У больных со II ФК ХСН снижение показателя ААТ было более выраженным - на 52,4 по сравнению с группой здоровых лиц. Отмечалось увеличение  $V_{agr}$  в 4,5 раза ( $P < 0,01$ ), чем показатели контрольной группы, составляя  $1,98 \pm 0,23$  см/мин против  $0,44 \pm 0,5$  см/мин. Отмечалось также увеличение  $A_{max}$  в 5 раз ( $P < 0,01$ ) и составляло  $2,96 \pm 0,43$  см, против  $0,9 \pm 0,17$  см у здоровых лиц.

Прогрессирование ХСН способствовало более выраженному изменению изучаемых показателей: при III ФК ХСН снижение ААТ от контроля составляло 3,2 раза ( $P < 0,001$ ), что на составляя  $1,9 \pm 0,76$  мкмоль АДФ у больных соответственно. Увеличение показателей  $V_{agr}$  и  $A_{max}$  составило 5 и 7 раз ( $P < 0,001$ ), соответственно по сравнению с показателями здоровых лиц.

В усилении процессов агрегации тромбоцитов важная роль отводится содержащемуся в субэндотелии ФФВ, под действием которого происходит

быстрая активизация тромбоцитов, которые, изменяя свою форму, набухая и образуя шиповидные отростки, адгезируют к волокнам соединительной ткани. В настоящее время ФФВ рассматривается как ранний маркер дисфункции эндотелия и имеет важное прогностическое значение у больных ХСН.

Анализ результатов исследования показал, что исходный уровень ФФВ у больных I ФК ХСН был выше на 12,3%, соответственно показателей контрольной группы, составляя  $128,2 \pm 6,5\%$  соответственно, против  $114 \pm 4,2\%$  у здоровых лиц.

У больных со II ФК ХСН увеличение уровня ФФВ составило 30,7%, по сравнению с показателями контрольной группы ( $P < 0,01$ ). Этот показатель составлял  $174,2 \pm 5,28\%$  и был достоверно выше на 52,6% по сравнению с показателем контрольной группы, соответственно, у больных с III ФК ХСН ( $P < 0,001$ ). Анализ корреляционной связи между изученными показателями выявил, что уровень ФФВ у больных ХСН зависит от ФК ХСН ( $r = -0,76; P = 0,0075$ ) и имеется высокая корреляционная зависимость между ААТ и уровнем ФФВ ( $r = 0,71; P = 0,001$ ).

Таким образом, у больных ХСН ремоделирование ЛЖ ассоциируется и ремоделированием сосудистой системы - нарушением эндотелийзависимой вазодилатации сосудов, характеризующихся увеличением пульсативного и резистивного индексов, снижением скоростных показателей кровотока, парадоксальной вазоконстрикцией, снижением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига, а также повышением тонуса сосудов, нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза - повышение агрегационной активности тромбоцитов и фактора фон Вилленбранда. Ухудшение вазорелаксирующих свойств эндотелия, повышение тонуса сосудов и сосудистого сопротивления, а также повышение агрегационной активности тромбоцитов коррелируют с процессами ремоделирования ЛЖ, которые более выражены у больных с III ФК ХСН и со сниженной сократительной способностью миокарда.

Угнетение синтеза NO рассматривают как один из основных патогенетических механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности ХСН. В качестве причин недостатка NO в стенке сосуда рассматриваются, с одной стороны - снижение его синтеза вследствие угнетения экспрессии соответствующего фермента - эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и с другой стороны - химическая нейтрализация уже образовавшихся молекул NO ключевым звеном процессов оксидативного стресса - образования супероксидного аниона.

Эндотелиальная дисфункция у больных ХСН сопровождалась снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует снижение eNOS на 15,4% у больных I ФК, на 36,3% у больных II ФК и на 47,3% у больных III ФК ХСН ( $P < 0,001$ ), сопровождающиеся уменьшением метаболитов NO ( $NO_2$ - $NO_3$ ). У больных с I ФК данный показатель был на 17,8% ниже по сравнению с данными контрольной группы ( $P < 0,05$ ). У больных со II и III ФК

ХСН снижение данного показателя составило 37,6 и 45,2% по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0,001$ ), соответственно.

При этом уровень нитрит редуктазы – iNOS увеличился у больных с I ФК ХСН в 2,4 раза, а у больных со II ФК в 4 раза и III ФК ХСН в 5 раз по отношению показателя контрольной группы. Снижение экспрессии NO-синтазы способствует интенсификации процессов оксидативного стресса. Усиление процессов оксидативного стресса у обследованных больных характеризовалось повышением уровня МДА и АГП: при I ФК увеличение уровня МДА по сравнению с контрольной группой составляло 29,7 % ( $P < 0,05$ ), у больных со II и III ФК данный показатель был в 2,5 раза и 3 раза выше по сравнению с показателями здоровых лиц ( $P < 0,001$ ). У больных I ФК ХСН уровень АГП превышал показатели контрольной группы на 17,7% ( $P < 0,05$ ), у больных со II и III ФК на 60,3% и 85,4% ( $P < 0,001$ ). Усиление образования ONOO<sup>-</sup> у больных с ХСН – при I ФК в 1,9 раз, со II ФК ХСН в 2,5 раза и III ФК в 3,1 раз выше по сравнению с показателями здоровых лиц, способствует задержке в тканевых структурах многих ферментных систем, в том числе ферментов антиоксидантной системы - СОД и каталазы. Показатель СОД у больных с ХСН был снижен на 19,4; 34,5 и 38,7 % с I; II ФК и III ФК, соответственно, по сравнению с контрольной группой. О снижении активности АОС свидетельствует также снижение уровня каталазы на 34,5; 51,9 и 58,3% у больных с I, II и III ФК ХСН по сравнению с контрольной группой соответственно. У больных ХСН установлена высокая корреляционная зависимость показателя ЭЗВД с уровнем eNOS ( $r = 0,73$ ;  $P < 0,001$ ) и ONOO<sup>-</sup> ( $r = - 0,845$ ;  $P < 0,001$ ). Выявлена корреляционная связь высокой степени между показателями оксидативного стресса и ФК ХСН ( $r = 0,71$ ;  $P < 0,001$ ).

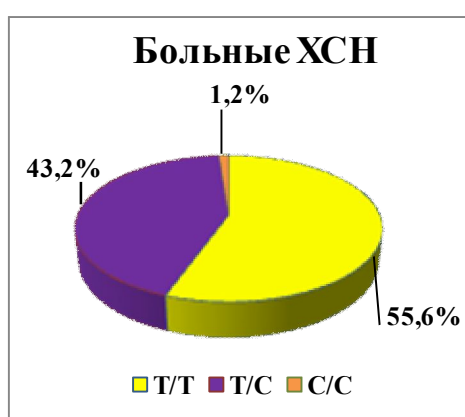
Изучение корреляционных связей между показателями оксидативного стресса и липидного спектра у обследованных больных выявило, что имелась прямая корреляционная связь средней степени между показателем МДА и холестерина (ХС) липопротетдов низкой плотности (ЛПНП) ( $r = 0,65$ ;  $P < 0,01$ ) обратная корреляционная связь средней степени между показателем СОД и ХС ЛПНП ( $r = -0,51$ ;  $P < 0,05$ ).

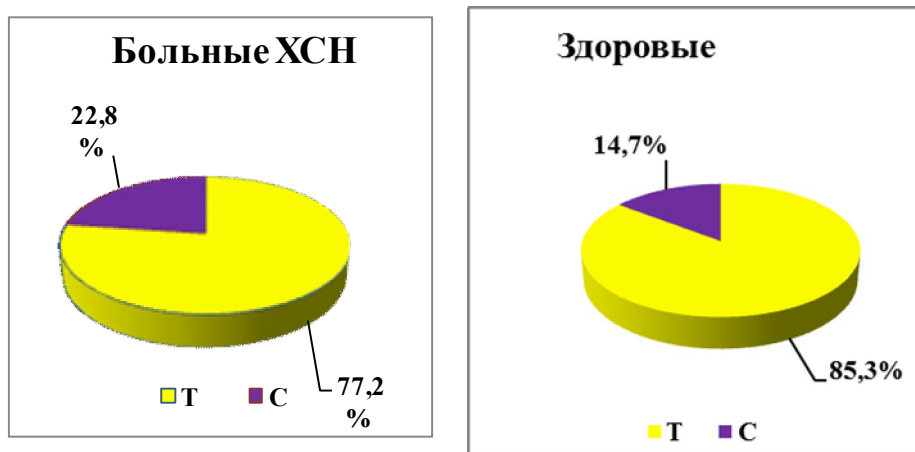
Таким образом, у больных ХСН с прогрессированием заболевания отмечается усиление процессов оксидативного стресса, обусловленное снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует снижение eNOS, сопровождающиеся уменьшением метаболитов NO (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>), характеризующиеся увеличением МДА и АГП, снижением уровня антиоксидантных ферментов, которые имеют высокую корреляционную связь с ФК ХСН и эндотелиальной дисфункцией. Свободные радикалы прямо или опосредованно участвуют в механизмах апоптоза и процессах старения организма, активируют транскрипционные факторы, участвующие в экспрессии генов, а также осуществляют трансдукцию гормональных и клеточных сигналов. Дисбаланс оксидантной и антиоксидантной систем приводит к развитию оксидативного стресса, который характеризуется

избыточным накоплением в тканях свободных радикалов – веществ, обладающих выраженными окислительными свойствами.

В пятой главе диссертации - «**Особенности распределения полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН**» приведены результаты исследований по изучению полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы, который является геном-кандидатом, участвующим в регуляции функции эндотелия.

Ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции тонуса кровеносных сосудов, в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Изучение генетических детерминант развития ДЭ – аллели и генотипы T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы у 114 больных ХСН узбекской национальности выявило следующее распределение генотипов: T/T генотип встречался у 55,6%, T/C генотип у 43,2% и C/C генотип у 1,2% больных ХСН (рис.2). При этом распределение их по ФК ХСН характеризовалось: T786C -T/T - у больных I ФК ХСН составил 66,6%, у больных II ФК – 50% и III ФК – 56,4%. T/C генотипы составили у больных I ФК – 33,3%, II ФК – 46,6% и III ФК ХСН - 43,6%. У больных контрольной группы данный показатель составил – T/T – 70,7% и T/C – 29,3%. Частота распределения T аллелей у больных ХСН составила 77,2% и C аллелей 22,8%. При этом у обследованных больных частота аллелей в зависимости от ФК ХСН характеризовалась следующим образом: T аллели встречались в 83,3% случаях у больных I ФК ХСН, в 73,3% у больных II ФК и 78,2% у больных III ФК ХСН. В группе здоровых лиц данный параметр составил 85,3%.





**Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма-T786C гена эндотелиальной NO-синтазы**

При этом популяционная частота в контрольной группе составила: частота распределения аллелей по РХВ  $T=0.85$ ;  $C=0.15$ : Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе контроля:  $T/T=0.73$ ;  $T/C=0.25$ ;  $C/C=0.022$ . Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе контроля:  $T/T=0.71$ ;  $T/C=0.29$ ;  $C/C=0.0$ . ( $X^2=2.2$ ;  $P=0.1$  между ожид. и набл.). У больных ХСН частота распределения аллелей по РХВ в группе больных составила  $T=0.77$ ;  $C=0.23$ . Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.59$ ;  $T/C=0.36$ ;  $C/C=0.05$ . Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.56$ ;  $T/C=0.43$ ;  $C/C=0.01$ . Достоверность:  $X^2=4.1$ ;  $P=0.04$  (между ожид. и набл.).

При анализе данных параметров в зависимости от ФК ХСН выявлено: у больных I ФК ХСН частота распределения аллелей по РХВ в группе больных:  $T=0.83$ ;  $C=0.17$ . Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.69$ ;  $T/C=0.28$ ;  $C/C=0.03$ . Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.67$ ;  $T/C=0.33$ ;  $C/C=0.00$ . ( $X^2=0.4$ ;  $P=0.5$  между ожид. и набл.). У больных II ФК частота распределения аллелей по РХВ в группе больных:  $T=0.73$ ;  $C=0.27$ . Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.54$ ;  $T/C=0.39$ ;  $C/C=0.07$ . Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.50$ ;  $T/C=0.47$ ;  $C/C=0.03$ . ( $X^2=1.1$ ;  $P=0.3$  между ожид. и набл.) У больных III ФК ХСН частота распределения аллелей по РХВ в группе больных:  $T=0.78$ ;  $C=0.22$ . Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.61$ ;  $T/C=0.34$ ;  $C/C=0.05$ . Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных:  $T/T=0.56$ ;  $T/C=0.44$ ;  $C/C=0.00$ . ( $X^2=3.0$ ;  $P=0.08$  между ожид. и набл.).

Прогностическая эффективность (AUC-классификатор) изученных нами генетических маркеров определялась стандартной формулой:  $AUC = (Se + Sp)/2$ ; где  $Se$  и  $Sp$  – чувствительность и специфичность генетического маркера, соответственно (таб. 1).

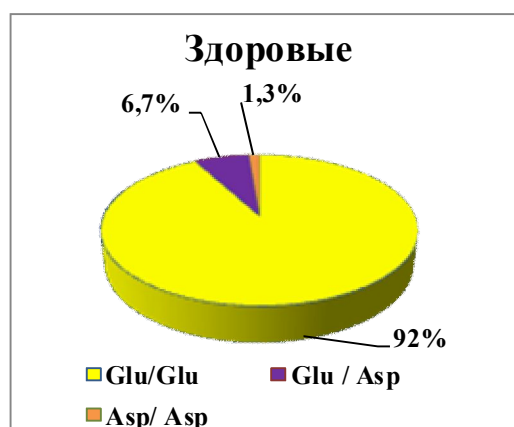
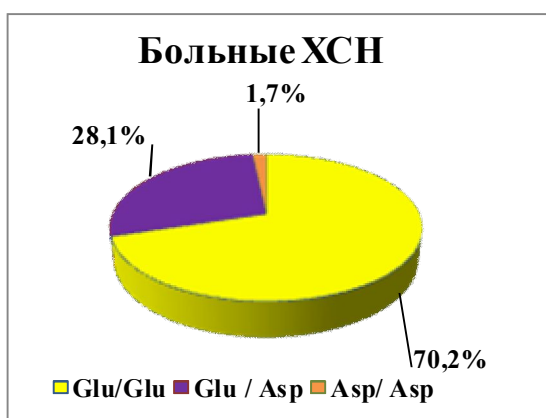
**Таблица 1**  
**Показатели прогностической эффективности маркеров**

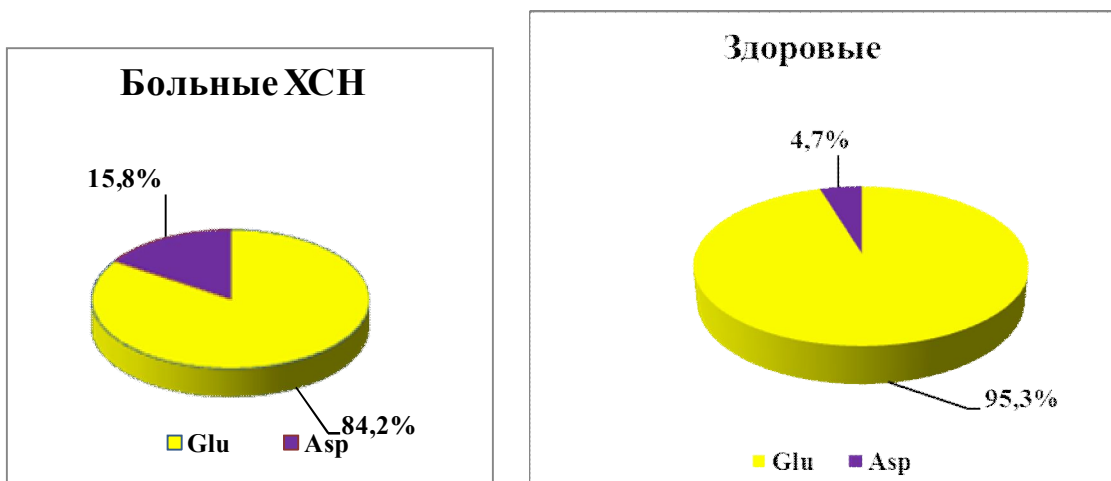
| Генетический маркер  | SE   | SP   | AUC  | OR (95%CI)         | *p     |
|----------------------|------|------|------|--------------------|--------|
| T786C гена NOS-3     | 0.44 | 0.71 | 0.57 | 2.0 (0.9935-3.739) | 0.05   |
| Glu298Asp гена NOS-3 | 0.3  | 0.92 | 0.61 | 5.0 (1.937, 12.33) | 0.0003 |

Примечание: SE – чувствительность; SP – специфичность;  
AUC – прогностическая эффективность, \*p – точный тест Фишера

Анализ распределения генотипов Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН показал: Glu/Glu генотип встречался у 70,2%, Glu/Asp генотип у 28,1% и Asp/Asp у 1,7% больных (рис.3). Glu/Glu генотип у больных I ФК ХСН составил 84,2 %, у больных II ФК – 70,4% и III ФК – 64,7%. Glu/Asp генотип встречался у 3 больных I ФК – 15,3%, у 12 больных II ФК – 27,3% и у 17 больных III ФК ХСН -33,7%. В группе здоровых лиц Glu/Glu генотипирование встречалось у 92%, Glu/Asp у 6,7%. У больных контрольной группы встречаемость аллелей Glu составила - 95,3% и аллелей Asp – 4,7%. У больных ХСН частота распределения Glu – аллелей составила 84,2% и Asp-аллелей – 15,8%. У больных частоты встречаемости Glu - аллелей распределились следующим образом: 92,1% у больных I ФК ХСН, 84,1% у больных II ФК и 81,4% у больных III ФК ХСН.

Анализ популяционной частоты в контрольной группе показал, что частота распределения аллелей по РХВ в группе контроля: Glu=0.95; Asp=0.05. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе контроля: Glu/Glu=0.908; Glu/Asp=0.089; Asp/Asp=0.02. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе контроля: Glu/Glu=0.92; Glu/Asp=0.067; Asp/Asp =0.013. ( $X^2=4.7$ ; P=0.03 (между ожид. и набл.).





**Рис.3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма-Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы**

У больных ХСН частота распределения аллелей по РХВ в группе больных: Glu=0.84; Asp=0.16. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.02. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.70; Glu/Asp=0.28; Asp/Asp=0.02 ( $X^2=0.3$ ;  $P=0.5$ (между ожид. и набл.).

У больных I ФК ХСН частота распределения аллелей по РХВ в группе больных: Glu=0.9; Asp=0.08. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.85; Glu/Asp=0.145; Asp/Asp=0.0062. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.84; Glu/Asp=0.16; Asp/Asp=0.00 ( $X^2=0.1$ ;  $P=0.7$  (между ожид. и набл.). У больных II ФК частота распределения аллелей по РХВ в группе больных: Glu=0.84; Asp=0.16. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.025. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.02 ( $X^2=0.01$ ;  $P=0.9$  (между ожид. и набл.). Частота распределения аллелей по РХВ в группе больных с III ФК ХСН: Glu=0.81; Asp=0.19. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.66; Glu/Asp=0.30; Asp/Asp=0.035. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Glu/Glu=0.65; Glu/Asp=0.33; Asp/Asp=0.02. ( $X^2=0.5$ ;  $P=0.5$ (между ожид. и набл.).

Анализ генетических детерминант гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН выявил ассоциацию между T/C генотипом T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы и тяжестью ХСН. Изучение функционально-гуморальных показателей дисфункции эндотелия у обследованных больных, выявил, что у наиболее выраженные нарушения ЭЗВД с парадоксальной вазоконстрикцией ассоциировались у больных ХСН с генотипом Glu/Arg гена эндотелиальной NO-синтазы.

Анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных ХСН в зависимости от полиморфизма гена NO-синтазы показал, что у больных Glu/Asp генотипом наблюдались высокие показатели ААТ, а увеличение скорости агрегации и уровня ФВВ ассоциировалось с генотипом гетерозигот Т/С гена эндотелиальной NO-синтазы.

Таким образом, изучение распределения аллелей и генотипов T786C и Glu298Asp генов эндотелиальной NO-синтазы показало, что как у больных ХСН, так и здоровых лиц узбекской национальности преобладали T/T и Glu/Glu генотипы, оценка полиморфизма T786C и Glu298Asp генов эндотелиальной NO-синтазы выявила эффективные генетические маркеры для прогнозирования развития и прогрессирования ХСН, а также эндотелиальной дисфункции.

В шестой главе диссертации **«Оценка эффективности длительного лечения с включением в комплексную терапию омакора у больных ХСН»** представлены данные исследования по оценке эффективности длительной терапии омакором у больных ХСН.

Для оценки в динамике изучаемых параметров 164 больных ХСН с I-III ФК были разделены на 2 группы: 1 группа 86 больных, которые принимали комплексную стандартную терапию с включением иАПФ, бета-блокаторов, антиагрегантов и статинов (аторвастатин в дозе 20 мг/сутки) и 78 больных в комплексе лечения принимали омакор в суточной дозе 1 гр. Группы по возрасту и по ФК ХСН были сопоставимыми. В 1 группе больные с I, II и III ФК ХСН составили 16, 34 и 36, соответственно, во 2 группе – 15, 31 и 32 больных, соответственно.

В динамике шестимесячного наблюдения на фоне комплексной терапии с включением омакора наблюдалось улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики и геометрических параметров ЛЖ, что способствовало улучшению процессов ремоделирования: у больных I ФК ХСН к концу периода наблюдения концентрический тип ремоделирования выявлен у 9 (56,3%), концентрическая гипертрофия у 3 (18,8%) больных и у 4 (25%) нормальная конфигурация сердца. Среди больных II ФК ХСН отмечалось уменьшение количества больных с эксцентрическим типом ремоделирования – 24 (50%) больных, за счет появления группы больных с концентрическим типом ремоделирования - 8 (16,7%) и больных с нормальной конфигурацией сердца - 3 (6,2%). Больные с концентрической гипертрофией составили - 13 (27,1%). Из 49 больных с III ФК ХСН у 35 (71,4%) сохранялся эксцентрический тип ремоделирования, у 12 (24,5%) - концентрическая гипертрофия и у 2 (4,1%) - концентрический тип ремоделирования.

Во второй группе больных на фоне стандартной терапии с включением омакора, при изучении структуры типов ремоделирования ЛЖ наблюдалась такая же динамика как и в первой группе больных. У больных I ФК ХСН к концу периода наблюдения концентрический тип ремоделирования определен у 8 (53,4%), концентрическая гипертрофия у 23 (20%) больных и у 5 (26,6%) нормальная конфигурация сердца. Из 44 больных со II ФК ХСН

эксцентрический тип ремоделирования выявлен у 23 (52,3%) больных, концентрическая гипертрофия - у 11 (25%), концентрический тип ремоделирования у - 8 (18,82%) и больных с нормальной конфигурацией сердца - 2 (4,5%). У больных с III ФК ХСН у 32(68,1%) сохранялся эксцентрический тип ремоделирования, у 13 (27,7%) концентрическая гипертрофия и у 2 (4,3%) концентрический тип ремоделирования.

Таким образом, у больных ХСН при длительной шестимесячной терапии как у больных 1 группы, так и 2 группы отмечалось улучшение показателей ремоделирования: уменьшились объемные показатели ЛЖ – КДО, КСО, улучшилась сократительная функция миокарда, улучшилась диастолическая функция ЛЖ, уменьшилось количество больных с эксцентрическим типом ремоделирования и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

У больных ХСН улучшение показателей ремоделирования сердца сопровождалось и улучшением показателей сосудистого ремоделирования. Включение омакора в комплексное лечение больных с ХСН достоверно улучшало эндотелиальную функцию по сравнению с 1 группой больных, характеризующееся улучшением ЭЗВД плечевой артерии. Наиболее выраженные изменения показателей отмечались у больных со II и III ФК ХСН: при II ФК увеличение ЭЗВД составляло 12,2 % ( $P<0,001$ ), систолическая и диастолическая скорости кровотока увеличились на 3,6 % и 10,8 %, средняя скорость - на 13,4% ( $P<0,05$ ) от исходных показателей. Показатели пульсативного и резистивного индексов снизились на 11,2 и 15,3% ( $P<0,05$ ). У больных III ФК ХСН увеличение показателя ЭЗВД составляло 27,2% ( $P<0,02$ ), скоростные показатели - систолическая, диастолическая и средняя скорости кровотока повысились на 3,6; 21,2 и 6,8% ( $P<0,005$ ), а резистивный и пульсативный индексы снизились на 8,3 и 9,4% ( $P<0,05$ ) по сравнению с исходными, соответственно. Положительные эффекты омакора на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ХСН обусловлены снижением сосудистой резистентности и ослаблением вазоконстрикторных реакций на ангиотензин II, противовоспалительным и антиагрегантным эффектом препарата(таб.2).

Таблица 2

**Динамика показателей доплерографии ПА у больных ХСН ФК III на фоне лечения Омакором,  $M\pm SD$**

| Показатель      | Первая группа |              | Вторая группа |              |
|-----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                 | исходно       | через 6 мес. | исходно       | через 6 мес. |
| $D_0$ , см      | 0,33±0,010    | 0,35±0,012** | 0,34±0,026    | 0,37±0,028*  |
| $D_1$ , см      | 0,34±0,017    | 0,37±0,015** | 0,35±0,024    | 0,4±0,033**  |
| $V_s$ , см/с    | 66,3±3,05     | 68,10±2,55   | 67,2±1,68     | 69,20±2,82   |
| $V_d$ , см/с    | 11,2±1,22     | 12,9±1,19**  | 11,0±0,94     | 14,3±1,33•   |
| $V_{cp}$ , см/с | 38,75±1,86    | 40,50±1,79*  | 39,1±1,07     | 41,75±1,37•  |

|             |            |             |            |             |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
| Ri, отн.ед  | 0,83±0,017 | 0,81±0,12** | 0,84±0,014 | 0,79±0,23•  |
| Pi, отн.ед  | 1,42±0,05  | 1,36±0,03** | 1,44±0,040 | 1,31±0,63•  |
| ЭЗВД, %     | 5,0±3,9    | 6,7±2,0     | 4,8±4,5    | 7,7±2,9•    |
| K, усл. ед. | 0,05±0,043 | 0,08±0,040  | 0,05±0,048 | 0,10±0,044* |

Примечание: достоверное отличие от исходного: \* - P <0,05; \*\* - P <0,01; • - P <0,001;

Изучение показателей функциональной активности тромбоцитов после шестимесячного наблюдения у больных 1 группы с I ФК ХСН, выявило достоверное снижение показателей  $V_{agr}$  и  $A_{max}$  на 32,3 и 32,1% (P<0,001), соответственно. ААТ повысилось в 1,5 раза от исходного уровня (P<0,001). После шестимесячной терапии омакором наблюдалось достоверное улучшение показателей агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с показателями 1 группы: снижение  $V_{agr}$  - на 51,1 (P<0,001) и  $A_{max}$  - на 49,4% (P<0,001); а ААТ увеличилась в 2,2 раза (P<0,001). При II ФК ХСН после шестимесячной терапии омакором наблюдалось увеличение ААТ – в 2,4 раза, снижение  $V_{agr}$  и  $A_{max}$  от исходного на 55,1 и 56% (P<0,001). У больных III ФК ХСН после курса омакора отмечалось увеличение ААТ в 2,3 раза, а  $V_{agr}$  и  $A_{max}$  – снизились на 46,3 и 52,3% (P<0,001).

У больных I ФК ХСН включение в лечение омакора способствовало снижению уровня ФФВ от исходного 8,2%(P<0,01) против 3,9% группы сравнения. При II ФК ХСН это снижение составило 9,3 и 20,1% от исходного уровня (P<0,01), а при III ФК ХСН – в первой группе имелась тенденция к снижению и у больных второй группы снижения составило 22,1% (P<0,001) от исходного уровня. Снижение уровня фактора Виллебранда, в большей степени у пациентов 2 группы, отражает положительную эффективность терапии с включением омакора на улучшение функции эндотелия.

Таким образом, при длительной комплексной терапии с включением омакора у больных ХСН наблюдалось улучшение функционального состояния эндотелия: увеличение ЭЗВД, скоростных показателей кровотока, снижение агрегационной активности тромбоцитов и уровня гуморального маркера дисфункции эндотелия - ФФВ. У больных ХСН с III ФК с выраженными признаками эндотелиальной дисфункции омакор продемонстрировал более высокую эффективность.

У 148 больных ХСН с I-III ФК изучено влияние шестимесячной терапии омакором на показатели оксидативного стресса. Результаты исследования показали, что на фоне длительного приема омакора у больных с I ФК ХСН отмечалось снижение уровня МДА на 28% (P<0,05), что сопровождалось увеличением уровня антиоксидантных ферментов СОД на 30,4% и каталазы на 29,1% (P<0,05) по сравнению с исходными показателями, соответственно, что обусловлено дополнительными антиоксидантными свойствами препарата. Повышение уровня антиоксидантных ресурсов способствовало уменьшению уровня  $ONOO^-$  на 37,7% (P<0,001), что способствовало увеличению активности eNOS и уровня метаболитов NO на 16,8% (P<0,05). Анализ результатов исследования у больных со II ФК ХСН

выявил, что уровень МДА снизился 31,2% ( $P < 0,05$ ). При этом нарастание уровня СОД составило 33,8% и каталазы на 31,2% ( $P < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями, что сопровождалось и повышением активности eNOS и уровня метаболитов NO на 20,3% ( $P < 0,05$ ). Уменьшение уровня ONOO<sup>-</sup> составило 40,5% ( $P < 0,001$ ). У больных с III ФК ХСН через шесть месяцев наблюдения снижение уровня МДА составило 52,7% ( $P < 0,001$ ). Прирост показателей СОД и каталазы составили 63 и 69%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем ( $P < 0,001$ ). Показатели метаболитов NO увеличились на 42,3% ( $P < 0,05$ ), что, возможно, обусловлено высокодостоверным снижением уровня ONOO<sup>-</sup> на 54% по сравнению с исходными значениями ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, у больных ХСН длительный прием омакора положительно воздействовал на процессы оксидативного стресса: способствовал уменьшению активации процессов оксидативного стресса, характеризующиеся снижением уровня МДА, АГП и ONOO<sup>-</sup>, повышением активности антиоксидантных ферментов.

Определение показателей липидного спектра исходно и в динамике лечения проводилось у 164 больных с ХСН. У всех этих пациентов определяли уровень общего билирубина, АЛТ, АСТ исходно через 3 и 6 месяцев наблюдения. При анализе исходных показателей липидного спектра достоверных различий по его параметрам в зависимости от ФК ХСН не выявлено. В I группе больных, принимавших аторвастатин, через 6 месяцев лечения отмечалось достоверное уменьшение ХС на 18,9% ( $P < 0,05$ ). Во второй группе больных через 6 месяцев лечения омакором в комплексе терапии наблюдалось снижение уровня общего ХС на 22,3% ( $P < 0,01$ ). У больных I и II группы снижение уровня ХС ЛПНП составило соответственно 21,3 ( $P < 0,05$ ) и 26,4% ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Отмечалось увеличение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у больных I и II группы, соответственно на 13,2% и 17,7% ( $P < 0,05$ ). В группе принимавших аторвастатин у 4 больных и в группе принимавших омакор у 2 больных наблюдались побочные эффекты в виде диспепсии, которые прошли после отмены препарата. В динамике наблюдения в обеих группах через 3 и 6 месяцев исследовали билирубин, АЛТ и АСТ в крови. Результаты показали, что в обеих группах повышения уровня этих параметров не наблюдалось.

Таким образом, у больных ХСН оценка эффективности шестимесячной фармакотерапии показал, что в обеих группах показатели липидного обмена имели положительную динамику: уменьшение уровня ХС и ХС ЛПНП, увеличением ХС ЛПВП.

В седьмой главе диссертации «**Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ХСН**» освещены полученные научные результаты по оценке клинического течения, прогноза и качества жизни больных.

Результаты анализа показателей клинического течения заболевания у больных I группы с I ФК ХСН при длительном наблюдении показатели ТШХ составили 524,9 метров. У больных с II-III ФК ХСН через 6 мес. наблюдения показатели ТШХ достоверно увеличились на 29,4% и 31,3% ( $P < 0,001$ ),

соответственно, по сравнению с исходными показателями. Повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось и улучшением клинического состояния в данной группе больных по ШОКС: показатель снизился на 34,9% ( $P < 0,001$ ); 39,4 и 35,1% ( $P < 0,05$ ), соответственно I-III ФК ХСН. У больных I ФК ХСН второй группы через 6 месяцев терапии повышение толерантности к физической нагрузке, по данным ТШХ составляло 31,8% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с исходными показателями соответственно. У больных с II и III ФК также выявлялось достоверное улучшение показателей ТШХ на 34,5 и 32,9% ( $P < 0,001$ ), соответственно. Показатели ШОКС достоверно улучшались во всех ФК ХСН – на 33,9%, 40,7% и 33,3% ( $P < 0,001$ ), соответственно, по сравнению с исходными показателями.

Оценка параметров КЖ по Миннесотскому опроснику у обследованных нами больных показала, что на фоне комплексной терапии ХСН в группе больных, принимавших статины, через 6 месяцев отмечалось достоверное уменьшение суммарного индекса КЖ у больных с ХСН I ФК на 24% и с II ФК ХСН на 32,5% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с исходными показателями, соответственно. Снижение данного показателя у больных с III ФК ХСН составляло 34,2% ( $P < 0,001$ ) соответственно по сравнению с исходными показателями. Во 2 группе больных через 6 месяцев наблюдения снижение суммарного индекса КЖ составляло с I ФК 35,4% и с II ФК 30,3% ( $P < 0,001$ ), соответственно, по сравнению с исходными показателями. У больных с III ФК ХСН данный показатель снизился на 36,1% ( $P < 0,001$ ).

Длительное комплексное лечение больных ХСН наряду с достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением клинического состояния больных, параметров КЖ приводило к изменениям структуры ФК ХСН. Структура ФК характеризовалась уменьшением числа больных с III ФК, а также появлением группы больных, у которых по результатам ТШХ и ШОКС отсутствовали признаки сердечной недостаточности.

Анализ показал, что через 6 месяцев наблюдения отмечено развитие повторных ИМ (ПИМ) в 18 (8,3%) случаях, в том числе 8 (3,7%) фатальных и 10 (4,7%) нефатальных, а также 3 (1,7%) случая внезапной смерти. Общая летальность в группе составила 5,5%. Анализ зависимости развития ПИМ от различных факторов показал, что повторный ИМ достоверно чаще развивается при эксцентрическом типе ремоделирования и  $ФВ < 40\%$  ( $P < 0,001$ ), причем статистическая значимость этого распределения сохраняется как в случае фатального ( $r = -0,5431$ ,  $P < 0,01$ ), так и нефатального ИМ ( $r = -0,4236$ ,  $P < 0,05$ ). Оценка прогноза в обеих группах выявила: в 1 группе повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 6 больных, повторный фатальный ИМ у 5 больных, ВС у 2 больных и у больных 2 группы повторный нефатальный ИМ зарегистрирован у 4 больных, повторный фатальный ИМ у 3 больных, ВС у 1 больного. Оценка показателей конечных точек в зависимости от полиморфизма T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН, выявила более

неблагоприятный прогноз у больных с носительством аллелей C (OR=2.50, 95% ДИ: 1.13-5.50, P=0.023) и Asp (OR=2.04, 95% ДИ: 1.16-3.57, P=0.013) гена эндотелиальной NO-синтазы.

Таким образом, длительное комплексное лечение больных ХСН в обеих группах способствовало достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению клинического состояния больных, параметров КЖ и структуры ФК ХСН - уменьшению числа больных с III ФК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ХСН постинфарктное ремоделирование приводит не только к структурной перестройке ЛЖ, характеризующейся снижением сократительной способности миокарда, изменением структурно-геометрических параметров сердца, развитием диастолической дисфункции ЛЖ, но и ремоделированию сосудов, характеризующемуся дисфункцией эндотелия.

2. Дисфункция эндотелия у больных ХСН ассоциируется с прогрессированием заболевания и характеризуется снижением ЭЗВД, выраженной парадоксальной вазоконстрикцией, усилением агрегационной активности тромбоцитов и секреции фактора фон Виллебранда, которые более выражены у больных со сниженной сократительной функцией сердца и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

3. Эндотелиальная дисфункция у больных ХСН характеризуется снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует уменьшение активности эндотелиальной NO-синтазы, метаболитов NO (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>), антиоксидантных ферментов и увеличение уровня индуцибельной NO-синтазы, показателей оксидативного стресса - МДА, АГП, которые имеют высокую корреляционную связь с ФК ХСН и эндотелиальной дисфункцией.

4. У лиц узбекской национальности частота носительства аллелей T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы составила: T- аллелей 85,3%, C- аллелей 14,7% и Glu-аллелей 95,3%, Asp-аллелей - 4,7%. Частота распределения генотипов T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы составила - T/T генотип - 70,7%, T/C генотип - 29,3% и Glu/ Glu генотип - 92%, Glu/Asp генотип - 6,7%.

5. У больных ХСН узбекской национальности частота встречаемости аллелей T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы составила: T аллелей - 77,2%, C аллелей - 22,8% и Glu аллелей - 84,2%, Asp аллелей - 15,8%. Частота распределения генотипов T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы составила - T/T генотип - 55,6%, T/C генотип - 43,2%, C/C генотип - 1,2% и Glu/ Glu генотип - 70,2%, Glu/Asp генотип - 28,1% и Asp/ Asp генотип 1,7%.

6. На основании генетических моделей у больных ХСН узбекской национальности определен вклад в риск прогрессирования заболевания

усилением процессов оксидативного стресса T/C генотипа гена эндотелиальной NO-синтазы и выявлена ассоциация дисфункции эндотелия с Glu/Asp и T/C генотипами гена эндотелиальной NO-синтазы. Оценка показателей конечных точек в зависимости от полиморфизма T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН, выявила более неблагоприятный прогноз у больных с носительством аллелей C и Asp гена эндотелиальной NO-синтазы.

7. Длительное лечение больных ХСН с применением стандартной терапии и омакора способствует улучшению клинического течения заболевания: показателей ТШХ, ШОКС, КЖ больных; показателей ремоделирования сердца – увеличение сократительной способности миокарда, улучшение диастолической функции сердца, уменьшение количества больных с эксцентрическим типом ремоделирования и рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

8. Длительное применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот – омакор на фоне комплексной терапии у больных ХСН за счет вазопротективной эффективности способствует улучшению как функциональных, так и гуморальных показателей функции эндотелия: улучшению ЭЗВД, снижению агрегационной активности тромбоцитов, уровня фактора фон Виллебранда. Эффективность омакора была более выражена у больных с ПФК ХСН.

9. У больных ХСН вазопротективная эффективность омакора ассоциируется с улучшением показателей оксидативного стресса: снижение МДА, АГП и увеличением показателей антиоксидантной системы, а также увеличением активности эндотелиальной NO- синтазы и улучшением параметров липидного спектра крови.

**THE RESEARCH COUNCIL 16.07.2013.Tib 19.01 ON AWARDING  
DOCTORS OF SCIENCE DEGREES AT THE TASHKENT  
INSTITUTE OF DOCTORS' IMPROVEMENT**  

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ABDULLAYEVA CHAROS ABDUDJALILOVNA**

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE:  
CLINICAL - GENETIC AND PHARMACOTHERAPEUTIC ASPECTS**

**14.00.06 –Cardiology**

(medical sciences)

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**TASHKENT – 2016**

**The theme of doctoral dissertation is registered by №30.09.2014/Б2014.3-4.Tib29 at Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.**

Doctoral dissertation has completed in Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian, english) was placed on the web page ([www.tipme.uz](http://www.tipme.uz)) and Informational educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**The scientific  
counselor:**

**Kamilova Umida Kabirovna**  
doctor of medical sciences, professor

**The official  
opponents**

**Konstantinos Tsioufis**  
doctor of medical sciences, professor

**Yarmuhamedova Gulnora Habibovna**  
doctor of medical sciences, docent

**Abdullaev Timur Atanazarovich**  
doctor of medical sciences, professor

**The leading  
organization:**

Westchester Medical Center (New York, USA)

Protection will take place « » **201**. athours at a meeting of the Scientific Council at the Tashkent Institute of doctors' improvement. (Address: 100107, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: [info@tipme.uz](mailto:info@tipme.uz)).

It is possible to get acquainted with doctoral dissertation at the Information Resource Center of Tashkent Institute of doctors' improvement (registered under the number \_\_\_\_).

Address: 100109, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Parkent street, 51. Tel.(+99871) 268-17-44).

Abstract of the dissertation was sent out on «\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 year.

(Distribution protocol numbered on «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 year).

**D.M. Sabirov**

Chairman of the Scientific Council for the award of  
doctoral degree, Ph.D., professor

**N.N. Ubaydullaeva**

Acting as Scientific secretary of Scientific council  
on award of scientific degree of doctor of sciences,  
C.M.S., senior lecturer

**R.D. Kurbanov**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council  
for awarding of the degree of Doctor of Science, Ph.D., professor

## INTRODUCTION (abstract doctoral dissertation)

**The urgency and relevance of the theme of dissertation.** The chronic heart failure (CHF) remains to be one of the most important problems of a modern cardiology owing to a wide circulation and the adverse forecast, despite the significant progress in optimization of its treatment. The urgency of the studied problem is caused by CHF wide incidence universally and among cardiovascular diseases (CVD).<sup>1</sup> The disease sharply worsens the life quality of patients, increases the risk of lethality by 4 times, and death rate of patients within a year makes 15-50%.<sup>2</sup>

Currently, endothelium dysfunction (ED) plays the significant role in CHF pathogenesis along with disturbances of neurohumoral regulation - activation of the sympathetic-adrenal system (SAS) and the renin-angiotensin-aldosterone systems (RAAS). The leading pathogenetic role in the development and advances of CHF belongs to oppression of endothelium synthesis - the produced nitrogen oxide (NO). Oppression of NO synthesis is considered as one of the main pathogenetic mechanisms. ED can be primary, genetically determined and at the same time the important part is assigned to genes which are responsible for synthesis of nitrogen oxide (NO) of endothelial NO synthase (eNOS) which is enzyme responsible in regulation of the tonus of blood vessels, work of smooth muscle musculation of vascular wall and processes of thrombogenesis by endothelium.<sup>3</sup> Considering the above-mentioned, the definition of the clinical-hemodynamic, genetic and humoral factors influencing ED in patients with CHF and optimization of pharmacotherapeutic correction of these disturbances is necessary.

Globally, the definition of clinical and hemodynamic, humoral and genetic predictors of the development and progression of endothelial dysfunction in the development of heart failure in patients with myocardial infarction and the improvement of the evaluation of the effectiveness of vasoprotective medicines is to be an important goal. In this aspect the special significance has the definition of the prognostic value of functional humoral and genetic markers for early diagnosis of endothelial dysfunction in patients with heart failure as well as functional and humoral markers of DE and their relationship to disease progression in patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) as well as the relationship between the severity of clinical course with indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress and lipid metabolism depending on T786C polymorphisms and gene

---

1-Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности // Кардиология. -2014.-№12.-С. 37-43; Ambrosy A.P. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014. -Vol.63. -P.1123– 1133 .

2- Engelfriet P. M., Hoogenveen R. T., Boshuizen H. C., Baal van P. H. To die with of from heart failure: a difference that counts: is heart failure underrepresented in national mortality statistics? // Eur J Heart Fail. - 2011. – Vol. 13.-P.377-383.

3 - Martinelli N.C., Santos K. G., Biolo A. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis // Nitric Oxide. -2012. –Vol. 26, №3. -P. 141–147; Machado-Silva W., Alfinito-Kreis R., Sérgio L.F. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotypes modulate peripheral vasodilatory properties after myocardial infarction //Gene. -2015. -Vol.568, № 2. -P. 165–169.

Glu298Asp endothelial NO-synthase. Should be emphasized that in patients with CHF the studies aimed to evaluate the indicators of oxidative stress, lipid metabolism, the impact of long-term therapy of omega-3 polyunsaturated fatty acids on indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid spectrum are serially continued. Taking into account the regional factors in the patients with CHF of Uzbek nationality the definition of the role of polymorphism T786C and Glu298Asp genes of endothelial NO-synthase in improving of the quality diagnosis and treatment of this disease is of particular importance.

The dissertation study may contribute to solve the problems specified in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan «On measures for further deepen of the reform of Healthcare Systems » №PD-1652 from November 28, 2011.

**Relevant research priority areas of science and developing technology of the republic.** This work was completed in accordance with the priority areas of Science and Technology of the Republic of Uzbekistan VI «Medicine and Pharmacology» in the framework of the GTIN-9 «Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases».

**A review of international research on the topic of dissertation.** Scientific researches on studying the prevalence, diagnostics and treatment, assessment of the forecast of the incidence of CHF among cardiovascular diseases, are carried out in the leading scientific centers and higher educational institutions of the world, including: Kings College, Manchester Centre for Genomic Medicine (England), Center for Cardiovascular Research Charité (Germany), Centro Cardiologico MONZINO (Italy), Helmsley Center for Genomic Medicine, California medical Center (the USA), RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Institute of Medical Science Tokyo University (Japan), Russian cardiologic scientific-industrial complex, State scientific and practical center of preventive medicine (Russia).

There received a series of scientific, practical results on prevalence, diagnostics and treatment of CHF, including: the role of endothelial dysfunction in the mechanism of CHF development has been proved (Center for Cardiovascular Research Charité, California Medical Center, the State scientific and practical center of preventive medicine); the definition of CHF development on the basis of genetic data (Helmsley Center for Genomic Medicine, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Manchester Centre for Genomic Medicine) has been proved; tactics of using the standards of diagnostics and treatment of the disease (Kings College, Centro Cardiologico MONZINO, the Russian cardiologic scientific-industrial complex) has been worked out.

There conducted research works in the world on diagnostics and treatment of CHF on a series of the priority directions, including: identification of genes and other factors participating in pathogenetic mechanisms and clinical course of CHF; definition of endothelial dysfunction in patients on the basis of biochemical and genetic investigations; increase of pharmacoterapeutic efficiency in the treatment

of the disease; creation of pre-risk development of CHF in the patients who had MI on the basis of personalized medicine.

**The degree of study of the problem.** The analysis of literary data shows that numerous scientific pilot and clinical trials devoted to studying the pathogenesis of CHF development, prognosis of the clinical course, efficiency of new medicinal preparations have been carried out and introduced. In these works much attention has been paid to CVD pathogenesis where endothelium dysfunction ranks a special place participating in the development of cardia-vascular remodeling through elevation of the activity of the fabric and circulating RAAS and SAS, suppression of endothelial NO-synthase (eNOS) expression. In particular, foreign scientists of C.N. Marti, M. Gheorghiade, C.D.Searles, N.Azzam, B.Zafir, F.Fares, T.Hasin, Y.Matsuzawa, R. Guddeti, F. T. Ageev, G.P.Arutyunov, Yu.N.Belenkov<sup>4</sup> made a big contribution by research works devoted to the role of endothelium dysfunction, oxidative stress, gene expression in CHF pathogenesis, increase of the efficiency of new medicinal preparations in prophylaxis and treatment.

Despite success achieved in recent years there are actual problems on studying of diagnostics and treatment of CHF. According to L.R.Lopes, P.M.Elliott more in-depth studies on polymorphism of genes which are responsible in the development of this disease have to be carried out.<sup>5</sup>

In Uzbekistan a series of molecular and genetic researches with identification of more than 10 candidate genes of AH, IHD, insuline resistance and genes of P450 cytochrome system were carried out earlier. By our scientists R.D. Kurbanov, G.A. Khamidullayeva<sup>6</sup> there were defined ethnic features of genetic determinants of the essential hypertonia (EH), there studied pharmacogenetic effects of more than 10 anti-hypertensive drugs as well as there determined polymorphism of angiotensin-converting enzyme at dilated cardiomyopathy, in patients of Uzbek nationality. However, polymorphic genes and their prognostic importance in patients with CHF that is being developed after MI are not studied. In connection with above-mentioned data the actual problem in current cardiology is to be a definition of molecular and genetic mechanisms of development of CHF, prognosis of the disease course and the assessment of risk of advance, increase of treatment efficiency.

**Communication of the theme of dissertation with the scientific-research works of higher educational institution, which is the dissertation conducted in:** The dissertation research has been completed according to the research work of the Tashkent Medical Academy №011100158 «Search of new ways to diagnose and

---

4-Marti C. N., Gheorghiade M. et al. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure // Journal of the American College of Cardiology. -2012. -Vol.60.-P.1455–1466; Searles C.D. The nitric oxide pathway and oxidative stress in heart failure // Congest Heart Fail. - 2012.-Vol.8.- P.142-155; Azzam N., Zafir B., Fares F. et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients // Nitric Oxide. -2015. -Vol.47. -P. 91–96; Hasin T., Matsuzawa Y., Guddeti R. Attenuation in peripheral endothelial function after continuous flow left ventricular assist device therapy is associated with cardiovascular adverse events // Circulation. - 2015. -Vol. 79, № 4. -P.770-777;

Агеев Ф. Е., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа – 2010. 336 с.

5- Lopes L.R., Elliott P.M. Genetics of heart failure//Biochim Biophys Acta. -2013.-Vol.1832, №12.-P. 451-461

6- Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурно-функциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией //Евразийский кардиологический журнал. -2014. -№ 2.-С.63-70; Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности // Кардиология. -2007.-№ 4.-С.54-58.

improve the efficiency of the treatment of diseases of internal organs. Rational ways of prevention»

**The aim of research work** is to define clinical-hemodynamic, genetic and humoral predictors of development and increase of endothelial dysfunction in development of CHF in the patients who transferred MI and to estimate the efficiency of vazoprotective medicines.

**The tasks of research work:**

to define functional and humoral markers of endothelial dysfunction and their correlation with CHF increase in patients with postinfarction cardiosclerosis (PICS) complicated with CHF;

to estimate the indicators of oxidative stress and lipide metabolism in patients with PICS, complicated with CHF;

to define a role of polymorphisms of T786C and Glu298Asp of a gene of endothelial NO - synthase in patients with CHF of Uzbek nationality;

to define the correlation between the severity of clinical course and the indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress and lipide metabolism in patients with CHF depending on polymorphisms of T786C and Glu298Asp of a gene of endothelial NO - synthase;

to estimate the influence of long-term therapy with omega-3 PUFA on the indicators of oxidative stress, lipide spectrum and endothelial dysfunction in patients with postinfarction cardiosclerosis complicated by CHF;

to define the prognostic value of functional, humoral and genetic markers for early diagnostics of endothelial dysfunction and control of the treatment efficiency in patients with CHF.

**The object of the research work** is 219 patients with CHF who had suffered from MI. Patients were randomized into groups on CHF FC.

**The subject of the research work** is fingertip blood, blue blood and blood serum for carrying out biochemical investigations, sample of genomic DNA of the patients and healthy donors.

**Methods of research work.** There have been used clinical, biochemical, echocardiographic, Doppler, molecular and genetic, immunoenzymatic, statistical methods of investigations in research work.

**Scientific novelty of the research work** is as follows:

the correlation between the indicators of endothelium function of (assay with reactive hyperemia, aggregation activity of thrombocytes, von Willebrand level of factor), processes of oxidative stress and the disease progressing in patients with CHF has been substantiated;

for the first time, molecular and genetic determinants of the development of endothelial dysfunction in patients with CHF of Uzbek nationality have been determined and there proved the existence of association and correlation between polymorphism of a gene endothelial NO-synthase with heart remodeling and disturbance of endothelium functional state;

it has been proved that the long-term of omega-3 PUFA in patients with CHF as a result of vazoprotective effect has positive effect on the processes of cardiovascular remodeling, improves clinical course of the disease, the prognosis and life quality of the patients;

it has been substantiated that the use of omega-3 PUFA in patients with CHF against complex therapy promotes depression of the indicators of oxidative stress, increase the activity of antioxidatic enzymes and improvement of indicators of lipide metabolism

**Practical results of the work** are as follows:

on the basis of clinical-functional and molecular-genetic researches the new data promoting early diagnostics and optimization of CHF treatment in the patients who had MI have been obtained;

by introduction of early definition of functional and humoral markers of endothelial has been reached optimization of early diagnostics of endothelial dysfunction in the patients with CHF;

determination of polymorphism of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO - synthase gives the chance to prognose the risk of development and advance of endothelial dysfunction and to allocate the high risk group of patients;

identification of genetic determinants of the development of ED in patients with CHF will promote early diagnostics of vascular remodeling, optimization of pharmacotherapy and development of approaches to treatment with CHF;

it has been established that the long-term use of omega-3 PUFA in patients with CHF has vazoprotective effect, improving the indicators of endothelial dysfunction, the oxidative stress and lipide metabolism, and also improves the clinical current, the prognosis and life quality of the patients.

**The reliability of results.** Reliability of research results is explained that work has been carried out on sufficient grounds based on objective clinical, functional and laboratory methods of investigations using modern molecular and genetic, echocardiographic, doppler, biochemical, immunoenzymatic, statistical methods of research.

**Theoretical and practical significance of the study.** The scientific importance of research results has been determined using the results received on the basis of the analysis of polymorphism of a gene of endothelial NO-synthase in patients with CHF for substantiation of molecular and genetic mechanisms of disease development in patients of Uzbek nationality, features of disease course, the indicators of endothelial dysfunction, oxidative stress from polymorphism of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO-synthase and the obtained data fill up theoretical and practical knowledge of the role of a gene endothelial NO-

synthase in perfection of diagnostics, prognosis of the disease and optimization of treatment.

The practical importance of work consists in using of functional, humoral and genetic markers for early diagnostics of CHF and treatment optimization applying omega-3 PUFA in complex therapy that promotes improvement of clinical course of the disease, the indicators of endothelium functional state, oxidative stress, the prognosis and life quality of the patients, decrease of complications.

**Implementation of the research results.** On the basis of the developed genetic features of endothelial dysfunction in patients with CHF the patent for the invention of the Republic of Uzbekistan «A way of prognosis of the development of chronic heart failure in the postinfarction period» has been taken out (No. IAP20140168, 15.03.2016). This way gives the chance to prevent the development of CHF and complications in the patients who suffered from MI. Obtained study results on the increase of efficiency of CHF treatment have been introduced in the RSC EMC of Fergana branch, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, the Tashkent Regional Multifield Medical Center, municipal hospitals No. 1 and No. 7 of Tashkent (The conclusion No. 8H-d/17 of May 3, 2015 and No. 84-3/40 of February 3, 2016 of the Ministry of Health). Study results forward the early diagnostics of endothelial dysfunction and optimization of pharmacotherapy in patients with CHF, improves the clinical course and the prognosis of the disease, life quality of the patients, reduces the amount of complications by 21%.

**Approbation of the results.** Study results have been reported on the Congress of cardiologists of the Caucasus with the international participation (2011), on the Russian National Congress of cardiologists (Moscow, 2012, St. Petersburg, 2013, the poster report), at the II Moscow International Forum of cardiologists (Moscow, 2013), on the European Congress on Heart failure (Lisbon, Portugal, 2013, the poster report), at the III Moscow International Forum of cardiologists and therapists (Moscow, 2014 poster report), on the III Euroasian Congress of cardiologists (Moscow, 2014, the poster report), on 7 Asia-Pacific Congress on the Heart failure (Bali, Indonesia, 2014, the poster report), on the European Congress on the Heart failure (Greece, 2014, the poster report), at the International Forum «Russian Days of Heart» (St. Petersburg, 2014), on the I Euroasian Congress on Therapy (Almaty, 2014), on the European congress on internal medicine (Geneva, Switzerland, 2014), on Anniversary All-Russian scientific and practical conference «Achievements of Modern Cardiology» (Moscow, 2014), at the 2nd international educational forum «Russian Days of Heart» (St. Petersburg, 2014), on the XXI annual scientific and practical conference «Topical Issues of Cardiology» (Tyumen, 2014), on Republican scientific and practical conference «Modern Medical and Diagnostic Technologies and Standards at Diseases of Internals» (Tashkent, Uzbekistan, 2014), on the 4th World Congress Society of the Heart Failure (Al Ain, the Emirates United Arab, 2014, the poster report), at the IV International Forum of cardiologists and therapists (Moscow, 2015), on the 2nd European Congress on the Heart failure and the World Congress on the Acute Heart Failure (Seviliya, Spain, 2015, the poster report), on the Russian National Congress of cardiologists (Moscow, 2015, the poster report), at the Republican scientific and practical conference

«New Technologies in Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of Patients with Therapeutic Diseases» (Tashkent, Uzbekistan, 2015, oral report).

**Publication of the research results.** According to thesis topic a total of 50 scientific papers, of them 7 scientific articles and 7 in international journals were published by recommended scientific editions for publication of basic scientific results of doctoral dissertations by Supreme attestation commission of the Republic of Uzbekistan.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation work has been written on 200 computer pages and consists of an introduction, literature review, materials and methods of research, the results of their own research, conclusion, practical recommendations. Illustrations: 19 tables and 20 figures. References include 236 sources.

## THE MAIN CONTENT OF THE RESEARCH PAPER

**In the introduction** of the dissertation, is set out the relevance of the theme, articulated goals and objectives of the study, approbation of the results, implementation of the research results, its scientific novelty and practical significance, presented data for structure of the thesis.

The first chapter of the dissertation titled «**The place of endothelial dysfunction in heart failure development and modern approaches to its treatment**» provides a literature review. It analyzes current data on the remodeling of the heart and blood vessels, the role of endothelial dysfunction and gene polymorphism of endothelial dysfunction in the pathogenesis of heart failure, modern approaches to the treatment of chronic heart failure.

In the second chapter of the thesis «**The methodology of diagnosis, prognosis, and monitoring of the efficacy of treatment in CHF**» adduced materials and methods of the study, including the general characteristics of the clinical material, research methods.

**Material and methods.** There were examined a total of 219 patients, men with PICS complicated by heart failure at the age of 40 to 60 years (mean age –  $53.42 \pm 6.2$ ). The survey included patients with myocardial infarction history from 6 months to 3 years. All patients were hospitalized in the cardiology department of the 1 clinic of TMA and were registered in the advisory clinic.

Patients were randomized into groups for CHF FC according to a six-minute walk test (6MWT) by the New York Heart Association classification. A group of patients with FC I included 31 patients, patients with FC II were in the number of 96 and patients with FC III were 92. To compare the data of the study there was examined a group of healthy individuals (control group) in amount of 35 people and 75 people (for a molecular genetic testing), matched by sex and age with the main group. The research did not include patients with acute ischemic stroke, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, complex arrhythmias, liver disease.

All patients underwent an electrocardiogram, the full range of clinical, functional and biochemical examinations. The clinical condition of the patients was assessed by 6MWT, the scale of assessment of the clinical state (SACS) modified by V.Y. Mareev (2000), and quality of life at the Minnesota questionnaire at baseline, after 6 months of follow-up. The processes of cardiac remodeling and

vessels were studied by echocardiography (EchoCG) and Doppler of brachial artery with a test of "reactive hyperemia" (RH). Indicators of platelet functional activity and von Willebrand factor in the blood plasma of 125 patients were studied at baseline and after 6 months of treatment (high-tech laboratory of RSSPMC T and MR). Indicators of oxidative stress with the activity determination of the antioxidant system in 156 patients were evaluated biochemically and lipid profile in 125 patients was evaluated by ELISA at baseline and after 6 months of treatment. (Central Research Laboratory, TMA). Molecular genetic research - the study of polymorphisms of C786T and Glu298Asp (894 G>T) gene of endothelial nitric synthase (eNOS, NOS3) was conducted in 114 patients with CHF of Uzbek nationality and 34 healthy donors using the polymerase chain reaction in the programmable thermal cycler CG-1-96 «Corbett Research» (Australia) and 2720 "Applied Biosystems" (USA), with a help of a sets of "Medlab"(Saint-Petersburg)" LLC and "Litex" (Moscow), according to the manuals (in the department of molecular medicine and cell technology of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of Uzbekistan). Research endpoints were studied after 6 months and 1 year: the frequency of hospitalization, incidence of recurrent non-fatal and fatal myocardial infarctions, mortality.

The structure of the basic therapy was as follows: ACE inhibitors have taken 92% of the patients, an ARB - 8%, BAB - 99.4%, diuretics - 36%, spironolactone - 68%, aspirin - 94%, nitrates - 28%, statins 98.2 % of patients.

Statistical analysis of the data obtained. Obtained in the study data were subjected to statistical analysis on a personal Pentium-IV computer using the software Microsoft Office Excel-2012 package, including the use of built-in statistical processing functions. We used the methods of variational parametric and non-parametric statistics with calculation of the arithmetic mean of the studied index (M), standard deviation ( $\sigma$ ), standard error of the mean (m), relative values (frequency,%), the statistical significance of the measurements by comparing mean values was determined by the Student criterion (t) with the calculation of error probability (P) in checking normal distribution (kurtosis criterion) and the equality of general variances (Fisher's exact test). The data analyzed in the dynamics with matching criteria. If the number of observations was more than two groups, the differences between the mean values were evaluated using ANOVA. Differences between groups were evaluated by linear contrasts, Scheffe. For statistically significant changes was taken the confidence level of  $P < 0.05$ . Statistical significance was calculated for qualitative variables using the  $\chi^2$  test (chi-square) and z-test (Glantz). To analyze the dependences features steam Pearson correlation coefficient (r) was calculated.

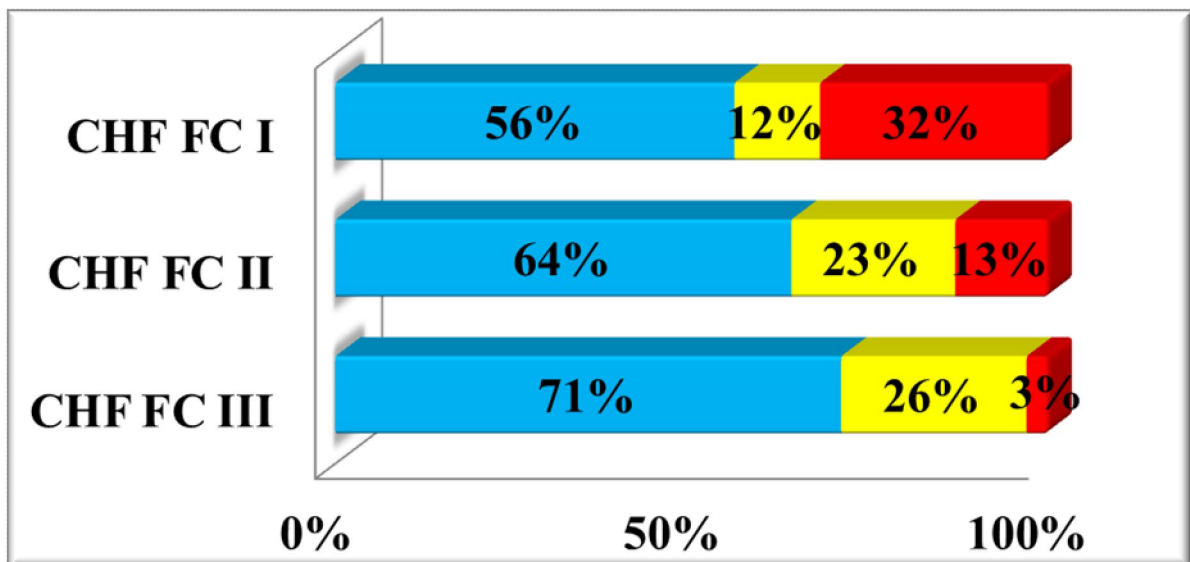
In the third chapter «**The clinical course of chronic heart failure and remodeling processes of the cardiovascular system**» contains the results of studies on the clinical course of the disease and the study of systolic and diastolic dysfunction of LV that characterize cardiac remodeling processes. Study of tolerance to physical exercise as a result of 6MWT in examined patients with chronic heart failure showed that initially patients with CHF FC I passed distance of  $476.3 \pm 15.54$  meters. In CHF FC II and III this distance was  $345.5 \pm 25.95$  and

235.0 ± 8.24 m respectively. The clinical condition of patients by SACS was characterized by increasing indicators of SACS with disease progression: in patients with CHF FC I this index was 3.5 ± 0.90 points, in FC II patients – 5.5 ± 0.86 points (ie, 57% higher than FC I), in FC III it was 8.5 ± 0.74 points (i.e., 142.8% higher on FC I), respectively. The quality of life studies in patients with chronic heart failure showed that initially the total index of quality of life for Minnesota questionnaire in patients with CHF FC I was 28.2 ± 1.59 points, while in FC II patients it was 36.5 ± 2.24 points, in FC III - 47.1 ± 1.36 points, respectively.

In assessing the indicators of cardiac remodeling in the patients examined were identified following types of remodeling: in patients with FC I CHF in 24 (77.4%) patients was identified concentric type of remodeling, in 7 (32.6%) - concentric hypertrophy of the left ventricle, in 39 patients with the FC II CHF (42.4%) was revealed concentric left ventricular hypertrophy, and in 53 (57.6%) - an eccentric type of remodeling. In patients with FC III CHF dominated the eccentric type of remodeling - 76 (79.2%) patients.

Analysis of the results revealed the following types of LV diastolic dysfunction: from 219 CHF patients relaxation violations determined in 48.4% of cases, pseudonormalization - in 23.7%, restrictive changes - in 15.1% of cases, and normal diastolic function detected in 12.8% (28) of cases. Patients depending on the severity of left ventricular diastolic dysfunction were divided into 3 groups: I (n = 106) - had impaired relaxation, II (n = 52) - a pseudonormal type, III (n = 33) - a restrictive type of filling. To assess the interrelation of violations of left ventricular function and left ventricular diastolic dysfunction 191 patients with CHF were divided into 2 groups: group with preserved left ventricular systolic function (ejection fraction ≥50%) and a group with a reduced ejection fraction (<50%). Analysis of the prevalence of left ventricular diastolic dysfunction of various types showed that severe violations of left ventricular diastolic function - pseudonormal and restrictive types - were significantly more frequent in patients with reduced left ventricular systolic function.

In the fourth chapter of the thesis «**The study of functional humoral markers of endothelial dysfunction and their correlation with the progression of heart failure**» presented data on indicators characterizing the endothelial dysfunction. The study of indicators of endothelial dysfunction assisted at results of vasomotor reaction in HA by Doppler found that in patients with FC I CHF EDVD violations occurred in 56%, abnormal vasoconstriction in 12% of patients and 32% of patients had preserved endothelial function. In class II heart failure was observed a decrease in 2 times of the number of patients with preserved EDVD, accounting for 13%, and patients with impaired EDVD were 64%. In patients with FC III EDVD violation was observed in 71%, abnormal vasoconstriction in 26% of patients (Figure 1).



**Fig.1. Baseline Doppler indexes of HA with RG in patients with I-III FC of CHF**

Analysis the results obtained showed that endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure was associated with the disease progress and characterized by EDVD decrease, expressed paradoxical vasoconstriction, that were most expressed in patients with CHF FC III. Reduced systolic flow velocity in this group of patients was 26.1%, diastolic - 57% ( $p < 0,001$ ), respectively, compared to the control group. It was noted 34.8% reduction of average flow velocity compared to health persons' data, being  $36.7 \pm 1.49$  cm/s, respectively. In patients with CHF FC III of EDVD reduction compared to the control group was 54.7% ( $p < 0.001$ ), which was accompanied with decline in sensitivity to HA stress shift by 59.7% ( $p < 0.001$ ). Resistance-type and pulsatility indices exceeded those in control group on 35.5 and 28.4% ( $p < 0.01$ ). In this EDVD decreased in 66% of patients, in 28% there was observed pathological vasoconstriction and only 4% of patients had normal EDVD. Analysis of the data showed a direct correlation between the EF and EDVD ( $r = 0.56$ ,  $P < 0.001$ ), negative correlation with pulsation ( $r = -0.629$ ,  $p < 0.05$ ) and resistive ( $r = -0.71$ ,  $P < 0.01$ ) indices.

Studying of parameters of endothelium dysfunction depending on contractile ability of a myocardium showed that the most expressed disturbances of EDVD was observed in patients with the reduced systolic function.

One of the manifestations of endothelial dysfunction is disturbance of a vascular and platelet homeostasis. One of the humoral markers characterizing function of an endothelium is functional activity of thrombocytes. According to many researches data at CHF patients there is observed a rising of indicators of aggregation activity of thrombocytes. Study of functional activity of thrombocytes in the CHF FC I patients showed that the indicator of the aggregation activity of thrombocytes (AAT) was authentically 2.4 times lower, than in healthy people, making  $2.9 \pm 0.73$  mkmole of ADP against  $4.83 \pm 0.32$  mkmole. The indicator of rate of aggregation of thrombocytes (Vagr) was  $1.49 \pm 0.42$  cm/min against  $0.44 \pm 0.5$  cm/min ( $P < 0.001$ ) in healthy people, i.e. it was a reliable rising of rate of

aggregation by 3.4 times in comparison with an indicator of control group. The maximum amplitude of aggregation (Amax) was also authentically 2.1 times higher than at healthy people and was  $1.91 \pm 0.45$  cm against  $0.9 \pm 0.17$  cm ( $P < 0.01$ ). Patients from the II FC CHF had more expressed depression of an indicator of AAT - on 52.4 in comparison with group of healthy people. Vagr was increased by 4.5 times than indicators of control group ( $P < 0.01$ ), making  $1.98 \pm 0.23$  cm/min against  $0.44 \pm 0.5$  cm/min. Also Amax of aggregation was increased by 5 times ( $P < 0.01$ ) and was  $2.96 \pm 0.43$  cm against  $0.9 \pm 0.17$  cm at healthy people.

Development of CHF promoted more expressed change of the studied indicators: at CHF FC III of the AAT index was 3.2 times ( $P < 0.001$ ) lower from control that made  $1.9 \pm 0.76$  mkmole of ADP at patients respectively. The decrease of indicators of Vagr and Amax was 5 and 7 times ( $P < 0.001$ ) higher respectively in comparison with indicators of healthy people.

In intensifying of processes of aggregation of thrombocytes the important part is assigned to VWF which is contained in subendotheliums and under the influence of which fast activation of thrombocytes occurs, those changing the form, bulking up and forming aculeiform processes, adhere to fibers of a connecting tissue. Now VWF is considered as an early marker of dysfunction of an endothelium and has important prognostic value at CHF patients.

The analysis of results of research showed that the VWF initial level in patients of CHF FC I was 12.3% higher than indicators of control group, making  $128.2 \pm 6.5\%$  respectively, against  $114 \pm 4.2\%$  in healthy people.

At patients with CHF FC II the augmentation of the VWF level was 30.7% in comparison with indicators of control group ( $P < 0.01$ ). This indicator made  $174.2 \pm 5.28\%$  and was 52.6% reliably higher in patients with CHF FC III ( $P < 0.001$ ) in comparison with an indicator of control group respectively. The analysis of correlation between the studied indicators revealed that the VWF level in CHF patients depends on CHF FC ( $r = -0.76$ ,  $R = 0.0075$ ) and there is a high correlation dependence between AAT and the VWF level ( $r = 0.71$ ,  $P = 0.001$ ).

Thus, in CHF patients remodeling of LV associates with remodeling of vascular system - disturbance of an endothelium bound vasodilatation of the vessels, which is characterized by augmentation of pulsative and resistive indexes, depression of speed indicators of blood flow, paradoxical vasoconstriction, depression of sensitivity of endothelium to a shift strain and also rising of a tonus of vessels, disturbance of a vascular-platelet hemostasis - rising of aggregation activity of thrombocytes and von Willenbrand's factor. Deterioration of the vasorelaxing properties of an endothelium, rising of a tonus of vessels and vascular resistance, and also rising of aggregation activity of thrombocytes correlates with processes of remodeling of LV, which are more expressed at patients with the III FC CHF, and with the reduced contractile ability of a myocardium.

Oppression of synthesis of NO is considered as one of the main pathogenetic mechanisms of chronic heart failure progression. As a reason of NO disadvantage in a wall of a vessel is considered, on the one hand - depression of its synthesis owing to oppression of an expression of the corresponding enzyme - an endothelial NO synthetase (eNOS), and on the other hand - chemical

neutralization of already formed NO molecules by a key link of processes of an oxidative stress –by formation of superoxidic anion.

Endothelial dysfunction at CHF patients was followed by depression of NO synthase expression, on that indicates the depression of eNOS for 15.4% in patients of FC I, for 36.3% in patients of FC II and for 47.3% in patients with CHF FCIII ( $P < 0,001$ ), which are followed by decrease of metabolites of NO ( $\text{NO}_2\text{-NO}_3$ ). In patients with FC I this indicator was 17.8% lower in comparison with data of control group ( $P < 0,05$ ). At patients with CHF FCII and III depression of this indicator was made by 37.6% and 45.2% in comparison with group of healthy people ( $p < 0.001$ ), respectively.

At the same time level of reductase nitrite – iNOS was 2.4 times higher in patients with CHF FC I, and in patients with FC II by 4 times and in patients with CHF FC III by 5 times on the relation of an indicator of control group. Depression of expression of NO synthase promotes an intensification of processes of an oxidative stress. Intensifying of processes of an oxidative stress at the examined patients was characterized by rising of level of MDA and AGP: in the I FC the MDA level augmentation in comparison with control group was 29.7% ( $P < 0,05$ ), in patients with FC II and III this indicator was 2.5 times and 3 times higher in comparison with indicators of healthy people ( $P < 0,001$ ). In patients with CHF FC I the AGP level exceeded indicators of control group for 17.7% ( $P < 0,05$ ), in patients with FC II and III - for 60.3% and 85.4% ( $P < 0,001$ ). Intensifying of formation of ONOO<sup>-</sup> in patients with CHF was in FC I 1.9 times, in CHF FC II 2.5 times and the FC III 3.1 times higher in comparison with indicators of healthy people, that promotes a delay in tissue structures of many ferment systems, including enzymes of antioxidatic system - SOD and catalases. SOD indicator in patients with CHF was lowered on 19.4; 34.5 and 38.7% with FC I, II and FC III respectively, in comparison with control group. Decrease of the activity of AOS is demonstrated also by depression of level of a catalase on 34.5; 51.9 and 58.3% in patients with CHF FC I, II and III in comparison with control group respectively. In CHF patients high correlation dependence of an indicator of EDVD with the eNOS level is found ( $r = 0.73$ ;  $P < 0,001$ ) and ONOO<sup>-</sup> ( $r = -0.845$ ;  $P < 0.001$ ). High correlation between indicators of an oxidative stress and FC of CHF is revealed ( $r = 0.71$ ;  $P < 0.001$ ).

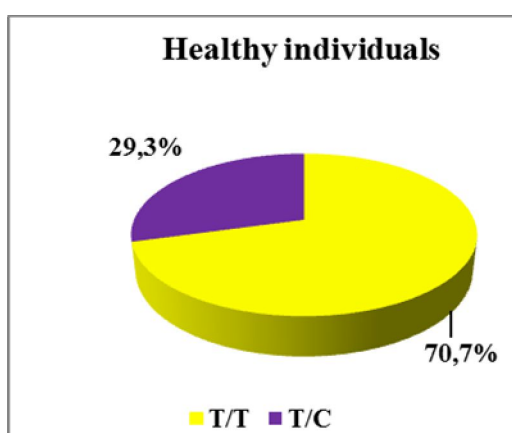
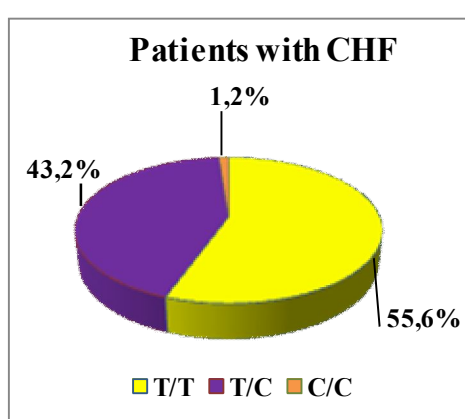
Studying of correlation between indicators of an oxidative stress and a lipide range at the examined patients revealed that there was a direct correlation link of average degree between an MDA indicator and the CH of LDL ( $r = 0.65$ ;  $P < 0.01$ ) and the inverse correlation of average degree between indicators of SOD and the CH of LDL ( $r = -0.51$ ;  $P < 0.05$ ).

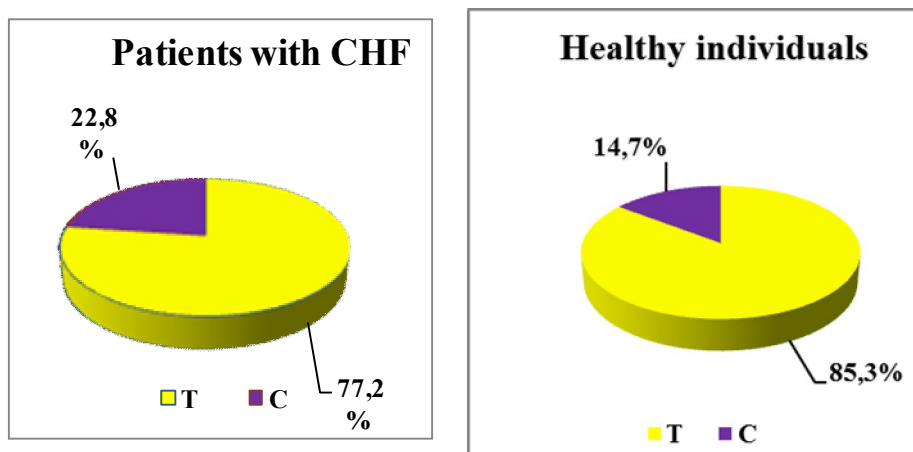
Thus, in CHF patients with advanced disease the intensifying of processes of an oxidative stress caused by depression of expression NO-synthase is revealed, on which depression of eNOS with the NO metabolites indicates ( $\text{NO}_2\text{-NO}_3$ ), which are characterized by by augmentation of MDA and AGP, depression of level of antioxidatic enzymes, which have high correlation with FC CHF and endothelial dysfunction. Free radicals directly or indirectly participate in mechanisms of an apoptosis and processes of aging of an organism, activate the transcription factors

participating in an expression of genes and also carry out a transduction of hormonal and cellular signals. The imbalance of oxidative and antioxidative systems leads to development of an oxidative stress which is characterized by excess accumulation in tissues of free radicals – the substances with expressed oxidizing properties.

In the fifth chapter of dissertation «**Features of distribution of a polymorphism of endothelial NO synthase gene at CHF patients**» the results of researches on studying of a polymorphism of endothelial NO synthase gene showed, which is the candidate gene participating in a regulation of function of an endothelium.

The gene of endothelial NO synthase (eNOS) is responsible for synthesis of nitrogen oxide (NO) by endothelium and is key enzyme in a regulation of a tonus of blood vessels, in work of smooth muscles of a vascular wall and processes of a thrombogenesis. Studying genetic determinants of development of DE – alleles and genotypes of T786C and Glu298Asp of endothelial NO synthase gene at 114 CHF patients of the Uzbek nationality revealed the following distribution of genotypes: the T/T genotype occurred in 55.6%, a genotype T/C in 43.2% and genotype C/C in 1.2% of CHF patients (fig. 2). At the same time their distribution on FC of CHF was characterized: T786C - T/T - in patients with CHF FCI was 66.6%, patients of FC II have 50% and FC III – 56.4%. T/C genotypes were 33.3% in patients of FCI, 46.6% in FCII, and CHF FC III had 43.6%. In patients of control group this indicator was – T/T – 70.7% and T/C – 29.3%. Frequency of distribution of T - alleles at CHF patients was 77.2% and C-alleles – 22.8%. At the same time in the examined patients the frequency of alleles depending on FC of CHF was characterized as follows: T alleles occurred in 83.3% cases in patients with CHF FC I, 73.3% in patients of FC II and 78.2% in patients with CHF FCIII. In group of healthy people this parameter was 85.3%.





**Fig. 2. The distribution of frequency genotypes and alleles of polymorphism of T786C gene of endothelial NO-synthase**

At the same time population frequency in control group was: frequency of distribution of alleles by HWE- T=0.85; C=0.15. The expected frequency of distribution of genotypes on HWE in group of control: T/T=0.73; T/C=0.25; C/C=0.022. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of control: T/T=0.71; T/C=0.29; C/C=0.0. ( $X^2=2.2$ ;  $p=0.1$  between expected and control.). In CHF patients the frequency of distribution of alleles by HWE in group of patients was T=0.77; C=0.23. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients was: T/T=0.59; T/C=0.36; C/C=0.05. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients was: T/T=0.56; T/C=0.43; C/C=0.01. Reliability:  $X^2=4.1$ ;  $p=0.04$  (between expected and control.).

In the analysis of these parameters depending on FC of CHF is revealed that patients of the I FC CHF have a T=0.83; C=0.17 frequency of distribution of alleles by HWE. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.69; T/C=0.28; C/C=0.03. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.67; T/C=0.33; C/C=0.00. ( $X^2=0.4$ ;  $p=0.5$  between expected and control.). Patients of the II FC have a frequency of distribution of alleles by HWE: T=0.73; C=0.27. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.54; T/C=0.39; C/C=0.07. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.50; T/C=0.47; C/C=0.03. ( $X^2=1.1$ ;  $p=0.3$  between expected and control.) Patients of the III FC CHF have a frequency of distribution of alleles by HWE: T=0.78; C=0.22. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.61; T/C=0.34; C/C=0.05. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE: T/T=0.56; T/C=0.44; C/C=0.00. ( $X^2=3.0$ ;  $p=0.08$  between expected and control.). Prognostic efficiency (AUC qualifier) of the genetic markers studied by us was defined by a standard formula:  $AUC = (Se + Sp)/2$ ; where Se and Sp – sensitivity and specificity of a genetic marker, respectively (Table 1).

**Table 1**

**Indicators of markers' prognostic efficacy**

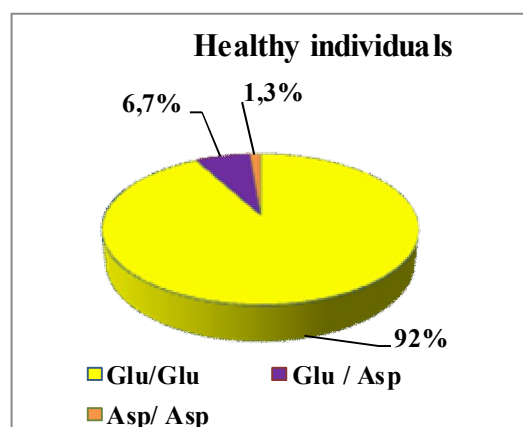
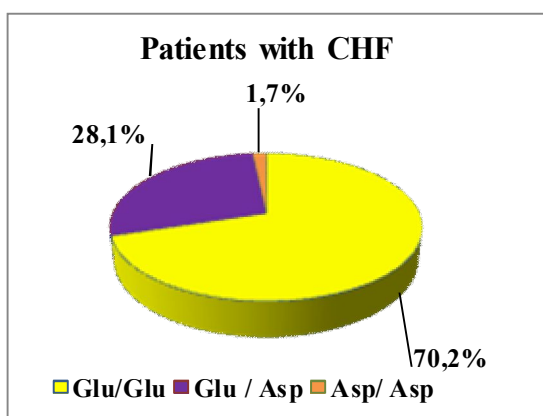
| Genetic marker        | SE   | SP   | AUC  | OR (95%CI)         | *p     |
|-----------------------|------|------|------|--------------------|--------|
| T786CofNOS-3 gene     | 0.44 | 0.71 | 0.57 | 2.0 (0.9935-3.739) | 0.05   |
| Glu298AspofNOS-3 gene | 0.3  | 0.92 | 0.61 | 5.0 (1.937, 12.33) | 0.0003 |

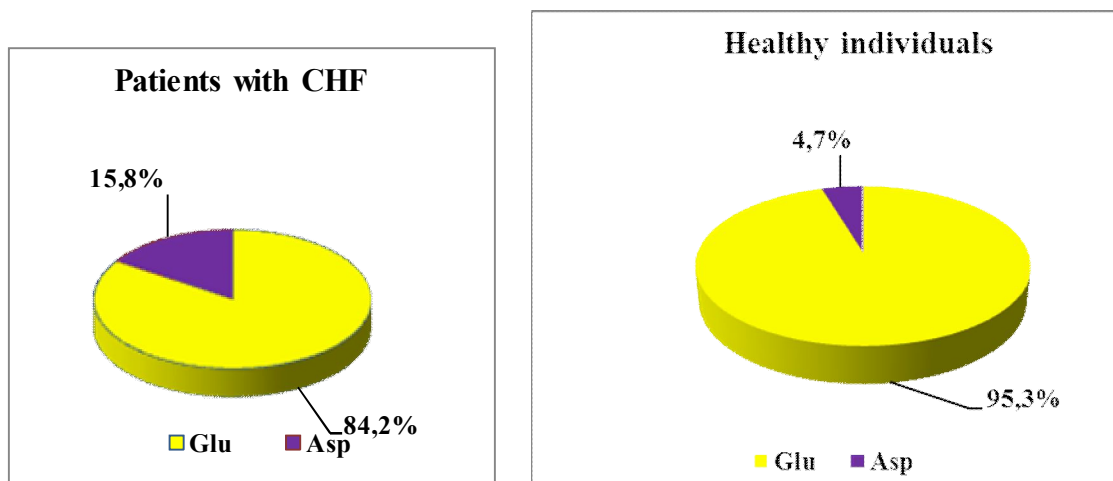
Note: SE – sensitivity; SP – peculiarity;  
AUC – prognostic efficacy, \*p – Fisher’s concrete test.

The analysis of distribution of Glu298Asp genotypes of endothelial NO synthase gene in CHF patients showed: a genotype Glu/Glu occurred at 55.6%, a genotype Glu/Asp -in 43.2% and Asp/Asp - in 1.2% of patients (fig. 3). A genotype Glu/Glu in patients with CHF FC I was 84.2%, patients with FC II have 70.4% and FC III– 64.7%. Glu/Asp genotype occurred in 3 patients of FC I – 15.3%, 12 patients of FCII – 27.3% and in 17 patients with CHF FC III – 33.7%. In group of healthy people Glu/Glu genotyping occurred in 92%, Glu/Asp in 6.7%.

In patients of control group occurrence of Glu alleles was 95.3% and Asp alleles – 4.7%. In CHF patients a frequency of distribution of Glu alleles was 84.2% and Asp-alleles – 15.8%. Patients had frequencies of occurrence of Glu - alleles as follows: patients with CHF FC I have 92.1%, the patients of FC II have 84.1% and 81.4% in patients with CHF FC III.

The analysis of population frequency in control group showed that the frequency of distribution of alleles by HWE in control group was: Glu=0.95; Asp =0.05. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in control group was: Glu/Glu=0.908; Glu/Asp=0.089; Asp/Asp=0.02. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in control group: Glu/Glu=0.92; Glu/Asp=0.067; Asp/Asp=0.013. ( $X^2=4.7$ ;  $p=0/03$  (between exp. and contr.).





**Fig.3. Distribution of frequencies of genotypes and alleles of a polymorphism of Glu298Asp of an endothelial NO synthase gene**

CHF patients have a frequency of distribution of alleles by HWE in group of patients: Glu=0.84; Asp=0.16. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.02. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.70; Glu/Asp=0.28; Asp/Asp=0.02 ( $X^2=0.3$ ;  $P=0.5$  (between exp. and contr.).

Patients with CHF FC I have a frequency of distribution of alleles by HWE in group of patients: Glu=0.9; Asp=0.08. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in patients' group: Glu/Glu=0.85; Glu/Asp=0.145; Asp/Asp=0.0062. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.84; Glu/Asp=0.16; Asp/Asp=0.00 ( $X^2=0.1$ ;  $P=0.7$  (between exp. and contr.). Patients of FC I have a frequency of distribution of alleles by HWE in patients' group: Glu=0.84; Asp=0.16. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.025. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.71; Glu/Asp=0.27; Asp/Asp=0.02 ( $X^2=0.01$ ;  $p=0.9$  (between exp. and contr.). Frequency of distribution of alleles by HWE in group of patients with CHF FCIII: Glu=0.81; Asp=0.19. The expected frequency of distribution of genotypes by HWE in patients' group: Glu/Glu=0.66; Glu/Asp=0.30; Asp/Asp=0.035. Observed frequency of distribution of genotypes by HWE in group of patients: Glu/Glu=0.65; Glu/Asp=0.33; Asp/Asp=0.02. ( $X^2=0.5$ ;  $P=0.5$  (between exp. and contr.).

The analysis of genetic determinants of endothelial NO synthase gene in CHF patients revealed association between T/C genotype of a polymorphism T786C of endothelial NO synthase gene and severity of CHF. Studying of functional and humoral indicators of dysfunction of an endothelium at the examined patients revealed that at the most expressed disturbances of EDVD with paradoxical vasoconstriction were associated in CHF patients with a genotype of Glu/Asp of an endothelial NO synthase gene.

The analysis of indicators of aggregation ability of thrombocytes in CHF patients depending on a polymorphism of NO synthase gene showed that in patients with Glu/Asp genotype observed high rates of AAT, and augmentation of rate of aggregation and the VWF level was associated with a genotype of heterozygotes of T/C gene of endothelial NO synthase.

Thus, studying of distribution of alleles and genotypes of T786C and Glu298Asp of endothelial NO synthase genes showed that in both CHF patients and healthy people of the Uzbek nationality prevailed T/T and Glu/Glu genotypes, an assessment of a polymorphism of T786C and Glu298Asp of a endothelial NO synthase gene revealed effective genetic markers for prediction of development and advance of CHF, and also endothelial dysfunction.

In the sixth chapter of the dissertation **«Influence of long therapy with including to complex therapy of an omakor on processes of cardiovascular remodeling in CHF patients»** researches on an assessment of efficacy of long therapy by an omakor at CHF patients are presented.

For an assessment in dynamics of the studied parameters 164 CHF patients with the I-III FC were divided into 2 groups: 1 group of 86 patients who accepted complex standard therapy with including of IAPF of beta-blockers, antiagregant and statines (atorvastanine in a dose of 20 mg/days) and 78 patients in a complex of treatment accepted an omakor in a daily dose of 1g. Groups were comparable by age and FC of CHF. In 1 group patients with I, II and III FC CHF were 16, 34 and 36 respectively, in the 2nd group – 15, 31 and 32 patients respectively.

In dynamics of six-month observation against the background of complex therapy with including of an omakor improvement of indicators of intracardial hemodynamics and the LV geometrical parameters was observed, that promoted improvement of processes of remodeling: in patients with CHF FC I to end the observation period the concentric type of remodeling was observed in 9 (56.3%), the concentric hypertrophy in 3 (18.8%) patients and in 4 (25%) patients was found a normal configuration of heart. In patients with CHF FC II decrease the number of patients with eccentric type of remodeling reduced – 24 (50%) patients, due to emergence of group of patients with concentric remodeling type - 8 (16,7%) and patients with a normal configuration of heart - 3 (6.2%). Patients with a concentric hypertrophy were 13 (27.1%). From 49 patients with CHF FC III in 35 (71.4%) the eccentric type of remodeling remained, in 12 (24.5%) - a concentric hypertrophy and in 2 (4.1%) –a concentric type of remodeling.

In the second group of patients on the background against standard therapy with including of an omakor in studying structure of types of remodeling of LV the same dynamics as in the first group of patients was observed. In patients with CHF FC I to the observation period extremity concentric type of remodeling 8 (53.4%), the concentric hypertrophy at 23 (20%) patients and at 5 (26.6%) a normal configuration of heart is defined. From 44 patients with CHF FC II the eccentric type of remodeling is revealed in 23 (52.3%) patients, a concentric hypertrophy in 11 (25%), concentric type of remodeling in 8 (18.82%) and patients with a normal configuration of heart - 2 (4.5%). In 32 patients with CHF FC III (68.1%) remained

eccentric type of remodeling, in 13 (27.7%) - the concentric hypertrophy and in 2 (4.3%) - concentric type of remodeling.

Thus, in CHF patients at long six-months therapy as in patients of 1st group and 2nd group improvement of indicators of remodeling were observed: volume indicators of LV- EDV, ESV reduced, improved contractile function of a myocardium, improved the diastolic function of LV, the number of patients with eccentric type of remodeling and restrictive type of diastolic dysfunction of LV decreased.

In CHF patients improvement of indicators of remodeling of heart was followed also by improvement of indicators of vascular remodeling. Including of an omakor in complex treatment of patients with CHF authentically improved endothelial function in comparison with 1 group of patients, which was characterized by improvement of EDVD of a humeral artery. The most expressed changes of indicators revealed in patients CHF with FC II and III: in FC II the augmentation of EDVD was 12.2% ( $P < 0.001$ ), systolic and diastolic rates of a blood flow were enlarged by 3.6% and 10.8%, average rate - for 13.4% ( $P < 0.05$ ) from initial indicators. Indicators of pulsative and resistive indexes decreased by 11.2 and 15.3% ( $P < 0.05$ ). In patients with CHF FC III the augmentation of an indicator of EDVD was 27.2% ( $P < 0.02$ ), speed indicators - systolic, diastolic and average rates of a blood flow increased on 3.6; 21.2 and 6.8% ( $P < 0.005$ ), and resistive and pulsative indexes decreased by 8.3 and 9.4% ( $P < 0.05$ ) in comparison with initial respectively. Positive effects of an omakor on indicators of endothelial dysfunction in CHF patients are caused by depression of vascular resistance and weakening of vasopressor reactions to angiotensin II, uninflammatory and antiagregant effect of drug (tab.2).

Table 2

**Dynamics of indicators of HA Doppler sonography at patients with FC III of CHF against treatment by Omakor, M±SD**

| Indicator                       | First group |                | Second group |                |
|---------------------------------|-------------|----------------|--------------|----------------|
|                                 | baseline    | after 6 months | baseline     | after 6 months |
| D <sub>0</sub> , cm             | 0.33±0.010  | 0.35±0.012**   | 0.34±0.026   | 0.37±0.028*    |
| D <sub>1</sub> , cm             | 0.34±0.017  | 0.37±0.015**   | 0.35±0.024   | 0.4±0.033**    |
| V <sub>s</sub> , cm/s           | 66.3±3.05   | 68.10±2.55     | 67.2±1.68    | 69.20±2.82     |
| V <sub>d</sub> , cm/s           | 11.2±1.22   | 12.9±1.19**    | 11.0±0.94    | 14.3±1.33•     |
| V <sub>cp</sub> , cm/s          | 38.75±1.86  | 40.50±1.79*    | 39.1±1.07    | 41.75±1.37•    |
| R <sub>i</sub> , relative units | 0.83±0.017  | 0.81±0.12**    | 0.84±0.014   | 0.79±0.23•     |
| P <sub>i</sub> , relative units | 1.42±0.05   | 1.36±0.03**    | 1.44±0.040   | 1.31±0.63•     |

|           |            |            |            |             |
|-----------|------------|------------|------------|-------------|
| EDVD,%    | 5.0±3.9    | 6.7±2.0    | 4.8±4.5    | 7.7±2.9•    |
| K cond. u | 0.05±0.043 | 0.08±0.040 | 0.05±0.048 | 0.10±0.044* |

Note: reliable difference from initial: \* - P<0.05; \*\* - P<0.01; • - P<0.001;

Studying indicators of functional activity of thrombocytes after six-months observation in patients of 1 group with CHF FC I of revealed reliable depression of indicators of Vagr and Amax for 32.3 and 32.1% (P<0.001), respectively. AAT raised by 1.5 times from initial level (P<0,001). After six-months therapy of an omakor reliable improvement of indicators of aggregation activity of thrombocytes in comparison with indicators of 1 group was observed: depression of Vagr - on 51.1 (P<0.001) and Amax - for 49.4% (P<0.001); and AAT was enlarged by 2.2 times (P<0.001). In CHF FC II after six-months therapy with omakor observed the AAT augmentation – by 2,4 times, depression of Vagr and Amax from initial for 55.1 and 56% (P<0.001). In patients with CHF FC III after a course of omakor revealed the AAT augmentation by 2,3 times, and Vagr and Amax – decreased by 46.3 and 52.3% (P<0.001).

In patients with CHF FC I including in treatment of an omakor promoted to reduce the VWF level from initial on 8.2% (P<0.01) against 3.9% of control group. In CHF FC II this depression was 9.3 and 20,1% from initial level (P<0,01), and in CHF FC III – in the first group it was tended to depression and in patients of the second group the depression was 22.1% (P<0.001) from initial level. Depression of a level of a factor of Willebrand, more in patients of 2 group, reflects positive efficiency of therapy with including of an omakor on improvement of function of an endothelium.

Thus, at long complex therapy with including of an omakor in CHF patients improvement of a functional condition of an endothelium was observed: augmentation of EDVD, speed indicators of a blood flow, depression of aggregation activity of thrombocytes and level of a humoral marker of endothelium dysfunction - VWF. In CHF patients with FC III the expressed symptoms of endothelial dysfunction the omakor showed higher efficiency.

In 148 CHF patients with the FC I-III influence of six-months therapy with omakor on indicators of an oxidative stress is studied. Results of research showed that against long reception of an omakor at patients with the I FC CHF depression of the MDA level for 28% became perceptible (P<0.05), that was followed by augmentation of level of the SOD antioxidatic enzymes at 30,4% and catalase at 29.1% (P<0.05) in comparison with initial indicators respectively, that is caused by additional antioxidatic properties of drug. Rising of level of antioxidatic resources promoted decrease of the ONOO<sup>-</sup> level by 37.7% (P<0.001), that promoted augmentation of activity of eNOS and level of metabolites of NO at 16.8% (P<0.05). The analysis of results of research in patients with CHF FC II revealed that the MDA level decreased on 31.2% (P<0.05). At the same time increase of the SOD level was 33.8% and catalase for 31.2% (P<0.05) in comparison with initial indicators, that was followed also by rising of activity of eNOS and level of metabolites of NO for 20.3% (P<0.05). Decrease of the ONOO<sup>-</sup> level was 40.5%

( $P < 0.001$ ). In patients with CHF FC III in six months of observation the depression of the MDA level was 52.7% ( $P < 0.001$ ). The gain of indicators of SOD and a catalase was 63 and 69% respectively in comparison with initial level ( $P < 0.001$ ). An indicator of metabolites of NO were enlarged by 42.3% ( $P < 0.05$ ) that is perhaps caused by high-reliable depression of the ONOO<sup>-</sup> level for 54% in comparison with reference values ( $P < 0.001$ ).

Thus, in CHF patients long reception of an omakor positively influenced on processes of an oxidative stress: promoted decrease of activation of processes of an oxidative stress, characterized by depression of level of MDA, AGP and ONOO<sup>-</sup>, rising of activity of antioxidatic enzymes. An omega-3 of PUFA possessing antioxidatic action and by rising of activity of protective antioxidatic systems, in particular superoxide dismutases which protects a myocardium from damage at an oxidative stress which possesses a role of conservation of activity endothelial NO synthase in recent years.

Definition of indicators of a lipide range initially and in dynamics of treatment was carried out at 164 patients with CHF. In all these patients we determined the level of the general bilirubin, ALT, AsAT initially in 3 and 6 months of observation. In the analysis of initial indicators of a lipide range the reliable differences in its parameters depending on FC of CHF were not revealed. In the first group of patients accepting atorvastatin in 6 months of treatment reliable decrease of CH by 18.9% became perceptible ( $P < 0.05$ ). In the second group of patients in 6 months of treatment with the omakor in a complex therapy observed depression of level of the general CH for 22.3% ( $P < 0.01$ ). At patients of I and II group depression of the LDL CH level was respectively on 21.3 ( $P < 0.05$ ) and 26.4% of mmol/l ( $P < 0.001$ ). LDL augmentation at patients of I and II group respectively for 13.2% and 17,7% became perceptible. In group accepting an atorvastatin in 4 patients and in group accepting an omakor in 2 patients side effects in the form of a dyspepsia were observed which passed after drug withdrawal. In dynamics of observation in both groups in 3 and 6 months we determined a bilirubin, ALT and AsAT in a blood. Results showed what in both groups the rising of level of these parameters wasn't observed.

Thus, in CHF patients having a six-months intake of omakor promoted decrease of activation of processes of an oxidative stress, characterized by depression of level of MDA, AGP and ONOO<sup>-</sup>, rising of activity of antioxidatic enzymes.

In the seventh chapter of dissertation «**The clinical course of the disease and the prognosis in CHF patients**» have been lit the obtained scientific results on the assessment of clinical course, the prognosis and quality of life of patients.

Results of the analysis of indicators of clinical course of the disease in patients of the first group with CHF FC I at long-term observation the indicators of 6MWT made up 524.9 meters. In patients with CHF FC II-III in 6 months of observation the indicators of 6MWT were authentically increased in 29.4% and 31.3% ( $P < 0.001$ ), respectively, in comparison with the initial indicators. Rising of tolerance to exercise stress was followed also by improvement of clinical state in this group of patients by SACS: the indicator decreased by 34.9% ( $P < 0.001$ ); 39.4

and 35.1% ( $P < 0.05$ ), respectively to CHFFCI-III. In patients with CHF FC I of the second group in 6 months of therapy the tolerance rise to exercise stress according to 6MWT was 31.8% ( $P < 0.001$ ) in comparison with the initial indicators, respectively. In patients from II and III FC reliable improvement of indicators of 6MWT for 34.5 and 32.9% ( $P < 0.001$ ), was also revealed, respectively. SACS indicators authentically improved in all CHF FC – for 33.9%, 40.7% and 33.3% ( $P < 0.001$ ) in comparison with the initial indicators, respectively.

The assessment of the QOL parameters by Minnesota questionnaire in the patients examined by us showed that against complex therapy of CHF in group of the patients who were taking statins for 6 months was noted the reliable decrease of summary index of the QOL: in patients with CHF FC I was for 24% and in CHF FC II was for 32.5% ( $P < 0.001$ ) in comparison with the initial indicators, respectively. Depression of this indicator in patients with CHF FC III was 34.2% ( $P < 0.001$ ) in comparison with initial indicators, respectively. In the 2nd group of patients in 6 months of observation depression of the summary QOL index was in FC I 35.4% and in FC II of 30.3% ( $P < 0.001$ ) respectively in comparison with initial indicators. In patients with CHF FC III this indicator decreased by 36.1% ( $P < 0.001$ ).

The long-term complex treatment of CHF patients along with reliable rising of tolerance to an exercise stress, improvement of a clinical condition of patients, the QOL parameters resulted in changing of structure of CHFFC. Structure of FC was characterized with the reducing of number of patients with FC III, and also emergence of group of patients which had no signs of a heart failure by results of 6MWT and SACS.

The analysis showed that in 6 months of observation development repeated IM (PIM) in 18 (8.3%) cases, including 8 is noted (3.7%) fatal and 10 (4.7%) not fatal, and also 3 (1.7%) a case of sudden death. An over-all mortality in group I made 5.5%. The analysis of dependence of development of PIM on various factors showed what repeated to MI develops at eccentric type of remodeling and FV authentically more often  $FV < 40\%$  ( $P < 0.001$ ), and the statistical importance of this distribution remains as in case of fatal ( $r = -0.5431$ ,  $P < 0.01$ ), and not fatal MI ( $r = -0.4236$ ,  $P < 0.05$ ). The forecast assessment in both groups taped, in 1 group repeated but not fatal MI is registered at 6 patients, repeated but fatal MI at 5 patients, VS at 2 patients and at patients of 2nd group repeated not fatal MI is registered at 4 patients, repeated fatal MI at 3 patients, VS at 1 patient. Assessment of indicators of final points depending on a polymorphism of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase at CHF patients, it was revealed more adverse forecast at patients with a carriage of alleles of C (OR=2.50, 95% DI: 1.13-5.50,  $P = 0.023$ ) and Asp (OR=2.04, 95% DI: 1.16-3.57,  $P = 0.013$ ) gene endothelial NO synthase.

Thus, prolonged complex treatment of CHF patients in both groups promoted reliable rising of tolerance to an exercise stress, improvement of a clinical condition of patients, the QOL parameters, functional activity of CHF patients and structure of FC CHF - decreasing number of patients with the III FC.

## CONCLUSION

1. In patients with CHF: postinfarction remodeling leads not only to restructuring of LV, characterized by depression of contractile ability of myocardium, changing of structural and geometrical parameters of heart, developing diastolic dysfunction of LV, but also to remodeling of vessels, characterized by endothelium dysfunction.

2. Endothelium dysfunction in CHF patients is associated with the disease progressing which is characterized by depression of EDVD expressed by paradoxical vasoconstriction, intensifying aggregation activity of thrombocytes and secretions of the factor of von Willebrand which are more expressed in patients with reduced contractile function of heart and restrictive type of diastolic dysfunction of LV.

3. Endothelial dysfunction in CHF patients is characterized by depression of expression NO-synthase, about what testifies the decrease of activity of endothelial NO synthase, metabolites of NO (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>), antioxidative enzymes and augmentation of level of inducible NO synthase, the indicators of oxidative stress - MDA, AGP which have high correlation with CHF FC and endothelial dysfunction.

4. Patients of Uzbek nationality have the incidence of carriage of alleles of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase that made: T - alleles of 85.3%, C-alleles of 14.7% and Glu-alleles of 95.3%, Asp-alleles – 4.7%. Frequency of genotypedistribution of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase made - T/T genotype – 70.7%, T / C genotype – 29.3% and Glu/Glu genotype - 92%, Glu/Asp genotype – 6.7%.

5. CHF patients of Uzbek nationality have the frequency of occurrence of alleles of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase that made: T alleles – 77.2%, C alleles – 22.8% and Glu alleles – 84.2%, Asp alleles – 15.8%. Frequency of distribution of genotypes of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase made - T/T a genotype – 55.6%, T / C genotype – 43.2%, C genotype – 1.2% and Glu/Glu genotype – 70.2%, Glu/Asp genotype – 28.1% and Asp/Asp genotype of 1.7%.

6. On the basis of genetic models in CHF patients of Uzbek nationality the contribution to risk of disease progressing with intensifying of processes of oxidative stress of T / C genotype of T786C of a gene endothelial NO synthase has been defined and the association of endothelium dysfunction with Glu/Asp and T / C genotypes of a gene endothelial NO synthase has been determined. The assessment of indicators of final points depending on polymorphism of T786C and Glu298Asp of a gene endothelial NO synthase in CHF patients revealed more adverse prognosis in patients with carriage of alleles of C and Asp of a gene endothelial NO synthase.

7. Long-term treatment of CHF patients using standard therapy and an omakor provided to improvement of clinical course of the disease: the indicators of 6MWT, SACS, QOL of patients; indicators of remodeling of heart – augmentation of contractile ability of myocardium, improvement of diastolic

function of heart, decrease of the number of patients with eccentric type of remodeling and restrictive type of diastolic dysfunction of LV.

8. Long-term of omega-3 PUFA– an omakor against complex therapy in CHF patients due to vasoprotective efficiency promotes improvement of both functional and humoral indicators of functional condition of endothelium: to improvement of EDVD of high-speed indicators of a blood flow in a humeral artery, depression of vasoconstriction and aggregation activity of thrombocytes, von Willebrand level of factor. Efficiency of omakor was more expressed in patients with CHF FC III.

9. In CHF patients vasoprotective efficiency of omakor is associated with the improvement of indicators of oxidative stress: depression of MDA, AGP and augmentation of indicators of antioxidatic systems as well as also augmentation of the activity of endothelial NO synthase and improvement of parameters of blood lipide spectrum.

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

### **I. бўлим (I часть; I part)**

1. Абдуллаева Ч.А. Оценка раннего маркера дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. - №1. - С. 39-41. (14.00.00, №7)

2. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Мирзаева С.М. Изучение гуморальных маркеров дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Доклады Академии Наук Республики Узбекистан. - Ташкент, 2013. - №3. - С. 80-82. (14.00.00, №16)

3. Камилова У.К., Мирзаева С.М., Абдуллаева Ч.А., Мавлянов И.Р. Состояние NO-эргической системы тромбоцитов у больных постинфарктным

кардиосклерозом, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Доклады Академии Наук Республики Узбекистан. – Ташкент, 2013. - №6. - С. 73-74. (14.00.00, №16)

4. Абдуллаева Ч.А. Оценка показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. - №2. - С. 61-63. (14.00.00, №7)

5. Абдуллаева Ч.А. Оценка влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели функционального состояния эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2014. - №2. – С. 16-19. (14.00.00, №17)

6. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Биологический Журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014. - №2. - С. 8-10. (14.00.00, №5)

7. Ch.A. Abdullayeva, Kh.Ya. Karimov, U.K. Kamilova, K.T. Boboev, N.B. Nuritdinova. The NOS3 T-786C (rs2070744) Gene Polymorphism in Patients of Uzbek Nationality with Chronic Heart Failure // International Journal of Biomedicine. – USA, 2014. – Vol. 4, №4. – P. 12-14. (Journal Impact Factor – 0,654)

8. Ch.A. Abdullayeva, U.K. Kamilova. Features Glu298Asp polymorphism GENE NOS-3 in patients with chronic heart failure of Uzbek nationality // European Science Review. -Austria, 2015. - №5-6. – P. 36-38. (14.00.00, №19)

9. Ch.A. Abdullayeva. Evaluation of the effect of omega-3 PUFA on lipid profile in patients with postinfarction atherosclerosis complicated by congestive heart failure // European Science Review. - Austria, 2015. - №5-6. – P. 38-40. (14.00.00, №19)

10. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Мадаминова С.А. Оценка влияния омега-3 на показатели окислительного стресса и липидного спектра у больных хронической сердечной недостаточностью // Медицинские новости. – Белорусия, 2015. - №11. – С. 78-80. (14.00.00, №82)

11. Ch.A. Abdullayeva, U.K. Kamilova, Madaminova S.A. The Efficacy of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid as an Indicator of Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2015. – Vol. 5, №6. – P. 279-282. (14.00.00, №2)

12. Абдуллаева Ч.А. Влияние омега-3 ПНЖК на параметры дисфункции эндотелия и липидного спектра у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Белорусии. – Белорусия, 2015. - №6. – С. 113-119. (14.00.00, №62)

13. Абдуллаева Ч.А. Оценка влияния Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного спектра у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2015. - №4. – С. 58-60. (14.00.00, №10)

14. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2016. -№15(1). – С. 16-19. (14.00.00. №59)

15. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т. Способ прогнозирования возникновения хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги. №IAP 20140168. – Ташкент, 2016.

## **II. Бўлим (II часть; II part)**

16. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Способ коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Рационализаторское предложение. - 24.11.2014. - №677. Ташкентская медицинская академия.

17. Абдуллаева Ч.А., Алиева Т.А. Синдром кардиомегалии. Тактика ВОП при хронической сердечной недостаточности: Кейс-технология. – Ташкент, 2015. – 75 с.

18. Ch.A. Abdullayeva. Genetic aspects of chronic heart failure // European Applied Sciences. - Germany, 2014. - №9. - С. 8-9.

19. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Функциональные и гуморальные показатели дисфункции эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // Clinical & Experimental Pathology. - Украина, 2014. - №1(47). - С. 38-41.

20. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Евразийский журнал внутренней медицины. – Москва, 2014. - №1. - С. 41-46.

21. Abdullaeva Ch.A. Genetic predictors of endothelial dysfunction in chronic heart failure // The First European Conference on Biology and Medical Sciences 22<sup>th</sup> May. – Austria, 2014. - P. 75-79.

22. Abdullaeva Ch.A. Studying the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure. // 10<sup>th</sup> Conference European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches. – Germany, 2014. – P. 22-25.

23. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Особенности полиморфизма гена NOS-3 у больных хронической сердечной недостаточностью узбекской национальности // Первая Конференция Евроазиатской Ассоциации Терапевтов и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий. 23 октября. – Минск, 2014. – С. 29-31.

24. Мавлянов И.Р., Камилова У.К., Мирзаева С.М., Абдуллаева Ч.А. Оценка показателей окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Конгресс Кардиологов Кавказа с

международным участием. 14-15 сентябрь 2011. «Профилактическая медицина». – Москва, 2011. - №4. Выпуск №2. - С.32.

25. Мавлянов И.Р., Камилова У.К., Мирзаева С.М., Абдуллаева Ч.А. Липидный спектр крови и система NO тромбоцитов при постинфарктном кардиосклерозе // Конгресс Кардиологов Кавказа с международным участием. 14-15 сентябрь 2011. «Профилактическая медицина». – Москва, 2011. - №4. Выпуск №2. - С.38-39.

26. Камилова У.К., Мавлянов И.Р., Абдуллаева Ч.А., Мирзаева С.М., Аликулов И.Т. Показатели окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов. 11-13 октября, 2011. Приложение №1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2011. - №10(6). - С.138.

27. Мавлянов И.Р., Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Мирзаева С.М. Изучение липидного спектра крови и система NO тромбоцитов при постинфарктном // Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов. 11-13 октября 2011. Приложение №1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2011. - №10(6). - С.189.

28. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Аликулов И.Т., Расулова З.Д. Влияние омакора на показатели окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Московский международный форум кардиологов. Материалы форума. – Москва, 14-15 июня 2012. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2012. - 11(июнь). - С.4.

29. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Аликулов И.Т. Оценка эффективности омакора у больных с хронической сердечной недостаточностью // Московский международный форум кардиологов. Материалы форума. – Москва, 14-15 июня 2012. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2012. - 11(июнь). - С.50.

30. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Аликулов И.Т. Изучение влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели агрегационной активности тромбоцитов у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки к практике» Материалы конгресса. 25-27 сентября, 2012. – Санкт-Петербург, 2012. - С.35.

31. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Расулова З.Д. Оценка эффективности омакора по влиянию на показатели окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» Материалы конгресса. 3-5 октября, 2012. – Москва, 2012. - С.30.

32. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A., Alikulov I.T. Evaluation of omega-3 polyunsaturated fatty acid efficacy in patients with chronic heart failure // Abstracts of the Heart Failure Congress 2013, Lisbon, Portugal. European Journal of Heart Failure. – Suppl. (2013) 12, S. 346–S354.

33. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A. Evaluation of the humoral marker of the endothelium dysfunction in the patients with chronic heart failure// Abstracts of the 7<sup>th</sup> Asia Pacific Congress of Heart Failure and the Annual Scientific Meeting of Indonesian Heart Association 2014, Bali, Indonesia. European Journal of Heart Failure. – 2014. – 16 (Suppl. 1). – P. 14.

34. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Полиморфизм генов NO-синтазы у больных хронической сердечной недостаточностью// III Евразийский конгресс кардиологов. - Москва, 2014. - С.19.

35. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Влияние полиморфизма генов NO-синтазы на дисфункцию эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // III Международный Форум кардиологов и терапевтов. Материалы форума. – Москва, 24-26 марта 2014. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2014. - 13 (март). - С.4.

36. Абдуллаева Ч.А. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели функционального состояния эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью // III Международный Форум кардиологов и терапевтов. Материалы форума. – Москва, 24-26 марта 2014. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2014. - 13 (март). - С.4-5.

37. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A. Study of NO-ergic system at patients with chronic heart failure // Abstracts of the Heart Failure Congress 2014, Athens, Greece. European Journal of Heart Failure. – 2014. 16 (Suppl. 2), P. 1776.

38. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // I Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Казахстана. Алматы, Казахстан. 3-6 июня 2014. Терапевтический вестник. Специальный выпуск. 2014. №2 - С.51.

39. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A. The humoral marker of the endothelium dysfunction in the patients with chronic heart failure// European and Swiss Congress of Internal Medicine. Geneva, Switzerland. 14-16 May 2014. Abstracts. P. 443.

40. Kamilova U.K., Abdullaeva Ch.A. Studying the relationship of endothelial NO synthase gene polymorphism and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure // European and Swiss Congress of Internal Medicine. Geneva, Switzerland. 14-16 May 2014. Abstracts. P. 958.

41. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А. Изучение полиморфизма генов NO-синтазы и уровня показателей эндогенного оксида азота у больных хронической сердечной недостаточностью// Достижения современной кардиологии Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция. – Москва, 9-10 июня 2014. Сборник тезисов. – С. 21-22.

42. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Сафаева Л.Ш. Изучение процессов ремоделирования сердца и дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // 2-й международный образовательный форум. Российские Дни Сердца. Материалы

форума. 4-6 июня 2014. Приложение №1 к журналу «Российский кардиологический журнал». - Санкт-Петербург, 2014. - №5.- С.3.

43. Abdullaeva Ch.A., Kamilova U.K. Study of efficiency of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the functional state of endothelium in patients with chronic heart failure // V Международный Конгресс “Кардиология на перекрестке Наук” совместно с XXI ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». - Тюмень, 2014. Тезисы докладов. -С.4.

44. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных хронической сердечной недостаточностью узбекской национальности // Республиканская научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов». 27-28 ноября 2014. «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент, 2014. - №4. - С.39.

45. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т., Шамсутдинова Д.Б. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма гена NO-синтазы у больных хронической сердечной недостаточностью узбекской национальности // Республиканская научно-практическая конференция «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов». 27-28 ноября 2014. «Терапевтический вестник Узбекистана». – Ташкент, 2014. - №4. - С.39.

46. Abdullaeva Ch.A., Kamilova U.K. Polymorfizm of NOS and iNOS Genes at Chronic Heart Failure // 4<sup>th</sup> World Heart Failure Society Congress. 11-13 December 2014. Al Ain, United Arab Emirates.

47. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма гена NOS-3 // IV Международный форум кардиологов и терапевтов. 30 марта – 1 апреля 2015. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2015. - 14 - С.9-10.

48. Abdullaeva Ch.A., Kamilova U.K., K. Boboev. Association of gene polymorphism T-786C NOS3 in patients with chronic heart failure // Abstracts of the 2<sup>nd</sup> World Congress Acute Heart Failure. 23-26 may 2015, Seville, Spain. European Journal of Heart Failure. – 2015.17(Suppl.1), -P. 1776.

49. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т. Изучение ассоциации полиморфизма гена NOS-3 с показателями эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Москва 22-25 сентября 2015. - С.304.

50. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Изучение сравнительной гипополипидемической эффективности аторвастатина и омега-3 ПНЖК у больных постинфарктным кардиосклерозом. Научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных терапевтическими заболеваниями», 27-28 ноября 2015. Терапевтический вестник Узбекистана 2015. - №3. - С.22.

Автореферат “Ўзбекистон Терапия Ахборотномаси”журнали тахририятида  
тахрирдан ўтказилди (4 апрель 2016 йил)