

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
МАРКАЗИ**

СРОЖИДИНОВА НИГОРА ЗАЙНУТДИНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ ВА МОЛЕКУЛЯР-
ГЕНЕТИК ДЕТЕРМИНАНТЛАРИ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Срождинова Нигора Зайнутдиновна

Метаболик синдромда артериал гипертензиянинг клиник-патогенетик жиҳатлари ва молекуляр-генетик детерминантлари, фармакотерапия йўллари..... 3

Срождинова Нигора Зайнутдиновна

Клинико-патогенетические аспекты и молекулярно-генетические детерминанты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме, пути фармакотерапии 29

Srojidinova Nigora Zaynutdinovna

Clinical-pathogenetic aspects and molecular-genetic determinants of arterial hypertension in metabolic syndrome, ways of pharmacotherapy..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

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

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
МАРКАЗИ**

СРОЖИДИНОВА НИГОРА ЗАЙНУТДИНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ЖИХАТЛАРИ ВА МОЛЕКУЛЯР-
ГЕНЕТИК ДЕТЕРМИНАНТЛАРИ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № B2017.1.DSc/Tib49 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва “ZiyoNet” ахборот таълим порталига (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Курбанов Равшанбек Давлетович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каюмов Улугбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кобалава Жанна Давидовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

«В.А. Алмазов номидаги Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал Давлат Бюджет Муассасаси
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51уй. Тел./факс: (99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Паркент кўчаси, 51уй. Тел./факс: (99871) 268-17-44).

Диссертация автореферати 2017 йил «___» _____да тарқатилди.
(2017 йил «___» _____даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

А.А. Абдуллаев

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра дунёда 1 млрд. киши АГ билан касалланган бўлиб, АГ туфайли йилига 9,4 млн. ўлим ҳолати содир бўлади, бу бутун дунёдаги умумий ўлимнинг 18% ни ташкил қилади¹. Бугунги кунда метабolik синдром (МС) нинг тарқалиши дунёда ўртача 30% ни ташкил қилади². АГ МСнинг энг кўп учрайдиган компоненти бўлиб, инсулинга резистентлик (ИР) билан бир қаторда ушбу симптомокомплекс патогенезининг муҳим бўғинидир. Ҳозирда МС ва АГни патогенезида иштирок этувчи ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ), симпатoadренал тизим (САТ) ҳамда липид ва углевод алмашинувини бошқарувчи генларнинг полиморфизмларини аниқлаш борасида кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда³. Бу эса, ўз навбатида, АГ ҳақидаги мавжуд тушунчаларни кенгайтириши ва генотипларни ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда даволаш тактикасини такомиллаштиришга имкон беради⁴. Фармакогенетик текширишлар дори воситаларига бўлган жавобни, даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигининг генетик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда прогнозлаш имконини беради ва бу персонализациялашган тиббиётнинг ривожланишига замин яратади⁵.

Ўзбекистон республикасида мустақилликнинг дастлабки кунларидан бошлаб аҳолига сифатли ихтисослашган кардиологик хизматни ташкил этиш ва юрак-қон томир касалликларини даволашнинг юқори технологик усулларини амалиётга жорий этиш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Республикамизда юрак-қон томир касалликлари кўрсаткичларини пасайтириш ва аҳоли умрини узайиштириш учун «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш» лозим⁶.

Жаҳон миқёсида АГ ва МСнинг диагностикаси, молекуляр-генетик детерминантлари ва даволашнинг самарали усулларидан фойдаланиш юзасидан қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада АГли беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфини ва нишон

¹World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. // World Health Day 2013. Report, 1–39. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

²Simmons R. K., Alberti K. G. M. M., Gale E. A. M. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation.// Diabetologia 2010; 53: 600—605.

³Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. // NatGenet. 2009;41:677–687.

⁴Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. // Фармакогенетика и Фармакогеномика 2015. №2, с. 4-8

⁵Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика // Под ред.В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. М.: Гэотар-Медиа, 2007.

⁶2017 — 2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

аъзолари шикастланишини аниқлашнинг асосларини ишлаб чиқиш ҳамда даволаш тактикасини белгилаш, юрак-қон томир касалликларининг ривожланишида иштирок этувчи номзод генлар полиморфизмларининг тарқалиши ва бу генлар аъзоларни шикастлаши, даволанишга бўлган жавоб билан ассоциациясини аниқлаш, «генетик» паспорт яратиш ва унинг асосида касалликнинг пайдо бўлиши ва кечишини назорат қилиш ҳамда даволашда персонализациялашган аниқ тавсияларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁷. АГ ва МС патогенези, диагностикаси ва даволаш тактикасини мукаммаллаштириш ҳамда кўп омилли касалликларнинг ривожланиши ва даволашга бўлган жавобни ирсий детерминантларини аниқлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, National Heart, Lung, and Blood Institute (АҚШ), Texas Heart Institute (АҚШ), Vessels and Blood Institute (Франция), Metabolic Syndrome Institute of America (АҚШ), Institute of Metabolic Syndrome & Research (Австрия), Institute of Metabolic Science (Буюк Британия), Diabetes, Obesity and Metabolism Institute (АҚШ), The Charles Bronfman Institute for Personalized Medicine (АҚШ), Quebec Heart and Lung Institute (Канада), Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre (Эстония), ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Россия Федерацияси), ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Россия Федерацияси), НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ (Россия Федерацияси), ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (Россия Федерацияси), Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент врачлар малака ошириш институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

⁷Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, www.who.int/, www.nhlbi.nih.gov/, www.heart.org, www.acc.org, www.medscape.com/, www.idf.org/, www.instituteofdiabetes.com.au/, www.scardio.ru/, www.almazovcentre.ru/, www.medgenetics.ru/ ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

АГ ва МСнинг тарқалиши, диагностикаси ва уни даволаш ҳамда молекуляр-генетик предикторларини аниқлаш бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижасида, қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: АГ юрак-қон томир касалликлари ва бош мия қон айланишининг бузилиши, миокард инфаркти каби асоратларни мустақил хавф омили бўлиб, беморларни ногиронлиги ва ўлим сабабларидан бири эканлиги исботланган (Clinical Trials Research Unit, University of Auckland, Auckland, New Zealand); МСнинг прогностик роли исботланган ва унинг мавжудлиги юрак ишемик касаллиги (ЮИК), қандли диабет, инсульт ва ўлим хавфини ошириши аниқланган (Harvard Medical School and the General Medicine Division, Boston, MA, USA); АГ ва МСнинг бошқа компонентларини ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган (Center for Complex Disease Genomics, Baltimore, USA; Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA.); АГ ва МСнинг диагностикаси ва уни даволаш бўйича замонавий тавсиялар ишлаб чиқилган; ўз вақтида ўтказилган антигипертензив даволаш АГ асоратларини, миокард инфаркти ва инсультдан ўлимни, сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини камайтириши исботланган; ген полиморфизмлари билан фармакологик жавоб турлари ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилган (Department of Pharmacotherapy & Translational Research & Center for Pharmacogenomics, University of Florida, Gainesville, FL, USA).

Дунёда АГ ва МС диагностикаси ва даволаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: АГ ва МС ривожланишининг молекуляр-генетик асосларини ҳамда касалликка мойиллик чақирувчи номзод генларни аниқлаш, ген полиморфизмларни МС компонентлари билан боғлиқлигини баҳолаш, АГ ва МСни даволаш самарасини ошириш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтга келиб АГ ва МС ривожланиш патогенезига, уни даволаш ва олдини олиш чораларининг самарадорлигини аниқлашга бағишланган кўплаб текширишлар ўтказилган (Алмазов В.А., 1999; Reaven G.M., 1998; Anderson P.J., 2001; Мычка В.Б., 2004; Ferrannini E., 2002). Ўтказилган илмий тадқиқотларнинг натижаларига кўра, МСда АГнинг патогенези САТ ва РААТ гиперактивацияси ҳамда мембраналаро ион алмашинуви механизмлари ва адипокинлар тизимининг дисбаланси билан боғлиқдир (Чазова И.Е., 2002; Egan B.M., 2003; Grundy S. M., 2007; Mancía G., 2007). Ҳозирги кунга келиб АГ ва МСнинг бошқа асосий компонентларини ирсий белгилаб берилганлиги хақида тушунча шаклланди (Пузырев В.П., 2006; Teran-García M., 2007). АГ ва МС патогенезида иштирок этувчи асосий номзод генлар деб бош физиологик тизимлар: РААТ, САТ ишига жавобгар генлар ҳамда эндотелий фаолияти, глюкоза ва липид алмашинувини бошқарувчи генлар тан олинган (M.E. Dickson, C.D. Sigmund, 2006; Y. Yamada, 2007; Пузырев В.П., 2011; Минушкина Л.О, Затейщиков Д.А., 2011). Бугунги кунда МСли беморларда АГни даволашнинг асосий қоидалари аниқ шаклланган бўлиб, бу – тўлиқ

метаболик назорат остида асоратлар ривожланишининг олдини олишдир (Mancia G., 2013; Alberti K.G., 2006; Мамедов М.Н., 2005).

Ўзбекистонда юрак-қон томир касалликларини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олиш масалаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Хусусан, АГ, юрак ишемик касаллиги, кардиомиопатия ва бошқа касалликларнинг ривожланишида иштирок этувчи номзод генлар аниқланган (Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., 2005; Хамидуллаева Г.А., 2010; Шек А.Б., 2012; Камилова У.К., 2013; Гадаев А.Г., 2000 ва бошқалар), АГни даволашда антигипертензив дори воситаларининг самарадорлиги ва фармакогенетик хусусиятлари баҳоланган (Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2009), МСнинг тарқалиши (Мухиддинова Г., 2010), унинг патогенетик жиҳатлари ва клиник кечиши аниқланган (Каюмов У.К., 2005; Саидов С., 2006; Убекова Н.Р., 2013).

Бироқ илмий адабиётларда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, республикамизда АГ ва МСни ривожланишида иштирок этувчи номзод генлар кенг қамровда ўрганилмаган. Шунингдек, ўзбек миллатига мансуб беморларда МС таркибидаги АГни даволашда номзод генларни полиморфизмининг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда даволаш алгоритмлари яратилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази Артериал гипертензия лабораториясининг илмий ишлари доирасида “Эссенциал гипертензияда юрак қон-томир ремоделинги ривожланишида ва гипотензив дори воситаларини аъзоларни ҳимояловчи таъсирида генетик полиморфизмнинг роли ва генларнинг ўзаро таъсирини текшириш” номли А-9-138 ва “РААТ генлари полиморфизми: ўзбек миллатига мансуб кишиларда эссенциал гипертензия патогенези ва фармакогенетикасининг жиҳатлари” номли ИТД-1109-11.3-18631 лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади МС таркибида АГнинг клиник-метаболик ўзига хослиги ва молекуляр-генетик жиҳатларини аниқлаш, фармакотерапиянинг оптимал режимларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

МС таркибидаги АГли беморларда клиник-гемодинамик кўрсаткичлар ва эндотелийнинг функционал ҳолатини углевод ва липид метаболизмининг кўрсаткичлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб АГ ва МСли беморларда РААТ (ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), бета-адренорецепторлар (ADRB3), пероксисомалар пролифераторининг γ-рецепторлари (PPARγ), инсулиннинг 1-тур рецепторлари субстрати (IRS-1) генлари полиморфизмларининг тарқалганлигини аниқлаш;

АГ ва МСли беморларда юрак-қонтомирларнинг ремоделланиши ва метаболик бузилишлар кўрсаткичларини РААТ, ADRB3, PPARγ, IRS-1 генларининг маълум генотип ва аллеллари билан боғлиқлигини аниқлаш;

АГ ва МСли беморларда амлодипин асосидаги комбинацияли антигипертензив даволашнинг иккита режими самарадорлигини қиёсий баҳолаш;

РААТ, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларнинг полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда МСда АГни даволашга фармакогенетик ёндашишни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўзбек миллатига мансуб I-III даражали АГ (ESC/ESH, 2007) ва МСли (IDF, 2005) 243 нафар эркак беморлар олинди. Назорат гуруҳини ўзбек миллатига мансуб 58 нафар соғлом эркак ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предмети анамнез, физикал маълумотлар, марказий гемодинамика, эндотелий фаолияти, углевод ва липид метаболизмининг кўрсаткичлари ташкил этади. Тадқиқотда кон зардоб, сийдик ҳамда беморлар ва соғлом кишиларнинг ДНКси текширилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик текширув, статистик таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор клиник-гемодинамик, метаболик ва молекуляр-генетик текширишлар асосида ўзбек миллатига мансуб эркак беморларда МС таркибида АГ ривожланишининг ўзига хослиги аниқланган;

АБни суткалик профили ва ритми бузилишлари билан бирга кечувчи чап қоринча (ЧҚ) ва томирларнинг ремоделланиш жараёнларининг ифодаланганлиги ИР ва дислипидемиyani ўзига хос тури билан узвий боғлиқлиги асосланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб АГ ва МСли эркак беморларда ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмлари тарқалишининг ўзига хослиги аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб эркак беморларда МС таркибида АГни ривожланиш хавфининг молекуляр-генетик белгилари аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб беморларда МС таркибида АГ ривожланиши ҳамда ЧҚ ва томирларнинг патологик ремоделланиши хавфининг молекуляр-генетик белгилари кўрсатиб берилган;

АГ ва МСли беморларда амлодипинни моксонидин ва периндоприл билан комбинирлашган даволашнинг самарадорлиги асослаб берилган;

илк бор ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда АГ ва МСли беморларда амлодипинни моксонидин ва периндоприл билан комбинирлашган даволашга бўлган жавобнинг фармакогенетик ўзига хослиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

АГ ва МСли беморларда ЧҚнинг патологик ремоделланиш хавфи ва томир асоратларининг хавфини прогнозлаш учун РААТ генлари ва ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмларини аниқлаш тавсия этилган.

АГ ва МСли беморларда гиперинсулинемия мавжуд бўлганида АБни самарали назорат қилиш ва ИР даражасини камайтиришга ёрдам берувчи амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаш тавсия этилган.

АГ ва МСли беморларда АГ, ЧҚ ва томирларнинг ремоделланиш жараёнларини самарали назорат қилиш мақсадида метаболик нейтрал таъсирли, ЧҚГни кўпроқ регрессиясига ва эндотелийни функционал ҳолатини нормаллашувига ёрдам берувчи амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш тавсия этилган.

AGTR2 генининг 1676А полиморфизмини G-аллели ташувчилигида ЧҚГ регрессияси ва эндотелий дисфункциясининг самарали назорати мақсадида амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш тавсия этилган.

АГ ва МСли беморларда РААТ генлари ва ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмларини аниқлаш амлодипинни моксонидин ёки периндоприл билан комбинирлашган даволашни танлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли миқдордаги материалда бажарилганлиги билан асосланган, шунингдек, кенг қамровли клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик текширишларнинг миқдорий натижалари замонавий статистик усуллар ёрдамида тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, углевод ва липид метаболизмининг кўрсаткичларини аниқлашни ўз ичига олган комплекс текшириш ЧҚ ва томирларни ремоделланиш жараёнини ривожланиши ҳамда АГнинг кучайишини олдиндан айтиб бериш имкониятини яратади. Юқорида кўрсатиб ўтилган жараёнларнинг ривожланиш хавфини олдиндан айтиб бериш мақсадида беморларни AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, PPAR γ , ADRB3 генларининг полиморфизмларига генотиплаш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, АГ ва МСли беморларда амлодипинни периндоприл ва моксонидин билан биргаликда қўллаш юқори антигипертензив самарадорлиги ва нишон аъзоларнинг ҳимояси туфайли беморларда асоратлар ривожланишини камайтиради. Номзод генларнинг полиморфизмини ўрганиш индивидуал «генетик» паспорт яратиш ва персоналлашган даволашга имкон беради. Ўзбек миллатига мансуб АГ ва МС беморларда генетик полиморфизмларнинг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда АГни комбинирлашган даволашни оптималлаштириш алгоритми ишлаб чиқилган. Тақдим этилган хулоса ва таклифлар АГ ва МС ривожланишининг генетик детерминантларини аниқлаш, фармакогенетика ва фармакогеномика бўйича илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга катта ҳисса қўшади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. МС таркибидаги АГнинг молекуляр-генетик жиҳатлари ва фармакотерапиянинг оптимал усуллари ишлаб чиқиш бўйича илмий-тадқиқот натижалари асосида:

«Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертонии» мавзусидаги монографияси тасдиқланди ва чоп этилди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 сентябрдаги 8н-д/20-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижалар асосида ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда АГнинг молекуляр-генетик детерминантларини аниқлаш касаллик ривожланиши ва нишон аъзоларининг шикастланишига мойилликни аниқлаш ҳамда касалликнинг олдини олишга қаратилган даволаш-профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга имкон яратган;

«Метаболический синдром» мавзусида услубий қўлланма ишлаб чиқилди ва тасдиқланди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 сентябрдаги 8н-д/20-сон маълумотномаси). Олинган натижалар асосида АГ ва МС компонентларини даволашда ижобий самарага эришилгани, юрак-қон томир асоратлари ва қандли диабет пайдо бўлишини камайиши аниқланган;

«Метаболик синдромда артериал гипертензияни даволаш» мавзусида услубий тавсиянома ишлаб чиқилди ва тасдиқланди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 сентябрдаги 8н-д/20-сон маълумотномаси). Олинган натижалар асосида МСда АГни даволашда амлодипинни моксонидин билан бирга қўллаш АГ ва МСли беморларда АБнинг мақсадли кўрсаткичларига тезроқ эришиши ва ИРни камайтириши аниқланган.

МСда АГнинг молекуляр-генетик детерминантларини, эрта диагностика мезонларини аниқлаш ва фармакотерапияни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар 7-сон клиник касалхонаси, Наманган вилоят кардиология диспансери иш жараёнига ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг кардиология ва терапия кафедраларининг ўқув жараёнларига тадбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 12 сентябрдаги 8н-д/20-сон маълумотномаси). Амалиётга жорий қилинган тавсиялар натижасида МС ва АГни эрта ташхислаш, касалликнинг клиник кечишини, унинг асоратлари ривожланиш хавфини баҳолаш, даволаш ва олдини олишга самарали ёндашувни аниқлаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 15 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 80 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ҳамда 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этди.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«МС таркибида АГ патогенези, генетик детерминантлари, фармакотерапияси ва фармакогенетикасининг замонавий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида юрак қон-томир асоратлари хавфининг етакчи предиктори бўлган МС ҳақида, МСда АГни ривожланиш механизмлари, МСнинг патогенетик таркибий қисмларини ирсий белгилаб берилганлиги, МС таркибида АГ фармакотерапияси ва фармакогенетикаси тўғрисида замонавий тушунчалар адабиётлар таҳлили асосида ёритилган.

Диссертациянинг **«Клиник материалнинг умумий тавсифи ва текшириш усуллари»** номли иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва услублари баён этилган. Ишнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ АГли 243 нафар бемор 2007-2011й.й. давомида комплекс текширишдан ўтказилди. Илмий изланиш Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази базасида бажарилди. Диссертация ишида АГ ва МС ташхисини клиник тасдиқлаш ESC/ESH (2007й.) таснифи ва IDF (2005й.) мезонлари бўйича ўтказилди.

Ўзбек миллатига мансуб 243 нафар АГли эркак беморлар клиник текширишдан ўтказилди. Беморларнинг ўртача ёши $45,2 \pm 10,8$ ёш, АГнинг ўртача давомийлиги $4,8 \pm 4,0$ йилни ташкил қилди. Симптоматик АГ, III-IV фс зўриқиш стенокардияси, II-III даражадаги сурункали юрак етишмовчилиги, юрак ритмининг бузилиши, ўткир коронар синдром, охирги олти ой давомида бош мия қон айланишининг ўткир бузилиши, инфарктдан кейинги кардиосклероз, ҚД, жигар ва буйрак етишмовчили ва оғир ёндош касаллиги бўлган беморлар текширишга олинмади.

Барча беморларда липид спектри, қондаги глюкоза, инсулин миқдорини аниқлаш, ИР кўрсаткичлари (НОМА-IR, ТГ/ЛВП, VAI, MI), микроальбуминурия (МАУ), электрокардиограмма, эхокардиография, АБни суткалик мониторинг, реактив гиперемия синамасы ва интима-медиа комплекси (ИМК) қалинлигини аниқлашни ўз ичига олувчи лаборатор ва инструментал текшириш усуллари ўтказилди.

Ишда молекуляр-генетик текширишлар учун ўзбек миллатига мансуб 166 нафар АГ ва МСли беморларнинг ДНК намуналари ишлатилди. Назорат гуруҳини жинси, ёши бўйича беморларга қиёслана оладиган ва АГ бўйича наслий мойиллиги бўлмаган ўзбек миллатига мансуб 58 нафар соғлом кишилар ташкил қилди. Полимераза занжирли реакция ёрдамида РААТ генлари ва ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмлари аниқланди.

Ўрганилган номзод генлар

Номзод генлар	Полиморфизм	SNP
Ангиотензиноген (<i>AGT</i>)	<i>Met235Thr</i>	rs699
Ангиотензин-айлантирувчи фермент (<i>ACE</i>)	<i>I/D</i>	rs4646994
Ангиотензин II нинг 1-тур рецептори (<i>AT1R</i>)	<i>A1166C</i>	rs 5186
Ангиотензин II нинг 2-тур рецептори (<i>AT2R</i>)	<i>G1675A</i>	rs 1403543
Альдостерон синтаза <i>CYP11B2</i>	<i>C-344T</i>	rs 1799998
β 3-адренорецепторлар (<i>ADRB3</i>)	<i>Trp64Arg</i>	rs 4994
Пероксисомалар пролиферацияси активаторини γ 2 турдаги рецепторлари (<i>PPARG2</i>)	<i>Pro12Ala</i>	rs 1801282
1-турдаги инсулин рецепторларининг субстрати (<i>IRS-1</i>)	<i>Gly972Arg</i> <i>Ala513Pro</i>	rs 1801278 rs 2943641

АГ ва МСли 70 нафар бемор комбинирлашган даволаш гуруҳига киритилди. Биринчи гуруҳ беморлари амлодипинни моксонидин билан комбинациясини, иккинчи гуруҳ беморлари эса амлодипинни периндоприл билан комбинациясини қабул қилди. Даволаш давомийлиги 12 ҳафтани ташкил қилди.

Тадқиқотлардан олинган натижаларнинг статистик таҳлили «Statistica Soft 6.0» дастури ёрдамида бажарилди. Нисбий хавф (OR) ирсий моделларни қўллаган ҳолда ҳисобланди. Ҳисоблашлар Россия Давлат Илмий Маркази «Давлат Генетика Илмий Текшириш Институти» томонидан яратилган онлайн дастур ёрдамида http://gen-expert.ru/calculator_or.php. сайтида бажарилди.

Диссертациянинг «МС таркибидаги АГ ва аъзолар ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида тадқиқотнинг клиник ва инструментал текширув усуллари натижаларининг таҳлили асосида АГ ва МСли беморларда АГ, аъзоларни шикастланиш профили ва метаболик бузилишларнинг ўзига хос хусусиятлари ёритилган. Таҳлил учун беморлар иккига МСли (n=178) ва МСсиз (n=65) гуруҳга бўлинди.

ҚБни суткалик мониторинг натижалари таҳлил қилинганда АГ ва МСли беморлар гуруҳи ўртача суткалик САБ ва ДАБ, ўртача кундузги САБ, ўртача тунги САБ кўрсаткичлари АГ ва МСсиз беморлар гуруҳига қараганда кўпроқ кўтарилиши ҳамда САБ ва ДАБ кундузги ва тунги соатларда юклама индексининг ошиши аниқланди. АГ ва МСли беморлар гуруҳи АБ профилининг тузилиши билан ажралиб турди. Бунда САБ бўйича овердипперлар сонининг устунлиги кузатилди.

ЧҚнинг ремоделланишини кўрсатувчи параметрлар, хусусан, қоринчалараро тўсиқ қалинлиги (КТҚ), охирги диастолик размер (ОДР), охирги систолик размер (ОСР), охирги диастолик ҳажм (ОДХ) ва охирги систолик ҳажм (ОСХ), шунингдек, ЧҚ миокард массаси (ЧҚММ) ва ЧҚММ индекси (ЧҚММИ) кўпроқ ифодаланган ўзгаришлар билан характерланади ва статистик ишончли равишда АГ ва МСсиз беморлардан фарқ қилади. Елка артерияси (ЕА) диаметрининг ўсиши АГ ва МСли беморлар гуруҳида АГ ва МСсиз беморлар гуруҳига қараганда ишонарли равишда паст бўлди.

АГ ва МСли беморларда пропорционал/нопропорционал ЧҚММни баҳолаганимизда қуйидаги ўзига хосликлар аниқланди. Хусусан, иккала АГ ва МСли ҳамда АГ ва МСсиз гуруҳларда пропорционал юқори ЧҚММнинг (>128%) бир хил частотада учрашида ($\chi^2=0,587$, $p=0,444$) АГ ва МСли беморлар орасида кучли ифодаланган пропорционал юқори ЧҚММли (>184%) шахсларни ишончли равишда кўплиги аниқланди ($\chi^2=18,751$, $p=0,000$). Пропорционал ва пропорционал юқори ЧҚММни ҳисобга олган ҳолдаги клинко-демографик ва лаборатор кўрсаткичлар таҳлили бир қатор омилларни (ёш, АГни давомийлиги, САБ, ДАБ) пропорционал юқори ЧҚММни ривожланишига ҳиссасини аниқлади. Бунда АГ ва МСли беморлар гуруҳида пропорционал юқори ЧҚММ қон зардобдаги инсулин ($p=0,012$) ва НОМА-IR ($p=0,031$) индексини юқори кўрсаткичлари билан ажралиб турди. Бу ЧҚММнинг ифодаланган диспропорционаллигини ривожланишида ГИнинг ҳиссасини кўрсатади.

АГ ва МСли беморлар гуруҳи АГ ва МСсиз беморлар билан солиштирилганда тана вазни индекси (ТВИ), бел айланаси (БА) ҳамда наҳорги глюкоза, зардобдаги инсулин миқдори, ИР кўрсаткичларининг (НОМА-IR, ТГ/ЮЗЛ ХС, VAI, MI) кўп ва ишончли ошиши билан ажралиб турди. Липид профили параметрлари орасида триглицеридлар (ТГ) ($p=0,00003$) ва умумий холестерин (ХС) ($p=0,0001$) миқдорини ишончли равишда юқорилигини таъкидлаш лозим.

Келгуси таҳлил жараёнида МС компонентлари сонига қараб гуруҳлар ташкил қилинди. Шунинг таъкидлаш жоизки, АГ ва МСли беморлар орасида МСнинг 3 компоненти [(абдоминал семизлик (АС)+АГ)+↑ТГ ёки ↓юқори зичликдаги липопротеинлар холестерини (ЮЗЛ ХС) ёки глюкозага толерантликнинг бузилиши (ГТБ)] 122 нафар беморда кузатилди. МСнинг 4 компоненти [(АС+АГ+↑ТГ) ёки ↓ЮЗЛ ХС ёки ГТБ] 48 нафар беморда, 5 компоненти эса (АС+АГ+↑ТГ+↓ЮЗЛ ХС+ГТБ) 9 нафар беморда аниқланди. Кейинги таҳлил учун 4 ва 5 компонентли беморлар бир гуруҳга бирлаштирилди.

Марказий ва тизим гемодинамикаси кўрсаткичлари, эндотелий дисфункцияси белгиларини МС компонентларининг сонига боғлиқ равишда ўрганиш давомида қуйидаги ўзига хос хусусиятлар аниқланди (2-жадвал).

**МС компонентлари сонига боғлиқ ҳолда марказий ва тизим
гемодинамикаси ва эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари**

Параметрлар	АГли МСсиз n=65	3 комп. (АС+АГ+↑ТГ ёки ↓ЮЗЛ ХС ёки ГТБ) n=122	4 +5комп. (АС+АГ+↑ТГ + ↓ ЮЗЛ ХС ва/ёки ГТБ) n=57	F/p
САБ (мм с.у.)	153,5±13,3	158,2±13,7	162,9±12,7	7,525/0,000
ДАБ(мм с. у.)	98,9±8,2	99,5±9,3	100,1±10,0	0,253/0,777
ПБ (мм с. у.)	54,5±5,1	58,7±6,4	62,8±5,7	29,959/0,000
ЮУС	76,32±9,16	76,90±10,9	80,06±12,8	2,116/0,123
ЧҚММИ (г/м ²)	143,42±28,47	150,26±32,99	167,58±40,78	8,237/0,0001
ИМК (мм)	0,82±0,21	0,92±0,26	0,93±0,23	4,414/0,013
ΔД (%)	6,6±5,55	4,71±5,42	3,5±5,42	5,132/0,007
МАУ (мг/л)	15,55±12,18	25,88±36,5	30,54±20,5	4,652/0,010

МС компонентлари тўпланиши САБ ва пульс босимини (ПБ) кўпроқ ошиши ҳамда ЧҚ ва томирлар ремоделинг жараёнларининг ифодаланганлигини чуқурлашиши билан бирга кечади. Хусусан, ЧҚММИ 4+5 компонентли беморлар гуруҳида 3 компонентли беморлар гуруҳига қараганда ўртача 11,5%га юқори бўлди. ИМК қалинлиги ва МАУ ҳам кўпроқ ифодаланган ўзгаришлар билан ажралиб турди. АГ ва МСли беморларда АГ ва МСсиз беморларга қараганда елка артерияси (ЕА) диаметрининг ўсишини умумий бузилишида бу кўрсаткич 4+5 компонентли беморларда 3 компонентли беморлар гуруҳига қараганда кўпроқ даражада пасайиши (ўртача 25%га) кузатилди. МС компонентлари миқдорининг ошиши текширилган беморларда углевод ва липид профилининг чуқур бузилишлари билан бирга кечди. Липид ва углевод метаболизмининг барча ўрганилган кўрсаткичлари 4+5 компонентли гуруҳда 3 компонентли гуруҳга қараганда юқори фарқлар билан ажралиб турди (3-жадвал).

**МС компонентлари сонига боғлиқ ҳолда метаболик профиль
кўрсаткичлари**

Параметрлар	АГ ли МСсиз n=65	3 комп. (АС+АГ+↑ТГ ёки ↓ЮЗЛ ХС ёки ГТБ) n=122	4 +5комп. (АС+АГ+↑ТГ + ↓ ЮЗЛ ХС ва/ёки ГТБ) n=57	F/p
Глюкоза наҳорга (ммоль/л)	4,73±0,41	5,08±0,81	5,20±0,93	6,735/0,001
Глюкоза юкламадан 2соатдан кейин (ммоль/л)	5,30±1,28	5,44±1,21	7,27±3,10	11,101/0,0001
Инсулин (МЕД/мл)	9,74±5,67	18,09±14,02	21,35±17,63	3,15/0,048
УХС (мг/дл)	203,88±39,82	228,56±43,58	226,0±41,25	7,744/0,000
ТГ (мг/дл)	149,05±74,53	208,70±138,67	278,02±154,97	15,111/0,000
ЮЗЛХС (мг/дл)	41,35±7,68	42,88±7,89	37,79±4,85	9,611/0,000
КЗЛХС (мг/дл)	133,28±34,94	143,72±38,20	135,59±31,49	2,139/0,12
ИА	3,99±1,03	4,44±1,16	5,57±1,34	29,42/0,000
НОМА-IR	2,08±1,26	3,92±3,23	5,25±4,58	3,941/0,023
ТГ/ЮЗЛХС	3,65±1,86	4,86±3,18	8,12±4,48	30,67/0,000
VAI	1,65±0,65	2,81±1,81	4,86±2,60	48,07/0,000
МИ	7,13±4,03	9,34±6,41	20,38±12,63	29,42/0,000

Диссертациянинг «РААТ, бета-адренорецепторлар, пероксисомалар пролифераторининг γ-рецепторлари, инсулиннинг 1-тур рецепторлари субстрати генларининг полиморфизмлари ҳамда АГ ва МСли беморларда юрак-қон томир ремоделинги» деб номланган тўртинчи бобида ўзбек миллатига мансуб АГ ва МСли беморларда РААТ (AGT, ACE, AT1R, AT2R, CYP11B2), ADRB3, PPARγ, IRS-1 генлари полиморфизмларининг тарқалишини ўрганиш ва МС таркибида АГ ривожланишининг ирсий хавфини ҳисоблаш натижалари ёритилган.

AGT генининг M235T полиморфизми тарқалиш частотаси 163 нафар АГ ва МСли беморларда ўрганилди. Бунда MM-генотип 11 (6,7%) беморда, MT-генотип – 136 нафар (83,4%) беморда ва TT-генотип – 16 нафар (9,8%) беморда кузатилди; M-аллель 158 (48,5%) ҳолатда, T-аллель эса 168 (51,5%) ҳолатда аниқланди. Соғлом кишиларда MM : MT : TT генотиплар ва M : T

аллеллар нисбати мос равишда 13,8% : 60,3% : 25,9% ва 44% : 56% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида AGT гени генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=2.93$, $p=0.09$). AGT генининг M235T полиморфизми генотиплари тарқалишининг қиёсий таҳлили МТ-генотипи соғлом кишиларга қараганда беморларда кўп учрашини кўрсатди ($p=0.001$, ирсиятни умумий модели бўйича).

ACE гени I/D полиморфизмининг тарқалиши 157 нафар АГ ва МСли беморларда ўрганилди. II-генотип – 37 (23,6%) беморда, ID-генотип – 81 (51,6%) беморда ва DD-генотип – 39 (24,8%) беморда аниқланди; I-аллель 155 (49,4%) ҳолатда, D-аллель эса 159 (50,6%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда II : ID : DD генотиплари ва I : D аллелларининг нисбати мос равишда 36,2% : 37,9% : 25,9% ва 55,2% : 44,1% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ACE гени I/D полиморфизми генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=3.15$, $p=0.08$). ACE генининг I/D полиморфизми генотип ва аллеллари тақсимланишининг қиёсий таҳлилида ирсият моделлари бўйича ушбу полиморфизм аллель ва генотипларининг тарқалиши бўйича соғлом кишилар ва беморлар ўртасида фарқ топилмади. Лекин шуни таъкидлаб ўтиш зарурки, ирсиятни доминант модели бўйича таҳлил қилинганда беморларда I/D+D/D генотиплар йиғиндисининг статистик ишончлилиқ даражасига яқин ошиши кузатилди ($\chi^2=3.44$, $p=0.06$).

AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг частотаси 149 АГ ва МСли беморда ўрганилди. AA-генотип – 103(69,1%) нафар беморда, AC-генотип – 43 нафар (28,9%) беморда ва CC-генотип – 3 нафар (2%) беморда аниқланди; A-аллель 249 (83,6%) ҳолатда, C-аллель эса 49 (16,4%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда AA : AC : CC генотиплар ва A : C аллеллар нисбати мос равишда 67,2% : 32,8% : 0% ва 83,6% : 16,4%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида AGTR1 гени A1166C полиморфизми генотиплар частотасини тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=2.23$, $p=0.14$). AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг аллель ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлилида беморларда соғлом кишиларга қараганда A-аллелни статистик ишончли равишда кўпроқ учраши кузатилди (ирсиятнинг мультипликатив модели $\chi^2=3.98$, $p=0.05$). Шунингдек, беморларда соғлом кишиларга қараганда AA-генотипи ирсиятнинг умумий модели ($\chi^2=6.43$, $p=0.04$), аддитив модели ($\chi^2=4.23$, $p=0.04$) ва рециссив модели бўйича ($\chi^2=5.28$, $p=0.02$) бўйича статистик ишончли равишда кўпроқ учраши кузатилди. Шуни айтиб ўтиш лозимки, назорат гуруҳида CC-генотипи умуман кузатилмади.

AGTR2 гени G1676A полиморфизмининг частотаси 157 нафар беморда ўрганилди. Ушбу геннинг X-хромосомага боғланганлигини ҳисобга олган ҳолда аллелларнинг частотаси ўрганилди. G-аллель – 140 нафар (62,4%) беморда, A-аллель эса 59 нафар (37,6%) беморда ($\chi^2=18,395$, $df=1$, $p=0,000$) кузатилди. Соғлом кишиларда G- ва A-аллелларини нисбати 58,6% : 41,4%ни ташкил қилди ($\chi^2=2,793$, $df=1$, $p=0,095$). Шундай қилиб AGTR2 гени G1676A полиморфизми G-аллелининг тўпланиши аниқланди.

CYP11B2 гени C-344T полиморфизмининг частотаси 150 нафар беморда ўрганилди. CC-генотип 17 нафар (11,3%) беморда, CT-генотип – 96 нафар (64%) беморда ва TT-генотип – 37 нафар (24,7%) беморда аниқланди; C-аллель 130 (43,3%) ҳолатда, T-аллель эса 170 (56,7%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда CC : CT : TT генотипларнинг ва C : T аллелларининг нисбати мос равишда 22,4% : 51,7% : 25,9% ва 48,3% : 51,7%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида CYP11B2 гени C-344T полиморфизми генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=0.07$, $p=0.79$). CYP11B2 гени C-344T полиморфизми аллель ва генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлилида ирсиятнинг мультипликатив, умумий, аддитив ва рецессив моделлари бўйича беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасида ишончли фарқ топилмади. Лекин ирсиятнинг доминант модели бўйича таҳлили назорат гуруҳига қараганда беморларда CT+TT генотипларининг ишончли равишда кўп учраши аниқланди ($\chi^2=4.16$, $p=0.04$).

ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг частотаси 159 нафар беморда ўрганилди. TT-генотип – 77 нафар (48,4%) беморда, TA-генотип – 81 нафар (50,9%) беморда, AA-генотип – 1 нафар (0,7%) беморда аниқланди; T-аллель 234 (74,1%) ҳолатда, A-аллель эса 82 (25,9%) ҳолатда кузатили. Соғлом кишиларда TT : TA : AA генотиплари ва T : A аллеллари мос равишда 34% : 59,6% : 6,4% ва 63,8% : 36,2%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизми генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=3.96$, $p=0.05$). ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизми аллель ва генотипларининг тарқалишини ирсиятнинг умумий ($\chi^2=8.36$, $p=0.02$), аддитив ($\chi^2=5.18$, $p=0.02$) ва рецессив ($\chi^2=3.03$, $p=0.02$) моделлари бўйича қиёсий таҳлили беморларда назорат гуруҳига қараганда TT-генотипининг частотаси статистик ишончли равишда ошишини аниқлади. Бундан ташқари, ирсиятнинг доминант модели бўйича беморларда назорат гуруҳига қараганда TT+TA генотипларининг йиғиндисини ишончли равишда кўпроқ учраши аниқланди ($\chi^2=6.31$, $p=0.01$).

PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизмининг частотаси 161 нафар беморда ўрганилди. Pro/Pro-генотип 134 нафар (83,2%) беморда, Pro/Ala-генотип 25 нафар (15,5%) беморда ва Ala/Ala-генотип 2 нафар (1,2%) беморда аниқланди; Pro-аллель 293 (91%) ҳолатда, Ala-аллель эса 29 (9%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда Pro/Pro : Pro/Ala : Ala/Ala-генотиплари ва Pro : Ala аллелларининг нисбати мос равишда 70,7% : 29,3% : 0% ва 85,4% : 14,6%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизми генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=1.71$, $p=0.19$). PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизмини генотип ва аллелларининг тақсимланишини ирсиятнинг рецессив модели бўйича қиёсий таҳлилида беморларда назорат гуруҳига қараганда Pro/Pro-генотип ишонарли равишда кўп учради ($p=0,04$).

IRS-1 гени Ala513Pro полиморфизмининг частотаси 166 нафар беморда ўрганилди. Ala/Ala-генотип – 161 нафар (97%) беморда, Ala/Pro-

генотип – 5 нафар (3%) беморда аниқланди, Pro/Pro-генотип эса кузатилмади; Ala-аллель 327 (98,5%) ҳолатда, Pro-аллель эса 5 (1,5%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда фақат Ala/Ala-генотип аниқланди, Ala/Pro ва Pro/Pro-генотиплар эса умуман аниқланмади ва Ala-аллель 116 (100%) ҳолатда кузатилди. Назорат гуруҳида IRS-1 гени Ala513Pro полиморфизми генотиплар частотасининг тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=0.00$, $p=1$). IRS-1 генининг Ala513Pro полиморфизми генотип ва аллелари тақсимланишининг ирсият моделлари бўйича қиёсий таҳлили соғлом кишилар ва беморлар ўртасида статистик ишончли фарқ топилмади.

IRS-1 гени Gly972Arg полиморфизмининг частотаси 164 нафар беморда ўрганилди. Gly/Gly-генотип – 158 нафар (96,3%) беморда, Gly/Arg генотип – 6 нафар (3,7%) беморда аниқланди, Arg/Arg генотип кузатилмади; Gly-аллель 322 (98,2%) ҳолатда, Arg-аллель эса 6 (1,8%) ҳолатда кузатилди. Соғлом кишиларда Gly/Gly : Gly/Arg : Arg/Arg генотиплари ва Gly : Arg аллелларининг нисбати мос равишда 96,6% : 3,4% : 0% ва 98,3% : 1,7%ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида IRS-1 гени Gly972Arg полиморфизмини генотиплар частотасини тақсимланиши Харди-Вайнберг тақсимотига мос келди ($\chi^2=0.02$, $p=0.89$). IRS-1 гени Gly972Arg полиморфизмини генотип ва аллеларини тақсимланиши ирсият моделлари бўйича қиёсий таҳлилида соғлом кишилар ва беморлар ўртасида статистик ишончли фарқ топилмади. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, АГ ва МСли беморларда ҳам, соғлом кишиларда ҳам IRS-1 гени Gly972Arg полиморфизми Gly/Gly гомозиготларининг кўп учраши ва Arg/Arg гомозиготларини эса учрамаслиги ҳамда Gly-аллелининг кўп йиғилиши кузатилди.

Кейинги текширишлар жараёнида биз PAAT, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларнинг ўрганилган полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда МС таркибида АГ ривожланишининг ирсий хавфини аниқладик. Аллеллар бўйича статистик таҳлил қуйидагиларни аниқлади: AGTR1 гени A1166C полиморфизмини А-аллели ва AGTR2 гени G1676A полиморфизмининг G-аллели ташувчилари МС таркибида АГ ривожланишининг юқори хавфига эга. АГ ривожланишининг нисбий хавфи даражасини кўрсатувчи эҳтимоллик нисбати (OR) бу аллеллар ташувчилари учун мос равишда 1.79 (CI_{95%} 1.00 – 3.18) ва 1.17 (CI_{95%} 0.63- 2.17) ни ташкил қилди (6-жадвал).

7-жадвалда келтирилган натижаларнинг таҳлилида шу маълум бўлдики, МТ (AGT гени), АА (AGTR1 гени), С/Т+Т/Т (CYP11B2 гени), ТТ (ADRB3 гени) ва Pro/Pro (PPAR γ гени) генотипларнинг ташувчилари МС таркибида АГ ривожланишининг юқори хавфига эга. АГ ривожланишининг нисбий хавфи даражасини кўрсатувчи эҳтимоллик нисбати (OR) бу генотиплар ташувчилари учун мос равишда 3,31 (CI_{95%} 1,70-6,46), 2,09 (CI_{95%} 1,10 – 3,95), 1,82 (CI_{95%} 0,92-3,59), 2,06 (CI_{95%} 1,02 – 4,15) ни ташкил қилди.

6-жадвал

Назорат гуруҳи ҳамда АГ ва МСли беморлар ўртасида аллеллар тарқалишининг статистик ишончли фарқлари ва ирсий хавфни ҳисоблаш

Ген	Аллеллар	OR		P
		Кўрсаткич	95% CI	
AGTR1 A1166C	Аллель А	1.79	1.00 – 3.18	$\chi^2=3.98$ p=0.05
	Аллель С	0.56	0.31 – 1.00	
AT2R G1676A	Аллель G	1.17	0.63- 2.17	$\chi^2=6,19$ p=0,01

7-жадвал

Назорат гуруҳи ҳамда АГ ва МСли беморлар ўртасида аллеллар тарқалишининг статистик ишончли фарқлари ва ирсий хавфни ҳисоблаш

Ген	Генотиплар	OR		P
		Кўрсаткич	95% CI	
AGT M235T	ММ	0,45	0,17-1,19	$\chi^2=13,27$ p=0,001
	МТ	3,31	1,70-6,46	
	ТТ	0,31	0,14-0,68	
AGTR1	A/A	2.09	1.10 – 3.95	$\chi^2=6.43$ p=0.04
	A/C	0.45	0.24 – 0.86	
	C/C	1.24	0.06 – 26.11	
CYP11B2 C-344T	CC	0.44	0.20 – 0.98	$\chi^2=4.16$ 0.04
	C/T+T/T	2.26	1.02 – 5.02	
ADRB3 Trp64Arg	ТТ	1,82	0,92-3,59	$\chi^2=8,36$ p=0,02
	ТА	0,70	0,36-1,36	
	АА	0,09	0,01-0,91	
PPAR γ Pro12Ala	Pro/Pro	2.06	1.02 – 4.15	$\chi^2=4.18$ p=0.04
	Pro/Ala+ Ala/Ala	0.49	0.24 – 0.98	

Кейинчалик АГ ва МСли беморларда РААТ, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда тизим ва марказий гемодинамика кўрсаткичлари ҳамда эндотелий дисфункцияси (ЭД) белгиларининг ўзига хослиги ўрганилди.

AGT генининг M235T полиморфизмини ҳисобга олган ҳолдаги таҳлил шуни кўрсатдики, TT-генотипини ташувчилари ЧҚММ ($p=0,035$), ЧҚММИ ($p=0,038$) ва ЧҚ орқа девори қалинлиги ($p=0,025$) юқорироқ кўрсаткичлари билан ажралиб турди.

Ўрганилган кўрсаткичлар ACE гени I/D полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилинганда D-аллелни ЧҚ ремоделингини кўпроқ ифодаланишига ҳиссаси қайд қилинди. Охирги диастолик размер (ОДР) ($p=0,022$) ва изоволумик бўшашиш вақти (ИБВ) ($p=0,04$) DD-гомозиготаларда ва D-аллели ташувчиларида II-генотип ва I-аллель ташувчиларига қараганда ишончли кўпроқ ифодаланган ўзгаришлар билан ажралиб турди. Бунда ЧҚ орқа девори қалинлиги ID-гетерозиготаларда энг кўп бўлди ($p=0,046$).

Биз юрак ва қон-томир ремоделингини AGTR1 генининг A1166C полиморфизмини ҳисобга олган ҳолдаги ўзига хос хусусиятларини топмадик.

AGTR2 генининг G1676A полиморфизми учун бир қатор ўзига хос хусусиятлар аниқланди. Бу геннинг X-хромосома билан боғлиқлигини ҳисобга олиб фақат аллеллараро таҳлил қилинди. Бунда G-аллель ташувчилари A-аллель ташувчиларига қараганда САБ ($p=0,007$), ДАБ ($p=0,05$), ўртача АБ ($p=0,002$) ишончли равишда юқорироқ даражалари билан ажралиб турди. Бу гуруҳ беморларида ЧҚ орқа деворининг қалинлиги ($p=0,026$), деворларнинг нисбий қалинлиги ($p=0,045$) энг кўп кўрсаткичлари ва МАУни ($p=0,011$) кўпроқ ифодаланганлиги аниқланди.

Бизнинг таҳлилимизда CYP11B2 генининг C-344T полиморфизмини юрак ва қон-томирлар ремоделингига ҳиссаси топилмади.

ADRB3 генининг Trp64Arg полиморфизми ўрганилганда бир қатор ўзига хос хусусиятлар аниқланди. Хусусан, TT-гомозиготалар ТА+АА генотипларни ташувчилари гуруҳига қараганда САБ ($p=0,006$), ДАБ ($p=0,0001$), ўртача АБни ($p=0,0001$) юқорироқ даражалари ҳамда қоринчалараро тўсиқ қалинлиги ($p=0,0001$), ЧҚ орқа деворининг қалинлиги ($p=0,0001$), деворларнинг нисбий қалинлиги ($p=0,0001$) юқорироқ кўрсаткичлари билан ажралиб турди. Бу эса ЧҚММ ($p=0,012$), ЧҚММИнинг ($p=0,015$) ишончли равишдаги юқорироқ кўрсаткичлари ва ИБВнинг ($p=0,001$) ошиши билан бирга кечди. ИМК қалинлиги ҳам TT-гомозиготаларда кўпроқ ифодаланган бўлди ($p=0,006$).

PPAR γ генинг Pro12Ala полиморфизми ўрганилган кўрсаткичларни ҳеч қандай ўзига хос хусусиятлари билан бирга келмади.

IRS-1 гени Ala513Pro ва Gly972Arg полиморфизмлари генотип ва аллелларининг тарқалишини ҳисобга олиб, хусусан, Ala/Ala (97%) ва Gly/Gly (96%) генотиплари ташувчилигининг кўплиги туфайли аллеллараро ва генотиплараро таҳлил ўтказиш имкони бўлмади.

Диссертациянинг «МС таркибидаги АГнинг фармакогенетик жиҳатлари» деб номланган бешинчи бобида АГ ва МСли беморларда комбинирлашган антигипертензив даволашнинг турли схемаларини самарадорлигини баҳолашга бағишланган натижалар ҳамда PPAT, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг ўрганилган полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда антигипертензив даволашнинг фармакогенетик жиҳатлари ёритилди.

Терапевтик ёндашувни ҳисобга олиб икки гуруҳ ташкил қилинди: 1-гуруҳ (n=34): амлодипин+моксонидин; 2-гуруҳ (n=36): амлодипин+периндоприл.

Амлодипин ва моксонидин билан даволаш фонида 12-ҳафтанинг охирига келиб Δ САБ – $-17,7 \pm 7,6\%$, Δ ДАБ – $-11,7 \pm 7,8\%$ ни ташкил қилди. ПБ эса $58,4 \pm 5,0$ мм с.у. дан $44,2 \pm 5,2$ мм с.у. гача камайди ($p=0,000$). ЮУС ишончли равишда ўзгармади. САБнинг мақсадли кўрсаткичи 21 нафар (70%) беморда, ДАБни – 11 нафар (36,7%) беморда, бир вақтда САБ ва ДАБни мақсадли кўрсаткичлари 11 нафар (36,7%) беморда эришилди.

Амлодипин ва периндоприл билан даволаш фонида 12-ҳафтанинг охирига келиб Δ САБ $-20,4 \pm 5,4\%$, Δ ДАБ $-18,2 \pm 7,0\%$ ни ташкил қилди. ПБ эса $58,9 \pm 5,5$ мм с.у. дан $45,2 \pm 5,7$ мм с.у. гача камайди ($p=0,000$). ЮУСнинг ишонарли ўзгариши кузатилмади. САБнинг мақсадли кўрсаткичи 25 нафар (75,8%) беморда, ДАБнинг 26 нафар (78,8%) беморда эришилди, бир вақтнинг ўзида САБ ва ДАБнинг мақсадли кўрсаткичига 24 нафар (72,7%) бемор эришди.

Амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаши 12-ҳафтанинг охирига келиб ЧҚММнинг ишонарли равишда камайиши (Δ ИММЛЖ $-9,3 \pm 5,3\%$) билан ажралиб турди, ЧҚДД кўрсаткичларида ҳам ишонарли ижобий ўзгаришлар кузатилди. ЕА диаметри ўсишининг мақсадли кўрсаткичларга эришмаган ҳолда ишончли яхшиланиши кузатилди. ИМК қалинлиги ва МАУ кўрсаткичлари ҳам ишончли равишда камайди.

Ўрганилган кўрсаткичларнинг худди шундай ижобий ўзгаришлари амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаши фонида ҳам кузатилди. Бунда шу нарса диққатни жалб қиладики, юрак ремоделинги параметрларининг кўпроқ яхшиланиши билан бир қаторда ЕА диаметри ўсишининг мақсадли кўрсаткичларга эришилган ҳолда эндотелийнинг функционал ҳолатининг яхшиланиши ҳамда ИМК қалинлиги ва МАУнинг аҳамиятли камайиши кузатилди.

Даволашнинг иккала режими фонида липид ва углевод метаболизмларининг динамик ўзгаришларини баҳолаш жараёнида ўзига хос хусусиятлари аниқланди. Амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаши ТВИ ва БАнинг ишончли камайишига олиб келди, бу амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кузатилмади. Қондаги наҳорги ва юкламадан 2 соатдан кейинги глюкоза миқдоридаги кузатилган ижобий ўзгариш ишончли бўлмади, лекин бунда инсулин миқдори ишонарли равишда 1.8 мартага камайди, бу эса

НОМА-IR индексининг пасайиши билан бирга кечди. Липид профилининг кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

Амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаши липид ва углевод алмашинувига нисбатан нейтрал таъсири билан ажралиб турди.

Амлодипинни моксонидин ва периндоприл билан комбинирлашган даволашнинг иккала режимининг самарадорлиги PPAT, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генлари полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда ўрганилди. Ўрганилган полиморфизмлар тарқалишини ҳисобга олган ҳолда гемодинамика ва эндотелий дисфункциясини текшириладиган кўрсаткичлари билан бирга аллеллараро таҳлили ўтказилди.

AGT гени M235T полиморфизмининг аллеллараро таҳлили даволашнинг ўрганиладиган режимларига жавобини қуйидаги ўзига хос хусусиятларини аниқлади. Хусусан, М-аллели ташувчиларида иккала гуруҳда САБ ва ДАБнинг ижобий ўзгаришлари ва САБнинг мақсадли даражасига эришиши фонида амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш ДАБ назорати бўйича устунлиги қайд этилди. Даволаш жараёнида аниқланган ЧҚММнинг камайиши талаб даражасидаги кўрсаткичларга етди: -10.2% амлодипин ва моксонидин гуруҳи учун ҳамда -12.6% амлодипин ва периндоприл гуруҳи учун.

Т-аллель ташувчилигида ҳам САБ ва ДАБ офис кўрсаткичларининг пасайиши кузатилди, бу антигипертензив таъсир амлодипин ва периндоприл гуруҳида кўпроқ ифодаланган бўлди ($p=0,028$ и $p=0,000$, мос равишда). Аниқланган ЧҚММнинг пасайиши иккала гуруҳда ҳам 10%дан кам бўлди. МАУ динамикаси даволашнинг туридан қатъи назар ишончли бўлди, ΔD нинг ўсиши эса амлодипин ва периндоприл гуруҳида энг яхши бўлди. Т-аллель ташувчиларида даволашнинг иккала режимида ҳам ИМК қалинлигида ижобий ўзгаришлар кузатилмади.

АСЕ гени I/D полиморфизмининг I-аллели ташувчиларида комбинирлашган даволашнинг туридан қатъи назар, САБ ва ДАБни офис кўрсаткичларининг ишончли ижобий ўзгариши аниқланди. Бунда САБ ва ДАБ пасайиш даражаси амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди ($p=0,012$ ва $p=0,000$, мос равишда). Даволашнинг икки гуруҳида ЧҚММИнинг ишончли равишда камайишига қарамадан Δ ЧҚММИ талаб қилинадиган даражасига ($-13,0\pm 4,3\%$) амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида эришилди. МАУнинг самарали назорати ҳамда ЕА диаметри ўсишининг ижобий динамикаси иккала гуруҳда ҳам кузатилди.

Даволашнинг кўриб чиқиладиган турларини антигипертензив самарадорлиги D-аллель ташувчиларида ҳам аҳамиятли бўлди. Бунда ДАБнинг камайиши (худди I-аллель ташувчиларидек) амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди ($p=0,000$). ЧҚММнинг қайд этилган камайиши ҳамда ЕА диаметрининг ўсиши иккала гуруҳда ҳам тавсия қилинган 10%га етмади. Лекин МАУнинг назорати иккала гуруҳда ҳам ишончли бўлди. ИМК қалинлигининг

камаиши даражаси даволашнинг иккала гуруҳида ҳам статистик ишонарли бўлмади.

Комбинирлашган даволашнинг ўрганилаётган вариантларини AGTR1 генининг A1166C полиморфизмининг ҳисобга олган ҳолдаги аллеллараро таҳлили шуни кўрсатдики, А-аллель ташувчилиги иккала гуруҳда ҳам САБ ва ДАБ офис кўрсаткичларининг яхши назорати ва мақсадли кўрсаткичларга эришиш билан бирга кузатилди. Бунда ДАБ назорати амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ ифодаланган бўлди ($p=0,000$). ЧҚММИнинг ишончли равишда пасайиши даволашнинг туридан қатъий назар кузатилди, аммо ЧҚММИнинг тавсия этилган даражасига амлодипин ва периндоприл гуруҳида эришилди. Шуни таъкидлаб ўтиш лозимки, МАУ, ΔD ва ИМК қалинлигини ижобий динамикаси даволашнинг иккала режимида ҳам кузатилди. Лекин ΔD нинг ўсиши амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида энг кўп бўлди.

С-аллелни ташувчилиги ҳам даволашнинг иккала режими фонида САБ ва ДАБ офис кўрсаткичларининг ижобий динамикаси билан ажралиб турди. Лекин амлодипинни периндоприл билан комбинацияси ДАБ назорати бўйича устун келди ($p=0,024$). Даволашнинг иккала гуруҳида ҳам ЧҚММИнинг ишончли пасайиши қайд қилинди, лекин иккала гуруҳда ҳам 10%ли даражага эришилмади. МАУ назорати ишочли бўлди. ЕА диаметрининг ўсиши ҳам ишончли бўлди, лекин А-аллель ташувчилигидан фарқли ўлароқ, амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаш фонида фақатгина 9.7%ни ташкил қилди, амлодипинни периндоприл билан бирга даволаш фонида эса 12.1%ни ташкил қилди. ИМК қалинлигининг динамикаси фақат амлодипинни периндоприл билан бирга даволаш фонида ишончли бўлди.

AGTR2 гени G1676A полиморфизмининг аллеллараро таҳлилида G-аллель ташувчиларида САБ ва ДАБни ўртача кўрсаткичларини ижобий динамикаси бўйича сезиларли фарқ аниқланмади. Бунда ДАБни пасайиш даражаси амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди ($p=0,006$). Иккала гуруҳда кузатилган Δ ЧҚММИни ишончли камаиши амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди. Биз МАУ ва ΔD ўсишининг самарали назоратини иккала гуруҳда ҳам кузатдик. Бунда ΔD нинг ўсиши амлодипин ва периндоприл гуруҳида кўпроқ бўлди ва $11,1 \pm 7,3\%$ га етди, амлодипин ва моксонидин гуруҳида эса $8,4 \pm 5,5\%$ ни ташкил қилди.

А-аллель ташувчиларида ҳам САБ ва ДАБ офис кўрсаткичларининг яхши назорати кузатилди, лекин амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида ДАБнинг пасайиш даражаси кўпроқ бўлди ($p=0,028$). Худди G-аллель ташувчиларидек ЧҚММИнинг ишончли камаиши қайд қилинди, бунда амлодипинни периндоприл билан бирга даволаш фонида Δ ЧҚММИ $-11,4 \pm 4,4\%$, амлодипинни моксонидин билан бирга даволаш фонида эса $-9,2 \pm 8,3\%$ ни ташкил қилди. МАУ ва ΔD назорати ҳам ишончли равишда бўлди, ΔD нинг ўсиш даражаси амлодипин

ва периндоприл гуруҳида кўпроқ бўлди. А-аллель ташувчилигида ИМК қалинлигининг ишончли камайиши фақат амлодипинни периндоприл билан бирга даволаш фонида кузатилди.

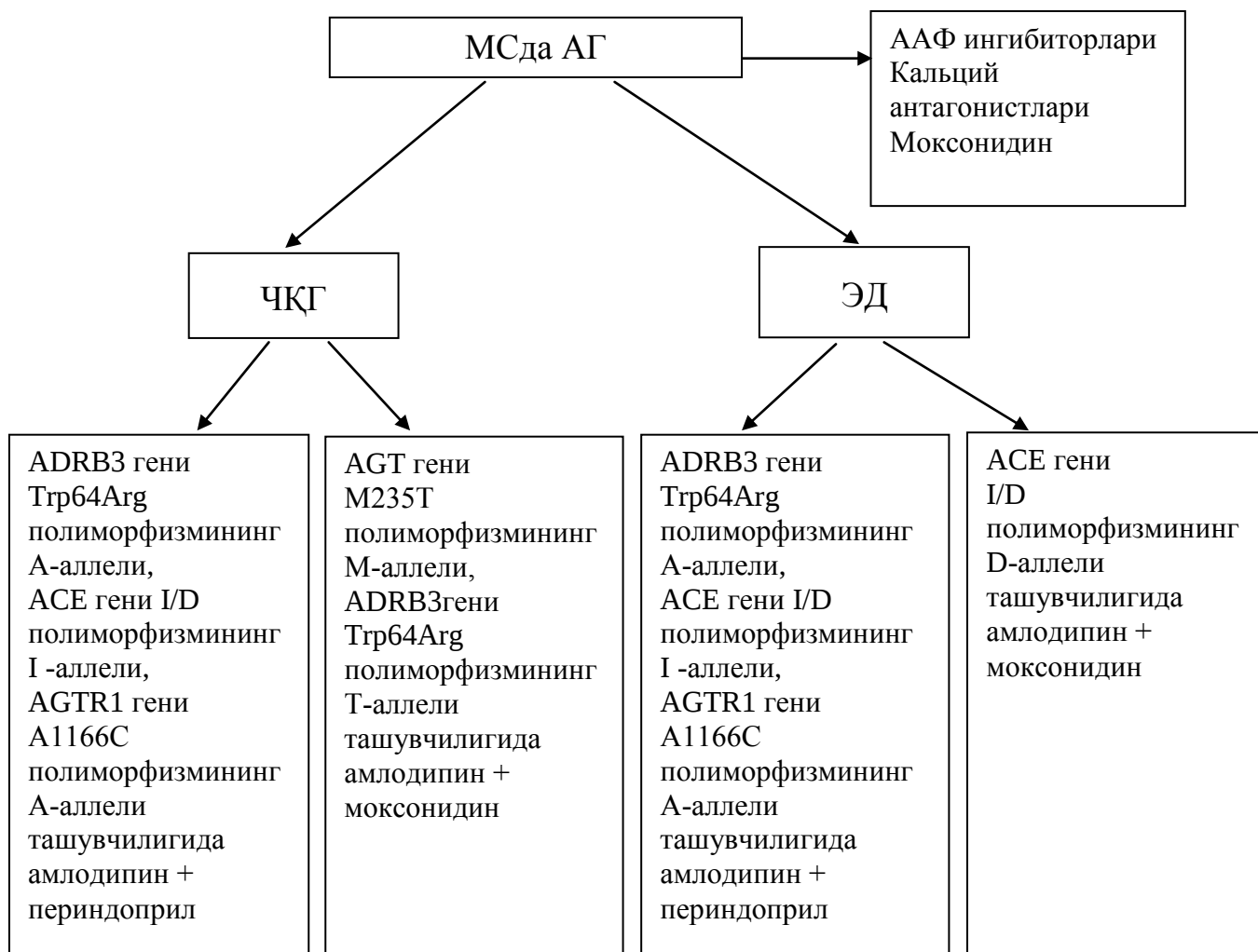
CYP11B2 гени C-344T полиморфизмининг аллеллараро таҳлилида даволашнинг иккала гуруҳида САБ ва ДАБ динамикаси бўйича яхши антигипертензив жавоб ҳам С-аллель ташувчиларида, ҳам Т-аллель ташувчиларида аниқланди. Лекин иккала ҳолатда ҳам ДАБ назорати амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида яхшироқ бўлди ($p=0,000$ ва $p=0,002$, мос равишда). Ўрганилаётган полиморфизм ташувчилигидан қатъи назар ЧҚММИнинг ишончли динамикаси 10% ва ундан кўп даражада фақатгина амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида эришилди ($\Delta\text{ЧҚММИ} = -11,4 \pm 5,6\%$). Ҳам С-аллель ташувчиларида, ҳам Т-аллель ташувчиларида даволашнинг иккала режимлари фонида МАУни самарали назорати кузатилди, бунда ΔD нинг ўсиши амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди. CYP11B2 генининг C-344T полиморфизмидан ва даволаш режимидан қатъи назар ИМК кўрсаткичининг ижобий динамикаси кузатилди.

ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг аллеллараро таҳлилида даволашнинг иккала гуруҳида САБ ва ДАБ офис кўрсаткичларининг ижобий назорати бўйича ишончли фарқ аниқланмади. Лекин ДАБнинг пасайиш даражаси ҳам Т-аллель ташувчиларида, ҳам А-аллель ташувчиларида амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди. Кузатилган ЧҚММ камайишининг ижобий динамикаси даволашнинг иккала режимида А-аллель ташувчиларида кўпроқ бўлди, амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида $-12,1 \pm 8,2\%$ ни ва амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаш фонида $-10,1 \pm 7,3\%$ ни ташкил қилди. ΔD нинг ўсишига таъсири бўйича амлодипин ва периндоприлнинг устунлиги кузатилди. МАУнинг назорати Т- ва А-аллель ташувчилиги ҳамда даволашнинг у ёки бу режимидан қатъи назар ишончли бўлди.

PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизмининг аллеллараро таҳлилида ҳам Pro-аллель ташувчиларида, ҳам Ala-аллель ташувчиларида даволашнинг иккала гуруҳида САБ ва ДАБ динамикаси бўйича яхши антигипертензив жавоб аниқланди. Лекин иккала ҳолатда ҳам амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида ДАБни назорати кўпроқ бўлди. МАУнинг ишончли назорати Pro ва Ala-аллель ташувчилигига ҳамда даволашнинг турига боғлиқ бўлмади, аниқланган ΔD нинг ўсиши амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида кўпроқ бўлди. Амлодипинни периндоприл билан бирга даволаш фонида ИМК қалинлигининг камайиши ҳам Pro-аллель ташувчиларида, ҳам Ala-аллель ташувчиларида кузатилди, шу билан бирга бу кўрсаткичнинг ишончли динамикаси амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаш фонида фақатгина Ala-аллель ташувчиларида кузатилди.

PPAT, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генларининг ўрганилган полиморфизмларини метаболик кўрсаткичлар билан ассоциациясини худди шундай таҳлилда даволашнинг иккала режимида ҳеч қандай ўзига хос хусусиятлар аниқланмади.

МСда АГни даволаш алгоритми*



* Алгоритм генетик полиморфизмни ўрганиш натижалари асосида ишлаб чиқилган.

ХУЛОСА

1. МС таркибида АГ ривожланиши АБ профили ва суткалик ритмининг бузилиши, ИР ҳамда ТГларнинг ошиши ва ЮЗЛ ХСни пасайиши билан кечувчи дислипидемия тури фонида ЧҚГ юқори даражаси ва непропорционал юқори ЧҚММ, эндотелий дисфункциясининг чуқурлиги билан ажралиб турувчи ЧҚ ва томирлар ремоделинги жараёнларининг ифодаланганлиги билан бирга кечади.

2. АГ ва МСли беморларда ЧҚ ва томирлар ремоделинги МС компонентларининг тўпланиши ва метаболик бузилишларнинг

ифодаланганлиги билан тўғридан тўғри боғлиқ.

3. АГ ва МСли беморларда пропорционал юқори ЧҚММ бўлиши ЧҚ диастолик функцияси бузилишининг чуқурлиги ва томир ремоделинги жараёнларининг ифодаланганлиги билан бирга келади.

4. РААТ (AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), ADRB3, PPAR γ , IRS-1 генлари полиморфизмларининг тақсимланиши ўзбек миллатига мансуб АГ ва МСли эркак беморларда қуйидаги ўзига хос хусусиятлари билан ажралиб туради:

- AGT гени M235T полиморфизми МТ-генотипинг учраш даражасини соғлом кишиларга қараганда ишончли ошиши;

- ACE гени I/D полиморфизми аллель ва генотипларининг учраш даражаси бўйича соғлом кишиларга қараганда статистик аҳамиятли фарқ йўқлиги ва ID+DD генотиплари тарқалиши йиғиндисининг ошишига мойиллиги;

- AGTR1 гени A1166C полиморфизми АА-генотипининг учраш даражасини соғлом кишиларга қараганда ишончли ошиши;

- AGTR2 гени G1676A полиморфизми аллелларининг учраш даражаси бўйича соғлом кишиларга қараганда ишончли фарқ йўқлиги;

- CYP11B2 гени C-344T полиморфизми аллеллари ва генотипларининг учраш даражасида соғлом кишиларга қараганда статистик аҳамиятли фарқ йўқлиги, лекин беморларда соғлом кишиларга қараганда СТ+ТТ-генотиплари тарқалиш йиғиндисининг ишончли ошиши;

- ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизми ТТ-генотипининг учраш даражасини ишончли ошиши ҳамда АА-генотипининг тарқалиши соғлом кишиларда ишончли ошиши;

- PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизми Pro/Pro-генотипининг учраш даражасини соғлом кишиларга қараганда ишончли ошиши ва соғлом кишиларда беморга қараганда Pro/Ala генотипининг ишончли ошиши кузатилди;

- IRS-1 гени Ala513Pro ва Gly972Arg полиморфизмлари аллель ва генотипларининг учраш частотаси бўйича назорат гуруҳига қараганда статистик аҳамиятли фарқи йўқлиги.

5. Ўзбек миллатига мансуб эркакларда МС таркибида АГнинг ривожланиш хавфи AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг А-аллели ва АА-генотипи, AGTR2 гени G1676A полиморфизмининг G-аллели, AGT генининг M235T полиморфизмининг МТ-генотипи, ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг ТТ-генотипи ва PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизмининг Pro/Pro-генотипи билан боғлиқ, айтилганда PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизмининг Pro/Ala-генотипи, ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг АА-генотипи эса ҳимояловчи таъсир кўрсатади.

6. РААТ генлари ва ADRB3 гени полиморфизмларининг МС таркибида АГ кечишининг оғирлашишига ҳиссаси аниқланди:

- ЧҚ диастолик дисфункцияси ривожланиши билан ЧҚ ремоделингининг ифодаланганлиги AGT гени M235T полиморфизмининг

ТТ-генотиби ва МТ-генотиби, ACE гени I/D полиморфизмининг D-аллели ва DD-генотиби, ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг ТТ-генотиби билан боғлиқ.

- ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг ТТ-генотиби, AGTR2 генининг G1676A полиморфизмининг G-аллели АГ синдромини ифодаланганлиги ҳамда томирлар ремоделинги ривожланиши билан боғлиқ.

- AGTR2 гени G1676A полиморфизмини G-аллелини МС таркибида АГни ифодаланганлиги билан бирга келувчи ИРни ривожланишига ҳиссаси аниқланди.

7. АГ ва МСли беморларда даволашнинг комбинирлашган режимлари (амлодипин билан моксонидин ва амлодипин билан периндоприл) юқори антигипертензив самарадорлик, юрак қон-томир ремоделинги кўрсаткичларини динамикасига ижобий таъсири билан ажралиб туради. Бунда ДАБ назорати, ЧҚГ регрессиясининг тавсия этилган даражасига эришиш ва эндотелийни функционал ҳолатини нормаллашиши бўйича амлодипиннинг периндоприл билан комбинацияси устунлиги аниқланди. Амлодипиннинг моксонидин билан комбинацияси ГИли беморларда ИРни пасайишига ёрдам беради.

8. РААТ генлари полиморфизмларининг аллеллари, хусусан, ACE гени I/D полиморфизмининг D-аллели, AGT гени M235T полиморфизмининг Т-аллели, AGTR2 гени G1676A полиморфизмининг G-аллели комбинирлашган даволашни ўрганилаётган вариантларини кардиовазопротектив таъсирини ифодаланганлиги тўхтатиб туради. Лекин ўрганилган полиморфизмларнинг тарқалишидан қатъи назар амлодипинни периндоприл билан комбинациясига устунлик ҳосдир.

9. Амлодипинни моксонидин билан комбинирлашган даволаш фонида ЧҚнинг мақсадли регрессияси фақат AGT гени M235T полиморфизмининг М-аллели, ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг А-аллели ташувчилигида, ЕА диаметрининг тавсия этилган ўсиши эса ACE гени I/D полиморфизмининг D-аллель ташувчилигида эришилади.

10. Амлодипинни периндоприл билан комбинирлашган даволаш фонида ЧҚГ регрессияси ва ЕА диаметри ўсишини мақсадли даражалари PPAR γ гени Pro12Ala полиморфизми, CYP11B2 гени C-344T полиморфизми, AGTR2 гени G1676A полиморфизмидан қатъи назар эришилади, лекин ADRB3 гени Trp64Arg полиморфизмининг Т-аллели, ACE гени I/D полиморфизмининг D-аллели ва AGTR1 гени A1166C полиморфизмининг С-аллели билан чегараланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ**

СРОЖИДИНОВА НИГОРА ЗАЙНУТДИНОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, ПУТИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ–2017

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № B2017.1.DSc/Tib49.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном центре кардиологии.

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

Научный консультант:

Курбанов Равшанбек Давлетович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каюмов Улугбек Каримович,
доктор медицинских наук, профессор

Гадаев Абдигаффар Гадаевич,
доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна,
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
(Российская Федерация)

Защита состоится «_____» _____ 2017 года в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 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).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2017 года.)

Х.А. Акилов,
председатель Научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н. Убайдуллаева,
ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

А.А. Абдуллаев,
председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), артериальной гипертензией (АГ) в мире страдает 1 млрд. человек. АГ является причиной 9,4 млн. смертей в год, что составляет 18% от общей смертности во всем мире¹. На сегодняшний день распространенность метаболического синдрома (МС) в мире в среднем составляет 30%². АГ является наиболее часто встречающимся компонентом МС и наряду с инсулинорезистентностью (ИР) является важнейшим звеном патогенеза данного симптомокомплекса. На сегодняшний день ведутся широкомасштабные научные исследования по определению полиморфизмов генов, кодирующих функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadреналовой системы (САС), а также липидного и углеводного обменов, участвующих в патогенезе АГ и МС³, что позволит значительно расширить существующие представления об АГ и органических поражениях, оптимизировать терапевтическую тактику с учетом особенностей генотипа⁴. Фармакогенетические исследования позволяют прогнозировать ответ на лекарственные препараты, эффективность и безопасность терапии с учетом генетических особенностей, что способствует развитию персонифицированной медицины⁵.

С первых дней независимости в Республике Узбекистан ведутся работы по организации качественной специализированной кардиологической помощи населению и внедрению в практику высокотехнологичных методов лечения. Для обеспечения снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения в республике необходимо «дальнейшее реформирование сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений»⁶.

На мировом уровне проводится ряд научных исследований по диагностике, молекулярно-генетических детерминант АГ и МС, а также

¹World Health Organization. A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis // World Health Day 2013. Report, 1–39. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

²Simmons R. K., Alberti K. G. M. M., Gale E. A. M. et al. The Metabolic Syndrome: Useful Concept or Clinical Tool? Report of a WHO Expert Consultation // Diabetologia 2010; 53: 600–605.

³Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC et al. Genome-wide Association Study of Blood Pressure and Hypertension // NatGenet., 2009; 41:677–687.

⁴Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы // Фармакогенетика и фармакогеномика, 2015. №2, с. 4–8.

⁵Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Кукес В. Г. Клиническая фармакогенетика // Под ред. Кукеса В. Г., Бочкова Н. П. М.: Гэотар-Медиа, 2007.

⁶Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годах

использованию эффективных методов лечения. При этом имеет важное значение разработка основ выявления риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повреждения органов-мишеней, а также тактики лечения у больных АГ; определение распространенности полиморфизмов генов-кандидатов, участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, и ассоциацию этих генов с поражением органов, ответом на терапию; создание генетического паспорта и на основе его разработать точные персонализированные рекомендации по контролю развития, клинического течения и лечения заболевания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г. ПП-1652, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. ПП-3071, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁷. Научно-исследовательские работы, направленные на изучение патогенеза, диагностики и совершенствование тактики лечения АГ и МС, а также определение генетических детерминант развития многофакторных заболеваний и ответа терапии, проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в National Heart, Lung, and Blood Institute (США), Texas Heart Institute (США), Vessels and Blood Institute (Франция), Metabolic Syndrome Institute of America (США), Institute of Metabolic Syndrome & Research (Австрия), Institute of Metabolic Science (Великобритания), Diabetes, Obesity and Metabolism Institute (США), The Charles Bronfman Institute for Personalized Medicine (США), Quebec Heart and Lung Institute (Канада), Centre of Cardiology, North Estonia Medical Centre (Эстония), ФГБУ Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии (Российская Федерация), ФГБУ Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова (Российская Федерация), НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ (Российская Федерация), ФГБУ Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (Российская Федерация), Ташкентской

⁷ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации выполнен по следующим источникам: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, www.who.int/, www.nhlbi.nih.gov/, www.heart.org/, www.acc.org/, www.medscape.com/, www.idf.org/, www.instituteofdiabetes.com.au/, www.scardio.ru/, www.almazovcentre.ru/, www.medgenetics.ru/ и др.

медицинской академии и Ташкентском институте усовершенствования врачей (Узбекистан).

Получен следующий ряд результатов по определению распространенности, диагностике и лечению, а также генетических предикторов АГ и МС: доказано, что АГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, таких как нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, и становится причиной инвалидизации и смертности больных (Clinical Trials Research Unit, University of Auckland, Auckland, New Zealand); доказаны прогностическая роль МС и повышение риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, инсульта и смертности при наличии МС (Harvard Medical School and the General Medicine Division, Boston, MA, USA); определены молекулярно-генетические детерминанты АГ и других компонентов МС (Center for Complex Disease Genomics, Baltimore, USA; Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA.); разработаны современные рекомендации по диагностике и лечению АГ и МС; доказано, что своевременная антигипертензивная терапия снижает риск осложнений АГ, смертности от инфаркта миокарда и инсульта, развития хронической сердечной недостаточности; показана взаимосвязь между генетическими полиморфизмами и фармакологическим ответом (Department of Pharmacotherapy & Translational Research & Center for Pharmacogenomics, University of Florida, Gainesville, FL, USA).

В мире проводятся научные исследования по ряду приоритетных направлений, ориентированных на решение проблем диагностики и оптимизации лечения АГ и МС: определение молекулярно-генетических основ развития АГ и МС, а также генов-кандидатов, способствующих развитию заболевания, оценка взаимосвязи генетических полиморфизмов с компонентами МС, повышение эффективности лечения, совершенствование методов диагностики АГ и МС.

Степень изученности проблемы. К настоящему времени проведено множество исследований, посвященных патогенезу развития, эффективности лечения и профилактики АГ и МС (Алмазов В.А., 1999; Reaven G.M., 1998; Anderson P.J., 2001; Мычка В.Б., 2004; Ferrannini E., 2002). Результаты проведенных исследований показали, что патогенез АГ при МС связан с дисбалансом РААС, САС, систем трансмембранного ионообмена и адипокинов (Чазова И.Е., 2002; Egan V.M., 2003; Grundy S. M., 2007; Mancía G., 2007). К настоящему времени сформировалось представление о генетической детерминированности АГ и других основных компонентов МС (Пузырев В.П., 2006; Teran-Garcia M., 2007). Основными генами-кандидатами признаны гены, ответственные за функционирование главных физиологических систем, участвующих в патогенезе АГ и МС: РААС, САС, а также гены, отвечающие за функцию эндотелия, обмен глюкозы и липидов (Dickson M.E., Sigmund C.D., 2006; Yamada Y., 2007; Пузырев В.П., 2011; Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., 2011). На

сегодняшний день четко сформулированы основные положения фармакотерапии АГ в структуре МС, отвечающие основной цели лечения АГ у больных с МС – предупреждение развития осложнений при полноценном метаболическом контроле (Mancia G., 2013; Alberti K.G., 2006; Мамедов М.Н., 2005).

В Узбекистане большое внимание уделяется вопросам раннего выявления, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, определены гены-кандидаты, участвующие в развитии АГ, ИБС, кардиомиопатий и других заболеваний (Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., 2005; Хамидуллаева Г.А., 2010; Шек А.Б., 2012; Камилова У.К., 2013; Гадаев А.Г., 2000 и др.), оценены эффективность и фармакогенетические особенности антигипертензивных препаратов при лечении АГ (Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2009), определены распространенность МС (Мухиддинова Г., 2010), патогенетические аспекты МС и особенности клинического течения (Каюмов У.К., 2005; Саидов С., 2006; Узбекова Н.Р., 2013).

Как показывает анализ данных исследований, в республике недостаточно изучены гены-кандидаты, участвующие в развитии АГ и МС. Также не разработаны алгоритмы лечения АГ при МС с учетом особенностей полиморфизмов генов-кандидатов у лиц узбекской национальности.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательских работ лаборатории артериальной гипертензии Республиканского специализированного центра кардиологии по проектам ГНТП РУз А-9-138 «Исследование роли генетического полиморфизма и полигенных взаимодействий в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования, органопротективных эффектов гипотензивных препаратов при эссенциальной гипертензии» и ИТД-1109-11.3-18631 «Полиморфизм генов РААС: аспекты патогенеза и фармакогенетики эссенциальной гипертензии у лиц узбекской национальности».

Целью исследования являются определение клинико-метаболических особенностей и молекулярно-генетических аспектов АГ в структуре МС, разработка оптимальных режимов фармакотерапии.

Задачи исследования:

определить клинико-гемодинамические параметры и маркеры функционального состояния эндотелия у больных АГ в структуре МС в ассоциации с параметрами углеводного и липидного метаболизма;

определить распространенность полиморфных маркеров генов РААС (ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), бета-адренорецепторов (ADRB3), γ -рецепторов пролифератора пероксисом (PPAR γ), субстратов рецепторов 1-го типа инсулина (IRS-1) у больных АГ с МС узбекской национальности;

определить взаимосвязь параметров сердечно-сосудистого ремоделирования и метаболических нарушений с носительством

определенных генотипов и аллелей генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 у больных АГ с МС;

оценить сравнительную эффективность двух режимов комбинированной антигипертензивной терапии на основе амлодипина у больных АГ с МС;

разработать фармакогенетические подходы к терапии АГ при МС с учетом полиморфизма изученных генов.

Объектом исследования явились 243 больных мужчин с АГ I–III степени (ESC/ESH, 2007) и МС (IDF, 2005). Группу контроля составили 58 здоровых лиц узбекской национальности мужского пола.

Предметом исследования являлись анамнез, физикальные данные, параметры центральной гемодинамики, функции эндотелия, углеводного и липидного метаболизма. В исследовании изучались сыворотка крови, моча, а также ДНК больных и здоровых лиц.

Методы исследования: в исследовании были использованы клинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе клинико-гемодинамического, метаболического и молекулярно-генетического исследования определены особенности развития АГ в структуре МС у мужчин узбекской национальности;

обоснована тесная взаимосвязь выраженности процессов ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла, ассоциируемая с глубиной нарушения суточного профиля и ритма АД с выраженностью ИР и характерным типом ДЛП;

впервые определены особенности распространенности полиморфизмов генов ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 у больных мужчин АГ с МС узбекской национальности;

впервые определены молекулярно-генетические маркеры риска развития АГ в структуре МС у больных узбекской национальности;

впервые показаны молекулярно-генетические маркеры риска развития патологического ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла у больных АГ с МС узбекской национальности;

обоснована эффективность комбинированной терапии амлодипина с моксонидином и периндоприлом у больных АГ с МС;

впервые определены фармакогенетические особенности ответа на комбинированную терапию амлодипина с моксонидином и периндоприлом у больных АГ с МС с учетом полиморфизмов генов ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для прогнозирования риска патологического ремоделирования ЛЖ и сосудистого риска у больных АГ с МС рекомендована генотипирование на полиморфных маркерах генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1;

для больных АГ с МС на фоне гиперинсулинемии рекомендована комбинированная терапия амлодипина с моксонидином, способствующая эффективному контролю АД и снижению степени ИР;

для больных АГ с МС с целью эффективного контроля АГ, процессов ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла рекомендована комбинированная терапия амлодипина с периндоприлом, способствующая значительной регрессии ГЛЖ и нормализации функционального состояния эндотелия при нейтральных метаболических эффектах;

для больных АГ с МС и носительством «повреждающего» G-аллеля G1676A полиморфизма гена AGTR2 рекомендована комбинированная терапия амлодипина с периндоприлом для эффективной регрессии ГЛЖ и контроля ДЭ;

генотипирование больных АГ с МС на полиморфные маркеры генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 оптимизирует выбор эффективной комбинированной терапии на основе амлодипина с включением моксонидина или периндоприла.

Достоверность полученных результатов обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов, достаточностью количества больных, а также обработкой цифровых данных клинико-биохимических, инструментальных, молекулярно-генетических исследований с использованием современных статистических методов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что комплексное обследование с определением параметров углеводного и липидного метаболизма позволяет прогнозировать прогрессирование АГ с развитием процессов ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла. Для прогнозирования выраженности развития указанных процессов представляется целесообразным проводить генотипирование больных на носительство повреждающих генотипов и аллелей генов AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, PPAR γ , ADRB3.

Практическая значимость исследования заключается в том, что комбинированное применение амлодипина с периндоприлом и моксонидином у больных АГ с МС благодаря высокой антигипертензивной эффективности и защите органов-мишеней способствует снижению развития осложнений. Определение полиморфизмов генов-кандидатов способствует созданию индивидуального «генетического» паспорта и проведению персонализированной терапии. Разработан алгоритм оптимизации комбинированной терапии АГ с учетом особенностей генетических полиморфизмов у больных АГ с МС узбекской национальности. Представленные заключения и предложения вносят определенный вклад в совершенствование научных исследований по определению генетических детерминант АГ и МС, фармакогенетике и фармакогеномике.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования молекулярно-генетических аспектов АГ в структуре МС и разработке оптимальных режимов фармакотерапии

оформлена и утверждена монография на тему «Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/20 от 12 сентября 2017 г.). Внедрение научных результатов показало, что определение молекулярно-генетических детерминант АГ способствует выявлению предрасположенности к развитию заболевания и поражению органов-мишеней у больных АГ узбекской национальности и разработке лечебно-профилактических мер по предупреждению заболевания;

оформлено и утверждено методическое пособие на тему «Метаболический синдром» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/20 от 12 сентября 2017 г.). Внедрение научных результатов показало положительный эффект в лечении АГ и компонентов МС, позволив уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и новых случаев сахарного диабета;

оформлены и утверждены методические рекомендации на тему «Метаболик синдромда артериал гипертензияни даволаш» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/20 от 12 сентября 2017 г.). Внедрение научных результатов показало положительный эффект комбинированного применения амлодипина с моксонидином в лечении АГ при МС, улучшило достижение целевого значения АД и снизило ИР у больных АГ с МС.

Полученные научные результаты по исследованию молекулярно-генетических детерминант АГ при МС, критериев ранней диагностики и оптимизации фармакотерапии внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе отделений 7-Городской клинической больницы г.Ташкента, Наманганского областного кардиологического диспансера, в учебный процесс кафедры терапии и кардиологии с курсом геронтологии Ташкентского института усовершенствования врачей (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/20 от 12 сентября 2017г.). Результаты внедрения способствовали ранней диагностике АГ и МС, своевременной оценке клинического течения заболевания и риска развития осложнений, эффективному подходу к лечению и профилактике заболевания, улучшению качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 15 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 80 научных работ, в том числе 11 журнальных статей, из них 8 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современные аспекты патогенеза, генетической детерминированности, фармакотерапии и фармакогенетики АГ в структуре МС» представляется обзор литературы, состоящий из пяти подглав, в которых приводятся сведения о МС – ведущем предикторе сердечно-сосудистого риска; о механизмах развития АГ при МС; аспектах генетической детерминированности патогенетических звеньев МС; современных представлениях фармакотерапии и фармакогенетики АГ в структуре МС.

Во второй главе диссертации «Общая характеристика клинического материала и методы исследования» приведены данные по общей характеристике обследованных больных, клинические, лабораторные, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено комплексное обследование 243 больных АГ в период с 2007 по 2011 гг. Научное исследование выполнено на базе Республиканского специализированного центра кардиологии. Клиническая верификация диагноза в диссертационной работе проводилась в соответствии с классификацией ESC/ESH (2007 г.) и по диагностическим критериям IDF (2005 г.).

Проведено клинико-физикальное обследование 243 больных АГ мужчин узбекской национальности. Средний возраст больных составил $45,2 \pm 10,8$ года, средняя длительность АГ $4,8 \pm 4,0$ года. Критериями исключения из исследования явились симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии; больные с нарушениями ритма сердца; острый коронарный синдром; наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза в течение последнего года, сахарного диабета, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, а также тяжелых сопутствующих заболеваний.

Всем больным проводились лабораторные и инструментальные методы диагностики, включающие определение липидного спектра, глюкозы крови, инсулина сыворотки, показателей ИР (НОМА-IR, ТГ/ЛВП, VAI, МИ), микроальбуминурии (МАУ), электрокардиографию, эхокардиографию, суточного мониторирования АД, теста с реактивной гиперемией, а также определение толщины комплекса интимы-медиа (КИМ).

Для молекулярно-генетического исследования в работе использованы образцы ДНК 166 больных АГ с МС узбекской национальности. Контрольную группу составили 58 практически здоровых лиц узбекской национальности, сопоставимых по полу и возрасту с больными и не имеющих отягощенной наследственности по АГ. С помощью ПЦР-ПДРФ определены полиморфизмы генов РААС (ACE, AGT, AT1R, AT2R, CYP11B2), ADRB3, PPAR γ , IRS-I.

Таблица 1.

Изученные гены-кандидаты

Гены-кандидаты	Полиморфизм	SNP
Ангиотензиноген (<i>AGT</i>)	<i>Met235Thr</i>	rs 699
Ангиотензин-превращающий фермент (<i>ACE</i>)	<i>I/D</i>	rs 4646994
Рецептор ангиотензина II типа 1 (<i>AT1R</i>)	<i>A1166C</i>	rs 5186
Рецептор ангиотензина II типа 2 (<i>AT2R</i>)	<i>G1675A</i>	rs 1403543
Альдостерон синтаза <i>CYP11B2</i>	<i>C-344T</i>	rs 1799998
β 3-Адренорецептор (<i>ADRB3</i>)	<i>Trp64Arg</i>	rs 4994
Рецептор активатора пролиферации пероксисом типа γ 2 (<i>PPARG2</i>)	<i>Pro12Ala</i>	rs 1801282
Субстрат инсулинового рецептора 1-го типа (<i>IRS-1</i>)	<i>Gly972Arg</i> <i>Ala513Pro</i>	rs 1801278 rs 2943641

70 больных АГ с МС были включены в группы комбинированной терапии. Первая группа получала комбинацию амлодипина с моксонидином (n=34), вторая группа – амлодипина с периндоприлом (n=36). Длительность терапии составила 12 недель.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0”. Рассчитывали относительный риск (OR) с использованием генетических моделей. Вычисления проводили с помощью онлайн-программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль»», созданной государственным научным центром Российской Федерации «ГосНИИ генетика» на сайте http://gen-expert.ru/calculator_or.php.

В третьей главе диссертации «Особенности АГ и органических изменений в структуре МС» освещены характерные особенности

структуры АГ, профиль органических поражений и метаболических нарушений у больных АГ с МС. Для анализа больные были разделены на 2 группы: с наличием МС (n=178) и его отсутствием (n=65). При анализе данных СМАД выявлено, что группа больных АГ с МС характеризовалась более выраженным нарастанием значений среднесуточного САД, ДАД, среднесуточного САД, средненочного САД по сравнению с группой больных АГ без МС, а также выраженным индексом нагрузки по САД и ДАД в дневные и ночные часы. Группа больных АГ с МС также отличалась по структуре профиля АД с преобладанием овер-дипперов по САД.

Параметры, отражающие ремоделирование ЛЖ, в частности толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО), а также масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), характеризовались более выраженными изменениями и статистически достоверно отличались от таковых у больных АГ без МС. Такие факторы сосудистого ремоделирования как толщина КИМ, МАУ и прирост диаметра плечевой артерии (ПА) также были в большей степени изменены, с достоверным нарастанием толщины КИМ и МАУ у больных АГ с МС по сравнению с группой больных АГ без МС. Прирост диаметра ПА был значительно снижен в группе АГ с МС с достоверными отличиями по сравнению с группой АГ без МС.

При оценке пропорциональности/непропорциональности ММЛЖ нами выявлены следующие особенности у больных АГ с МС. В частности, при сопоставимой частоте встречаемости непропорционально высокой (>128%) ММЛЖ в обеих группах АГ с наличием и отсутствием МС ($\chi^2=0,587$, $p=0,444$) отмечено достоверное преобладание лиц с сильно выраженной непропорционально высокой ММЛЖ (>184%) у больных АГ с МС ($\chi^2=18,751$, $p=0,000$). Анализ клинико-демографических и лабораторных показателей с учетом пропорционально- и непропорционально высокой ММЛЖ у обследованных больных выявил определенный вклад ряда факторов (возраст, длительность АГ, САД, ДАД) в развитие непропорционально высокой ММЛЖ в обеих анализируемых группах. При этом непропорционально высокая ММЛЖ в группе больных АГ с МС характеризовалась значительными изменениями уровня сывороточного инсулина и индекса НОМА-IR, определяя возможный вклад ГИ в развитие выраженности диспропорциональности ММЛЖ.

Группа больных АГ с МС в сравнении с больными АГ без МС характеризовалась значительным и достоверным увеличением индекса массы тела (ИМТ), объема талии (ОТ), а также уровнями глюкозы крови натощак, сывороточного инсулина и показателей ИР, включающих НОМА-IR, ТГ/ХСЛВП, VAI, МИ. Среди параметров липидного профиля следует отметить достоверное превышение уровня триглицеридов (ТГ) ($p=0,00003$) и общего холестерина (ОХС) ($p=0,0001$).

В процессе последующего анализа нами были сформированы группы по количеству компонентов МС. Следует отметить, что среди 178 больных

АГ с МС, 3 его компонента [(АО+АГ)+↑ТГ или ↓ХСЛВП или НТГ] были отмечены у 122 больных, 4 компонента МС [(АО+АГ+↑ТГ)+↓ХСЛВП или НТГ] были выявлены у 48 обследованных, а 5 компонентов (АО+АГ+↑ТГ+↓ХСЛВП+НТГ) у 9 больных. Для дальнейшего анализа больные с 4 и 5 компонентами были объединены в единую подгруппу.

При изучении параметров системной и центральной гемодинамики, маркеров ДЭ в зависимости от количества компонентов МС (табл. 2) нами выявлены следующие особенности. Накопление количества компонентов МС ассоциировалось с более выраженной степенью повышения САД ($p=0,000$) и ПД ($p=0,000$), а также усугублением выраженности процессов ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудов. В частности, ИММЛЖ в группе больных с 4+5 компонентами в среднем достоверно превышал ИММЛЖ в подгруппе с 3 компонентами на 11,5%. Толщина КИМ и МАУ также характеризовалась более выраженными достоверными изменениями. При общем нарушении прироста диаметра ПА у больных АГ с МС в сравнении с группой больных АГ без МС, данный показатель был значительно снижен (в среднем на 25%) у больных 4+5 компонентами по сравнению с подгруппой больных с 3 компонентами МС.

Таблица 2

**Параметры системной и центральной гемодинамики,
маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от количества
компонентов МС**

Параметр	АГ без МС n=65	3 комп. (АО+АГ+↑ТГ или ↓ХСЛВП, или НТГ) n=122	4 +5комп. (АО+АГ+↑ТГ + ↓ХСЛВП и/или НТГ) n=57	F/p
САД, мм рт. ст.	153,5±13,3	158,2±13,7	162,9±12,7	7,525/0,000
ДАД, мм рт. ст.	98,9±8,2	99,5±9,3	100,1±10,0	0,253/0,777
ПД, мм рт. ст.	54,5±5,1	58,7±6,4	62,8±5,7	29,959/0,000
ИММЛЖ, г/м ²	143,42±28,47	150,26±32,99	167,58±40,78	8,237/0,0001
КИМ, мм	0,82±0,21	0,92±0,26	0,93±0,23	4,414/0,013
ΔD, %	6,6±5,55	4,71±5,42	3,5±5,42	5,132/0,007
МАУ, мг/л	15,55±12,18	25,88±36,5	30,54±20,5	4,652/0,010

Увеличение количества компонентов МС ассоциировалось с выраженными нарушениями углеводного и липидного профиля у обследованных больных. Все изученные параметры липидного и углеводного метаболизма характеризовались достоверностью глубины отличий в

подгруппе с 4+5 компонентами по сравнению с подгруппой, включающей 3 компонента (табл. 3).

Таблица 3

Параметры метаболического профиля в зависимости от количества компонентов МС

Параметр	АГ без МС n=65	3 комп. (АО+АГ+↑ТГ или ↓ХСЛВП, или НТГ) n=122	4 +5 комп. (АО+АГ+↓ТГ + ↓ХСЛВП и/или НТГ)n=57	F/p
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,73±0,41	5,08±0,81	5,20±0,93	6,735/0,001
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	5,30±1,28	5,44±1,21	7,27±3,10	11,101/0,0001
Инсулин, МЕД/мл	9,74±5,67	18,09±14,02	21,35±17,63	3,15/0,048
ОХС, мг/дл	203,88±39,82	228,56±43,58	226,0±41,25	7,744/0,000
ТГ, мг/дл	149,05±74,53	208,70±138,67	278,02±154,97	15,111/0,000
ХС ЛВП, мг/дл	41,35±7,68	42,88±7,89	37,79±4,85	9,611/0,000
ХС ЛНП, мг/дл	133,28±34,94	143,72±38,20	135,59±31,49	2,139/0,12
НОМА-IR	2,08±1,26	3,92±3,23	5,25±4,58	3,941/0,023
ТГ/ЛВП	3,65±1,86	4,86±3,18	8,12±4,48	30,67/0,000
VAI	1,65±0,65	2,81±1,81	4,86±2,60	48,07/0,000
МИ	7,13±4,03	9,34±6,41	20,38±12,63	29,42/0,000

В четвертой главе диссертации «Полиморфизм генов РААС, бета-адренорецепторов, γ-рецепторов пролифератора пероксисом, субстратов рецепторов инсулина 1-го типа и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных АГ с МС» представляются результаты изучения распределения полиморфных маркеров генов РААС (AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), ADRB3, PPARγ, IRS-1 у больных АГ с МС узбекской национальности и расчет генетического риска развития АГ в структуре МС.

Частота M235T полиморфных маркеров гена AGT изучена у 163 больных АГ с МС. Так, MM-генотип отмечен у 11 больных (6,7%), MT-генотип – у 136 (83,4%) больных и TT-генотип – у 16 (9,8%); M-аллель выявлен в 158 (48,5%) случаях, а T-аллель – в 168 (51,5%) случаях. У здоровых лиц соотношение MM : MT : TT генотипов и M : T аллелей составило соответственно 13,8% : 60,3% : 25,9% и 44% : 56%. Распределение частот генотипов M235T полиморфизма гена AGT в

контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=2,93$, $p=0.09$). Сравнительный анализ распределения частот генотипов M235T полиморфизма гена AGT выявил статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа MT у больных по сравнению с контрольной группой ($p=0.001$ по общей модели наследования).

Частота I/D полиморфных маркеров гена ACE изучена у 157 больных АГ с МС. II генотип выявлен у 37 больных (23,6%), ID-генотип – у 81 больного (51,6%) и DD-генотип у 39 больных (24,8%); I-аллель выявлен в 155 (49,4%) случаях, D-аллель в 159 (50,6%) случаях. У здоровых лиц соотношение II : ID : DD генотипов и I : D аллелей составило соответственно 36,2% : 37,9% : 25,9% и 55,2% : 44,1%. Распределение частот генотипов I/D полиморфизма гена ACE в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=3,15$, $p=0.08$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE не выявил статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма у больных по сравнению с контрольной группой по изученным генетическим моделям. Однако следует отметить, что при анализе по доминантной модели наследования была выявлена тенденция к повышенной суммарной частоте генотипов I/D+D/D у больных с близкой к порогу статистической значимостью ($p=0.06$).

Частота A1166C полиморфных маркеров гена AGTR1 изучена у 149 больных АГ с МС. Так, AA-генотип отмечен у 103 (69,1%) больных, AC-генотип – у 43 (28,9%) и CC-генотип – у 3 (2%); A-аллель выявлен в 249 (83,6%) случаях, а C-аллель в 49 (16,4%) случаях. У здоровых лиц соотношение AA : AC : CC генотипов и A : C аллелей составило соответственно 67,2% : 32,8% : 0% и 83,6% : 16,4%. Распределение частот генотипов A1166C полиморфизма гена AGTR1 в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=2,23$, $p=0.14$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов A1166C полиморфизма гена AGTR1 выявил статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллеля A у больных по сравнению с контрольной группой ($p=0.05$ по мультипликативной модели наследования). Отмечалось также статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа AA у больных по сравнению с контрольной группой по общей ($p=0,04$), аддитивной ($p=0,04$) и рецессивной моделям ($p=0,02$) наследования. Следует также отметить, что в контрольной группе полностью отсутствовал CC-генотип.

Частота G1676A полиморфных маркеров гена AGTR2 изучена у 157 больных АГ с МС. С учетом X-сцепленности изученного гена оценивалась частота аллельных случаев. Так, G-аллель был выявлен у 140 (62,4%) больных, а A-аллель у 59 (37,6%) больных ($\chi^2=18,395$, $df=1$, $p=0,000$). У здоровых лиц соотношение G- и A-аллелей составило 58,6%:41,4% ($\chi^2=2,793$, $df=1$, $p=0,095$). Таким образом, отмечено накопление G-аллеля G1676A полиморфизма гена AGTR2 у больных АГ с МС.

Частота С-344Т полиморфных маркеров гена CYP11B2 изучена у 150 больных АГ с МС. Так, СС-генотип отмечен у 17 (11,3%) больных, СТ-генотип – у 96 (64%) и ТТ-генотип – у 37 (24,7%); С-аллель выявлен в 130 (43,3%) случаях, а Т-аллель – в 170 (56,7%) случаях. У здоровых лиц соотношение СС : СТ : ТТ генотипов и С : Т аллелей составило соответственно 22,4% : 51,7% : 25,9% и 48,3% : 51,7%. Распределение частот генотипов С-344Т полиморфизма гена CYP11B2 в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=0,07$, $p=0.79$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов С-344Т полиморфизма гена CYP11B2 по мультипликативной, общей, аддитивной и рецессивной моделям наследования не выявил статистически значимых различий между группой больных и контрольной группой. Однако при анализе по доминантной модели наследования было выявлено статистически значимое ($p=0,04$) увеличение частоты встречаемости генотипов С/Т+Т/Т у больных по сравнению с контрольной группой.

Частота Trp64Arg полиморфных маркеров гена ADRB3 изучена у 159 больных АГ с МС. Так, ТТ-генотип отмечен у 77 (48,4%) больных, ТА-генотип – у 81 (50,9%), АА-генотип – у 1 (0,7%) больного; Т-аллель выявлен в 234 (74,1%) случаях, а А-аллель – в 82 (25,9%) случаях. У здоровых соотношение ТТ : ТА : АА генотипов и Т : А аллелей составило соответственно 34% : 59,6% : 6,4% и 63,8% : 36,2%. Распределение частот генотипов Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=3,96$, $p=0.05$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 выявил статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа ТТ у больных по сравнению с контрольной группой по общей ($p=0,02$), аддитивной ($p=0,02$) и рецессивной моделям ($p=0,02$) наследования. Кроме того, по доминантной модели наследования было выявлено статистически значимое увеличение суммарной частоты встречаемости генотипов Т/Т+Т/А у больных по сравнению с контрольной группой.

Частота Pro12Ala полиморфных маркеров гена PPAR γ изучена у 161 больного АГ с МС. Так, Pro/Pro-генотип отмечен у 134 (83,2%) больных, Pro/Ala-генотип – у 25 (15,5%) и Ala/Ala-генотип – у 2 (1,2%) больных; Pro-аллель выявлен в 293 (91%) случаях, Ala-аллель – в 29 (9%) случаях. У здоровых лиц соотношение Pro/Pro : Pro/Ala : Ala/Ala генотипов и Pro : Ala аллелей составило соответственно 70,7% : 29,3% : 0% и 85,4% : 14,6%. Распределение частот генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=1,71$, $p=0.19$). Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ по рецессивной модели наследования выявил статистически значимое ($p=0,04$) увеличение частоты встречаемости генотипа Pro/Pro у больных по сравнению с контрольной группой.

Распределение частот и генотипов Ala513Pro полиморфных маркеров гена IRS-1 изучено у 166 больных АГ с МС. Так, Ala/Ala-генотип отмечен у 161 (97%) больных, Ala/Pro-генотип – у 5 (3%), а Pro/Pro-генотип отсутствовал; Ala-аллель выявлен в 327 (98,5%) случаях, Pro-аллель – в 5 (1,5%) случаях. У здоровых лиц выявлено носительство исключительно Ala/Ala-генотипа при отсутствии Ala/Pro и Pro/Pro-генотипов и соответственно Ala-аллеля 116 (100%). Распределение частот генотипов Ala513Pro полиморфизма гена IRS-1 в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=0$, $p=1$). Сравнительный анализ распределения частот генотипов Ala513Pro полиморфизма гена IRS-1 по мультипликативной, общей, аддитивной, доминантной и рецессивной моделям наследования не выявил статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма между группой больных и контрольной группой.

Частота Gly972Arg полиморфных маркеров гена IRS-1 изучена у 164 больных. Gly/Gly-генотип отмечен у 158 (96,3%) больных, Gly/Arg генотип – у 6 (3,7%), Arg/Arg генотип отсутствовал; Gly-аллель выявлен в 322 (98,2%) случаях, а Arg-аллель – в 6 (1,8%) случаях. У здоровых лиц соотношение Gly/Gly : Gly/Arg : Arg/Arg и Gly : Arg аллелей составило соответственно 96,6% : 3,4% : 0% и 98,3% : 1,7%. Распределение частот генотипов Gly972Arg полиморфизма гена IRS-1 в контрольной группе соответствовало распределению Харди–Вейнберга ($\chi^2=0,02$, $p=0,89$). Сравнительный анализ распределения частот генотипов Gly972Arg полиморфизма гена IRS-1 по мультипликативной, общей, аддитивной, доминантной и рецессивной моделям наследования не выявил статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма между группой больных и контрольной группой. Следует отметить, что как у больных АГ с МС, так и здоровых лиц выявлено накопление Gly/Gly гомозигот Gly972Arg полиморфизма гена IRS-1 и отсутствие Arg/Arg гомозиготного состояния с накоплением Gly-аллеля в обоих случаях.

В процессе дальнейшего исследования нами рассчитывался генетический риск развития АГ в структуре МС с учетом изученных полиморфных маркеров генов PAAC, ADRB3, γ PPAR γ , IRS-1.

Статистический анализ по аллелям выявил следующее: носители А-аллеля A1166C полиморфизма гена AGTR1 и G-аллеля G1676A полиморфизма гена AGTR2 имеют повышенный риск развития АГ в структуре МС. Отношение шансов (OR), отражающее степень относительного риска развития для носителей этих аллелей, составило соответственно 1.79 (CI_{95%} 1.00 – 3.18) и 1.17 (CI_{95%} 0.63–2.17) (табл. 4).

Анализируя данные табл.5, становится очевидным, что носители генотипов МТ (ген AGT), АА (ген AGTR1), С/Т+Т/Т (ген CYP11B2), ТТ (ген ADRB3) и Pro/Pro (ген PPAR γ) имеют повышенный риск развития АГ в структуре МС. Отношение шансов (OR), отражающее степень относительного риска развития АГ для носителей этих генотипов, составило

соответственно 3,31 (CI_{95%} 1,70–6,46), 2,09 (CI_{95%} 1.10–3.95), 1,82 (CI_{95%} 0,92–3,59), 2,06 (CI_{95%} 1.02–4.15).

Таблица 4

**Статистически значимые различия распределения аллелей
между контрольной группой и больными АГ
в структуре МС и расчет генетического риска**

Ген	Аллель	OR		P
		значение	95% CI	
AGTR1 A1166C	A	1.79	1.00 – 3.18	$\chi^2=3.98$ p=0.05
	C	0.56	0.31 – 1.00	
AGTR2 G1676A	G	1.17	0.63- 2.17	$\chi^2=6,19$ p=0,01
	A	0.85	0.46- 1.58	

Таблица 5

**Статистически значимые различия распределения генотипов
между контрольной группой и больными АГ
в структуре МС и расчет генетического риска**

Ген	Генотип	OR		P
		значение	95% CI	
AGT M235T	MM	0,45	0,17-1,19	$\chi^2=13,27$ p=0,001
	MT	3,31	1,70-6,46	
	TT	0,31	0,14-0,68	
AGTR1	A/A	2.09	1.10 – 3.95	$\chi^2=6.43$ p=0.04
	A/C	0.45	0.24 – 0.86	
	C/C	1.24	0.06 – 26.11	
CYP11B2 C-344T	CC	0.44	0.20 – 0.98	$\chi^2=4.16$ 0.04
	C/T+T/T	2.26	1.02 – 5.02	
ADRB3 Trp64Arg	TT	1,82	0,92-3,59	$\chi^2=8,36$ p=0,02
	TA	0,70	0,36-1,36	
	AA	0,09	0,01-0,91	
PPAR γ Pro12Ala	Pro/Pro	2.06	1.02 – 4.15	$\chi^2=4.18$ p=0.04
	Pro/Ala+ Ala/Ala	0.49	0.24 – 0.98	

В дальнейшем изучены особенности параметров системной и центральной гемодинамики, а также маркеры дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных АГ с МС с учетом полиморфных маркеров генов РААС, ADRB3, PPAR γ , IRS-1.

Анализ с учетом M235T полиморфизма гена AGT показал, что носители TT-генотипа характеризовались достоверно более высокими значениями ММЛЖ ($p=0,035$), ИММЛЖ ($p=0,038$) и ТЗСЛЖ ($p=0,025$). Аналогичная тенденция была отмечена для носителей T-аллеля. По другим изученным параметрам обследованные больные не различались.

При анализе изученных параметров в связи с носительством I/D полиморфизма гена ACE отмечен вклад D-аллеля в реализацию более выраженного ремоделирования ЛЖ. Размеры КДР ($p=0,022$) и значение ВПР ($p=0,04$) у DD гомозигот, а также носителей D-аллеля ($p=0,027$ для ВПР) характеризовались достоверно более выраженными изменениями по сравнению с таковыми у носителей II-генотипа и I-аллеля, при этом ТЗСЛЖ ($p=0,046$) была наибольшей у ID гетерозигот.

Нами не выявлены особенности ремоделирования сердца и сосудов с учетом носительства A1166C полиморфных маркеров гена AGTR1. При этом выявлен ряд особенностей для +1675 G/A полиморфизма гена AGTR2. С учетом X-сцепленности данного гена проведен только аллельный анализ. Так, носители G-аллеля по сравнению с носителями A-аллеля характеризовались достоверно более высокими уровнями САД ($p=0,007$), ДАД ($p=0,05$), АДср. ($p=0,002$). В этой же группе больных выявлены наибольшие значения ТЗСЛЖ ($p=0,026$), ОТС ($p=0,045$) и выраженность МАУ ($p=0,011$).

Нами не выявлен вклад C-344T полиморфизма гена CYP11B2 в особенности ремоделирования сердца и сосудов.

При изучении Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 выявлен целый ряд особенностей. В частности, TT-гомозиготы по сравнению с группой носителей TA+AA-генотипов характеризовались достоверно более высокими уровнями САД ($p=0,006$), ДАД ($p=0,0001$), АДср. ($p=0,0001$), а также значениями толщины МЖП ($p=0,0001$), ЗСЛЖ ($p=0,0001$), ОТС ($p=0,0001$), что сопровождалось достоверно более высоким уровнем ММЛЖ ($p=0,012$), ИММЛЖ ($p=0,015$) и нарастанием ВПР ($p=0,001$); толщина КИМ также была более выраженной ($p=0,006$) у TT-гомозигот.

Pro12Ala полиморфизм гена PPAR γ не ассоциировался с какими-либо особенностями в значениях изученных параметров.

С учетом распределения генотипов и аллелей Ala513Pro и Gly972Arg полиморфных маркеров гена IRS-1, а именно преобладающим носительством Ala/Ala (97%) и Gly/Gly (96%), провести межаллельный и межгенотипный анализ не представилось возможным.

В пятой главе диссертации «Фармакогенетические аспекты АГ в структуре МС» представлены результаты оценки эффективности различных схем комбинированной антигипертензивной терапии у больных

АГ с МС, а также фармакогенетические аспекты АГТ с учетом изученных полиморфизмов генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1.

С учетом терапевтических подходов были сформированы 2 группы: 1-я группа (n=34) – амлодипин+моксонидин; 2-я группа (n=36) – амлодипин+периндоприл.

На фоне терапии амлодипина и моксонидина к концу 12-недельной терапии Δ САД составило $-17,7 \pm 7,6\%$, а Δ ДАД – $-11,7 \pm 7,8\%$, ПД уменьшилось до $44,2 \pm 5,2$ мм рт.ст. против $58,4 \pm 5,0$ мм рт.ст. на исходе ($p=0,000$). Достоверной динамики ЧСС не было отмечено. Целевые значения САД были достигнуты у 21 (70%) больного, ДАД – у 11 (36,7%), САД и ДАД одновременно у 11 (36,7%) больных.

На фоне терапии амлодипина и периндоприла к концу 12-недельной терапии Δ САД составило $-20,4 \pm 5,4\%$, а Δ ДАД – $-18,2 \pm 7,0\%$, ПД уменьшилось до $45,2 \pm 5,7$ мм рт.ст. против $58,9 \pm 5,5$ мм рт.ст. на исходе ($p=0,000$). Достоверной динамики ЧСС не было отмечено. Целевые значения САД были достигнуты у 25 (75,8%) больных, ДАД – у 26 (78,8%), одновременно САД и ДАД – у 24 (72,7%) (табл. 6).

На фоне двух режимов терапии отмечена высокодостоверная положительная динамика основных параметров СМАД с нормализацией средних значений САД и ДАД в дневные часы, значительной коррекцией САД и ДАД в период сна. Достоверно снизились все индексы давления, отмечена полная нормализация вариабельности САД и ДАД в течение суток.

Комбинированная терапия амлодипина с моксодином характеризовалась достоверным снижением ИММЛЖ к концу 12-недельной терапии (Δ ИММЛЖ $-9,3 \pm 5,3\%$), показатели ДДЛЖ также претерпели достоверную позитивную динамику. Было отмечено достоверное улучшение прироста диаметра ПА без достижения целевых значений. Толщина КИМ и МАУ также достоверно снижались.

Аналогичная позитивная динамика со стороны анализируемых показателей отмечена на фоне комбинированной терапии амлодипина с периндоприлом. При этом обращает на себя внимание то, что наряду со значительной коррекцией параметров сердечного ремоделирования отмечались улучшение функционального состояния эндотелия с достижением целевых значений по приросту диаметра ПА, снижение толщины КИМ и существенная коррекция степени МАУ.

В процессе оценки динамических изменений липидного и углеводного метаболизма на фоне двух режимов терапии были выявлены характерные особенности. Комбинированная терапия амлодипина с моксонидином способствовала достоверному снижению ИМТ и ОТ, что не было отмечено на фоне комбинированной терапии амлодипина с периндоприлом. Отмеченная положительная тенденция в динамике глюкозы крови натощак и через 2 часа после нагрузки не носила достоверного характера, но при этом уровень инсулина достоверно снизился в 1,8 раза, что сопровождалось

уменьшением значений индекса НОМА-IR. Параметры липидного профиля оставались без существенной динамики.

Комбинированная терапия амлодипина с периндоприлом характеризовалась нейтральностью эффектов относительно липидного и углеводного обмена.

Эффективность двух режимов комбинированной терапии на основе амлодипина с включением моксонидина и периндоприла изучалась с учетом полиморфных маркеров генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1. С учетом распределения изученных полиморфных маркеров в дальнейшем проведен аллельный анализ в ассоциации с исследуемыми параметрами системной/центральной гемодинамики и дисфункции эндотелия (ДЭ).

Аллельный анализ M235T полиморфизма гена AGT выявил следующие особенности в ответах на исследуемые режимы терапии. В частности, у носителей М-аллеля на фоне значительной положительной динамики со стороны САД и ДАД и достижения целевых САД по средним значениям в обеих группах отмечены преимущества амлодипина с периндоприлом в контроле ДАД ($p=0,014$). Снижение ММЛЖ, отмеченное в процессе терапии, достигало требуемых значений: $-10,2\%$ для амлодипина с моксонидином и $-12,6\%$ для амлодипина с периндоприлом. Выявлена также достоверная положительная динамика со стороны МАУ, ΔD и КИМ в обеих группах. Однако прирост диаметра ПА был несколько лучше в группе амлодипина с периндоприлом.

При носительстве Т-аллеля также отмечено требуемое снижение офисных значений САД и ДАД с большей выраженностью антигипертензивного эффекта в группе амлодипина с периндоприлом (соответственно $p=0,028$ и $p=0,000$). Выявленное снижение ММЛЖ оставалось в пределах менее 10% в обеих группах терапии. Динамика МАУ носила достоверный характер независимо от варианта терапии, а прирост ΔD был наилучшим в группе амлодипина с периндоприлом. Нами не отмечено положительной динамики со стороны толщины КИМ у носителей Т-аллеля на фоне обоих режимов терапии.

У носителей I-аллеля I/D полиморфизма гена ACE независимо от варианта комбинированной терапии выявлена достоверная положительная динамика со стороны офисных значений САД и ДАД, при этом степень снижения САД и ДАД характеризовалась более выраженными показателями на фоне терапии амлодипина с периндоприлом (соответственно $p=0,012$ и $p=0,000$). Несмотря на достоверное снижение ИММЛЖ на фоне терапии в обеих группах, Δ ИММЛЖ достиг требуемых ($-13,0 \pm 4,3\%$) уровней лишь на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Хороший контроль МАУ наблюдался в обеих группах, как и положительная динамика со стороны прироста диаметра ПА.

Антигипертензивный эффект рассматриваемых вариантов терапии был также существенным и у носителей D-аллеля. При этом снижение ДАД было превалирующим (как и у носителей I-аллеля) на фоне терапии амлодипина с периндоприлом ($p=0,000$). Отмеченное снижение ИММЛЖ в

обеих группах не достигало рекомендуемых 10%, как и прирост диаметра ПА. Однако контроль МАУ был достоверным в обоих случаях. Степень снижения толщины КИМ не носила достоверного характера в обеих группах терапии.

Аллельный анализ A1166C полиморфизма гена AGTR1 с учетом исследуемых вариантов комбинированной терапии выявил, что носительство А-аллеля ассоциировалось с хорошим контролем офисных значений САД, ДАД и достижением целевых уровней по средним значениям в обеих группах терапии. При этом контроль ДАД был более значимым на фоне терапии амлодипина с периндоприлом ($p=0,000$). Отмечалось достоверное снижение ИММЛЖ независимо от варианта терапии, однако ДИММЛЖ достиг рекомендуемых значений в группе амлодипина с периндоприлом. Следует отметить значимую достоверную динамику МАУ, ΔD и толщины КИМ на фоне обоих режимов терапии. Однако прирост ΔD был наиболее значимым на фоне терапии амлодипина с периндоприлом.

Носительство С-аллеля также характеризовалось хорошей динамикой офисных значений САД и ДАД на фоне обоих режимов терапии с преимуществами комбинации амлодипина с периндоприлом по контролю ДАД ($p=0,024$). В обеих группах терапии отмечено достоверное снижение ИММЛЖ, однако без достижения 10% уровня в обеих группах. Контроль МАУ был достоверным, а прирост диаметра ПА также носил достоверный характер, но в отличие от носительства А-аллеля достиг лишь 9,7% против 12,1% на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Динамика толщины КИМ была достоверной лишь на фоне терапии амлодипина с периндоприлом.

Аллельный анализ G1676A полиморфного маркера гена AGTR2 не выявил существенных различий относительно положительной динамики средних значений САД и ДАД на фоне двух режимов терапии у носителей G-аллеля. При этом степень снижения ДАД была более значимой на фоне терапии амлодипина с периндоприлом ($p=0,006$). Достоверное снижение ДИММЛЖ, достигаемое в обеих группах, имело некоторое преимущество на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Нами отмечен хороший контроль МАУ и прироста ΔD в обеих группах. При этом прирост ΔD был более значимым и достиг $11,1 \pm 7,3\%$ против $8,4 \pm 5,5\%$ в группе амлодипина с периндоприлом.

У носителей А-аллеля хороший контроль офисных значений САД и ДАД также сопровождался определенными преимуществами на фоне терапии амлодипина с периндоприлом в отношении степени снижения ДАД ($p=0,028$). Как и у носителей G-аллеля, было отмечено достоверное снижение ИММЛЖ с достижением ΔИММЛЖ $-11,4 \pm 4,4\%$ на фоне терапии амлодипина с периндоприлом против $-9,2 \pm 8,3\%$ в группе амлодипина с моксонидином. Контроль МАУ и ΔD носил достоверный характер, а степень прироста ΔD была более значимой в группе амлодипина с периндоприлом. Носительство А-аллеля ассоциировалось с достоверным

снижением толщины КИМ только на фоне терапии амлодипина с периндоприлом.

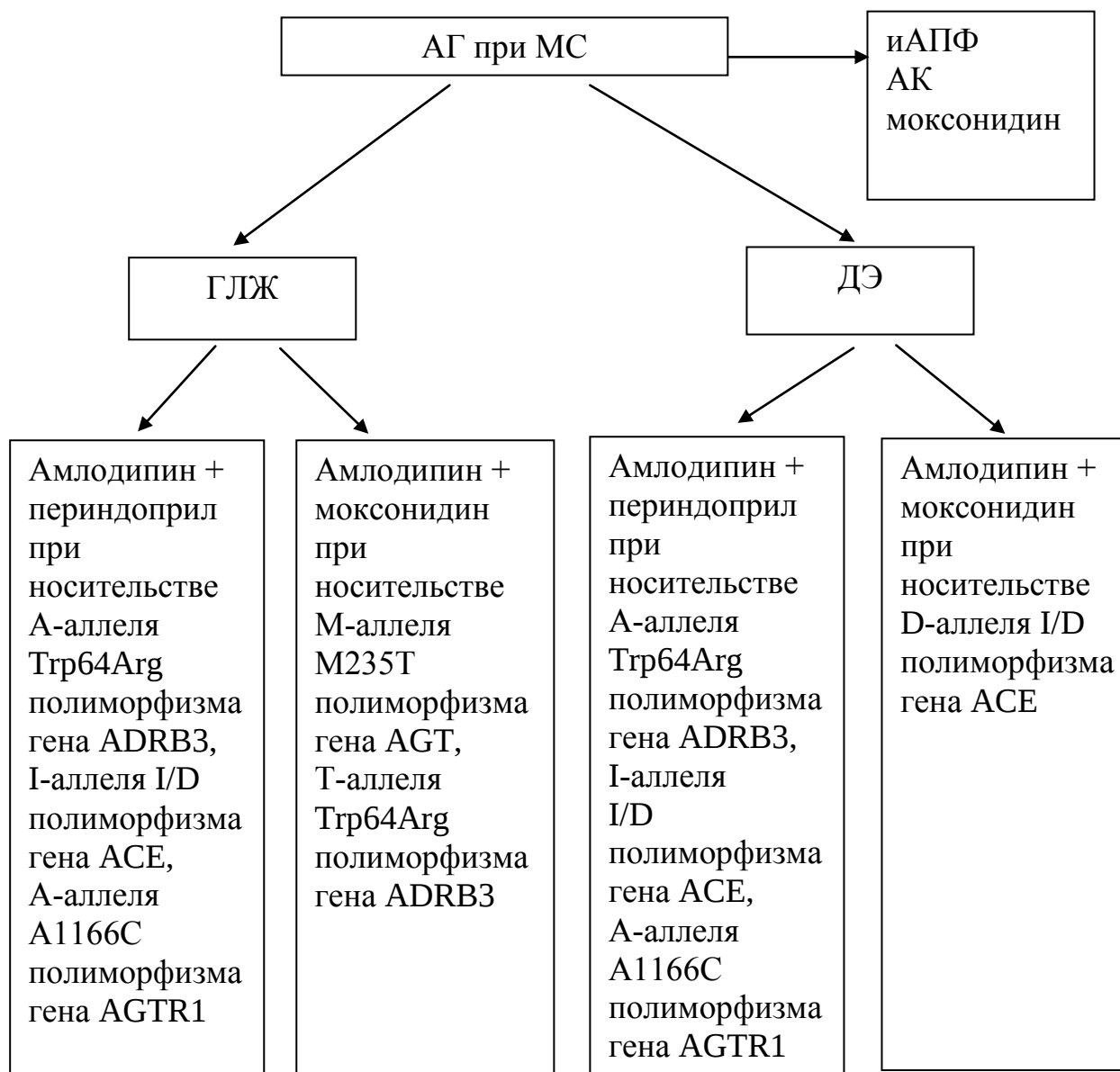
Аллельный анализ C-344T полиморфизма гена CYP11B2 выявил хороший антигипертензивный ответ по динамике САД и ДАД как у носителей С-аллеля, так и у носителей Т-аллеля в обеих группах терапии. Однако контроль ДАД был более значимым на фоне терапии амлодипина с периндоприлом в обоих случаях (соответственно $p=0,000$ и $p=0,002$). Независимо от носительства исследуемых полиморфных маркеров достоверная динамика ИММЛЖ с 10%-ным уровнем и более достигалась лишь на фоне терапии амлодипина с периндоприлом ($\Delta\text{ИММЛЖ} = -11,4 \pm 5,6\%$). Как у носителей С-аллеля, так и у носителей Т-аллеля отмечен хороший контроль МАУ на фоне обоих режимов терапии, при этом прирост ΔD был более значимый на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Положительная динамика параметра КИМ имела место независимо от полиморфного маркера гена AGTR2 и режима терапии.

Аллельный анализ Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 выявил отсутствие значимых различий в отношении положительного контроля офисных значений САД и ДАД с учетом носительства Т- или А-аллеля в обеих группах терапии. Однако степень снижения ДАД как у носителей Т-аллеля, так и у носителей А-аллеля была более выраженной на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Отмеченная положительная динамика в снижении ММЛЖ на фоне двух режимов терапии была более значимой у носителей А-аллеля, достигнув соответственно $-12,1 \pm 8,2\%$ и $-10,1 \pm 7,3\%$ на фоне терапии амлодипина с периндоприлом и амлодипина с моксонидином. Прирост ΔD и достоверное снижение толщины КИМ достигались лишь у носителей А-аллеля на фоне двух режимов терапии с определенными преимуществами амлодипина с периндоприлом по влиянию на прирост ΔD . Контроль МАУ был достоверным независимо от носительства Т- и А-аллеля и того или иного режима терапии.

Аллельный анализ Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ выявил хороший антигипертензивный ответ по динамике САД и ДАД как у носителей Pro-аллеля, так и у носителей Ala-аллеля в обеих группах терапии. Однако контроль ДАД был более значимым на фоне терапии амлодипина с периндоприлом в обоих случаях. Наблюдаемое достоверное снижение ИММЛЖ на фоне двух режимов терапии независимо от носительства Pro- и Ala-аллеля было более выраженным с достижением 10%-ного уровня и выше на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Достоверный контроль МАУ не зависел от носительства Pro- или Ala-аллеля и варианта терапии, а отмеченный прирост ΔD был более значимым на фоне терапии амлодипина с периндоприлом. Снижение толщины КИМ на фоне терапии амлодипина с периндоприлом отмечено как у носителей Pro-аллеля, так и у носителей Ala-аллеля, в то время как достоверная динамика данного параметра на фоне терапии амлодипина с моксонидином была выявлена только у носителей Ala-аллеля.

Подобного рода анализ по ассоциации исследуемых полиморфных маркеров генов PAAC, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 с динамикой метаболических параметров на фоне двух режимов терапии не выявил каких-либо особенностей.

Алгоритм лечения АГ при МС*



* Алгоритм разработан на собственных данных по результатам изучения генетического полиморфизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Развитие АГ в структуре МС сопровождается выраженностью процессов ремоделирования ЛЖ и сосудов, характеризующихся значительной степенью ГЛЖ и непропорционально высокой ММЛЖ, глубиной ДЭ на фоне существенно нарушенного суточного ритма и профиля

АД, ИР и характерным типом дислипидемии с нарастанием уровня ТГ и снижением ХС ЛВП.

2. Ремоделирование ЛЖ и сосудов у больных АГ с МС находится в прямой ассоциации с накоплением компонентов МС и выраженностью метаболических нарушений.

3. У больных АГ с МС наличие непропорционально высокой ММЛЖ ассоциировано с глубиной нарушения диастолической функции ЛЖ и выраженностью процессов сосудистого ремоделирования.

4. Распределение полиморфных маркеров генов РААС (AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), ADRB3, PPAR γ , IRS-1 у мужчин узбекской национальности с АГ в структуре МС характеризуется следующими особенностями:

- достоверным повышением частоты встречаемости МТ-генотипа М235Т полиморфизма гена AGT у больных по сравнению со здоровыми лицами;

- отсутствием статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE и тенденцией к повышению суммарной частоты генотипов I/D+D/D у больных по сравнению с контрольной группой;

- достоверным повышением частоты встречаемости АА-генотипа и А-аллеля А1166С полиморфизма гена AGTR1 у больных при полном отсутствии СС-генотипа у здоровых лиц;

- отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей G1676A полиморфизма гена AGTR2 у больных по сравнению со здоровыми лицами;

- отсутствием статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов С-344Т полиморфизма гена CYP11B2 у больных по сравнению со здоровыми лицами, а также значительным увеличением суммарной частоты генотипов С/Т+Т/Т у больных по сравнению с контрольной группой;

- достоверным повышением частоты встречаемости ТТ-генотипа Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 у больных по сравнению с контрольной группой и АА-генотипа у здоровых лиц по сравнению с больными;

- достоверным повышением частоты встречаемости Pro/Pro гомозигот Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ у больных по сравнению с контрольной группой;

- отсутствием значимых различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов Ala513Pro и Gly972Arg полиморфизмов гена IRS-1 у больных по сравнению с контрольной группой;

5. В соответствии с изученными генетическими моделями наследования мужчины-узбеки, носители А-аллеля и АА-генотипа А1166С полиморфизма гена AGTR1 и G-аллеля G1676A полиморфизма гена AGTR2, МТ-генотипа М235Т полиморфизма гена AGT, ТТ-генотипа Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 и Pro/Pro генотипа Pro12Ala полиморфизма гена

PPAR γ , имеют повышенный риск развития АГ в структуре МС.

6. Выявлен вклад полиморфных маркеров генов PAAC и ADRB3 в усугубление течения АГ в структуре МС:

- выраженность ремоделирования ЛЖ с развитием ДДЛЖ ассоциирована с носительством ТТ-генотипа и МТ-генотипа M235T полиморфизма гена AGT, DD-генотипа и D-аллеля I/D полиморфизма гена ACE, ТТ-генотипа Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3;

- ТТ-генотип Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 и G-аллель G1676A полиморфизма гена AGTR2 ассоциированы с выраженностью АГ синдрома, а также развитием сосудистого ремоделирования в последнем случае;

- выявлен вклад G-аллеля G1676A полиморфизма гена AGTR2 в развитие значимой ИР, ассоциируемой с выраженностью АГ синдрома в структуре МС.

7. Комбинированные режимы терапии (амлодипин с моксонидином и амлодипин с периндоприлом) у больных АГ с МС характеризуются высокой антигипертензивной эффективностью, положительным влиянием на динамику параметров сердечно-сосудистого ремоделирования с преимуществами комбинации амлодипина с периндоприлом по контролю ДАД, достижению рекомендуемой степени регрессии ГЛЖ и нормализации функционального состояния эндотелия. Комбинированная терапия амлодипина с моксонидином способствует снижению ИР у лиц с ГИ.

8. Аллели полиморфных маркеров генов PAAC, а именно D-аллель I/D полиморфизма гена ACE, Т-аллель M235T полиморфизма гена AGT и G-аллель G1676A полиморфизма гена AGTR2 сдерживают выраженность кардиовазопротекторных эффектов исследуемых вариантов комбинированной терапии при определенных преимуществах комбинации амлодипина с периндоприлом, характерной в целом независимо от распределения изученных полиморфных маркеров.

9. На фоне комбинированной терапии амлодипина с моксонидином целевая регрессия ГЛЖ может быть достигнута только при носительстве М-аллеля M235T полиморфизма гена AGT, А-аллеля Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3, а рекомендуемый прирост диаметра ПА может быть достигнут у носителей D-аллеля I/D полиморфизма гена ACE.

10. На фоне комбинированной терапии амлодипина с периндоприлом, целевые уровни регрессии ГЛЖ и прироста диаметра ПА достигаются независимо от аллельного варианта Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ , С-344Т полиморфизма гена CYP11B2, G1676A полиморфизма гена AGTR2 и несколько лимитируются Т-аллелем Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3, D-аллелем I/D полиморфизма гена ACE и С-аллелем A1166C полиморфизма гена AGTR1.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

REPUBLICAN SPECIALIZED CENTER OF CARDIOLOGY

SROJIDINOVA NIGORA ZAYNUTDINOVNA

**CLINICAL-PATHOGENETIC ASPECTS AND MOLECULAR-GENETIC
DETERMINANTS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN METABOLIC
SYNDROME, WAYS OF PHARMACOTHERAPY**

14.00.06 – Cardiology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT–2017

The theme of the doctoral dissertation (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2017.1.DSc/Tib49.

The doctoral dissertation was carried out at the Republican Specialized Center of Cardiology.

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

Scientific consultant: **Kurbanov Ravshanbek Davletovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Kayumov Ulugbek Karimovich**
Doctor of Medicine, Professor

Gadaev Abdigaffor Gadaevich
Doctor of Medicine, Professor

Kobalava Zhanna Davidovna
Doctor of Medicine, Professor
(Russian Federation)

Leading organization: Federal State Budget Institution “National Medical Research Centre named after V.A.Almazov” (Russian Federation)

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2017, at ___ at the meeting of the Scientific Council number Dsc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No. _____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2017.

(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2017.)

Kh. A. Akilov
Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

N. N. Ubaydullaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Candidate of Medicine, Assistant Professor

A.A. Abdullaev
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)

Topicality and relevance of the theme of the dissertation. According to the data of the World Health Organization (WHO), 1 billion people suffer from arterial hypertension (AH) in the world. AH causes 9.4 million deaths per year, accounting for 18% of total deaths worldwide. At present, the prevalence of metabolic syndrome (MS) in the world is on average 30%. AH is the most common component of MS and, along with insulin resistance (IR), is an important link in the pathogenesis of this symptom complex. Currently, large-scale scientific researches are being conducted to determine gene polymorphisms that code for the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the sympatho-adrenal system (SAS), and lipid and carbohydrate metabolisms involved in the pathogenesis of AH and MS, which significantly expand the existing understanding of AH and organ damages, optimize the therapeutic tactics taking into account the peculiarities of the genotype. Pharmacogenetic studies allow predicting the response to medications, the effectiveness and safety of therapy taking into account genetic features, which contributes to the development of personified medicine.

The aim of the research is to determine the clinical and metabolic features and molecular-genetic aspects of AH in the structure of MS and develop optimal regimens for pharmacotherapy.

The tasks of the research:

to determine the clinical and hemodynamic parameters and markers of endothelial function in patients with AH in the structure of MS in association with the parameters of carbohydrate and lipid metabolism;

to determine the prevalence of polymorphic markers of genes RAAS (ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), beta-adrenoreceptors (ADRB3), peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ), and insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in AH patients with MS of Uzbek nationality;

to determine the relationship between the parameters of cardiovascular remodeling and metabolic disorders with the carriage of certain genotypes and alleles of the genes RAAS, ADRB3, PPAR γ and IRS-1 in AH patients with MS;

to evaluate comparatively the effectiveness of two regimens of combined antihypertensive therapy based on amlodipine in AH patients with MS;

to develop the pharmacogenetic approaches to the therapy of AH with MS taking into account the polymorphism of the studied genes.

The object of the research were 243 male patients of Uzbek nationality with 1-3-degree AH (ESC/ESH, 2007) and MS (IDF, 2005). The control group included 58 healthy Uzbek men.

The scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, the features of development of AH in the structure of MS in Uzbek men were determined on the basis of clinical, hemodynamic, metabolic and molecular-genetic researches;

A close relationship between the manifestation of left ventricular (LV) and vascular remodeling processes associated with the depth of disorder of the daily

profile and BP rhythm with the severity of insulin resistance (IR) and the characteristic type of dislipidemia (DLP) was substantiated;

For the first time, the features of the prevalence of polymorphisms of ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 genes in AH male patients with MS of Uzbek nationality were determined;

For the first time, molecular-genetic markers of AH development risk in the structure of MS were identified in Uzbek patients;

For the first time, molecular-genetic markers of development risk of pathological LV and vascular remodeling were shown in AH patients with MS of Uzbek nationality;

The effectiveness of combination therapy of amlodipine with moxonidine or perindopril in AH patients with MS was substantiated;

For the first time, pharmacogenetic features of the response to combination therapy of amlodipine with moxonidine or perindopril in AH patients with MS were determined taking into account the polymorphisms of ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ , IRS-1 genes.

The volume and structure of the dissertation. The dissertation is presented on 199 pages consisting of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and appendixes.

In the introduction, topicality and relevance of the research are described, the aim and tasks, the object and subject of the research are characterized, the correspondence of the research with the priority areas of science and technology of the republic is shown, the scientific novelty and practical results of the research are illuminated, the scientific and practical significance of the obtained results are revealed, the introduction of the research results into practice, and information on published works and the structure of the dissertation are presented.

In the first chapter of the dissertation, we presented a literature review, which consists of five sub-chapters providing the information about MS (as a leading predictor of the cardiovascular risk), mechanisms of AH development in MS, aspects of genetic determination of pathogenic components of MS, and current understanding of pharmacotherapy and pharmacogenetics of AH in the structure of MS.

In the second chapter of the dissertation, the research materials and methods are described. In accordance with the objectives of the work, a comprehensive survey of 243 Uzbek male patients with AH was carried out. The control group consisted of 58 healthy Uzbek men with no family history for AH. With the help of PCR-RFLP the polymorphisms of ACE, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, ADRB3, PPAR γ and IRS-1 genes were identified.

In the third chapter of the dissertation, the characteristic features of the structure of AH, the profile of organ damages and metabolic disorders in AH patients with MS are highlighted.

In the fourth chapter of the dissertation, we presented the results of the study of the distribution of polymorphisms of RAAS (AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), ADRB3, PPAR γ and IRS-1 genes, as well as the calculation of genetic risk for AH development in the structure of MS.

In the fifth chapter of the dissertation, we presented the results of the evaluation of the effectiveness of various schemes of combination antihypertensive therapy in AH patients with MS, as well as pharmacogenetic aspects of antihypertensive therapy taking into account the studied polymorphisms of RAAS, ADRB3, PPAR γ and IRS-1 genes.

The outline of the thesis. On basis of the research conducted on the theme of the doctoral dissertation «Clinical-pathogenetic aspects and molecular-genetic determinants of arterial hypertension in metabolic syndrome, ways of pharmacotherapy» provided the following conclusions:

AH development in the structure of MS is accompanied by the manifestation of LV and vascular remodeling processes, which are characterized by a considerable degree of LVH and inappropriate LVM, the depth of endothelial dysfunction on the background of a significantly disturbed circadian rhythm and BP profile, IR and characteristic type of dyslipidaemia with an increase in triglyceride level and a decrease in HDL-C level.

LV and vascular remodeling in AH patients with MS is in direct association with the accumulation of MS components and severity of metabolic disorders.

In AH patients with MS, inappropriate LVM is associated with the depth of disorders in LV diastolic function and intensity of vascular remodeling processes. Distribution of polymorphisms of RAAS (AGT, ACE, AGTR1, AGTR2, CYP11B2), ADRB3, PPAR γ and IRS-1 genes in Uzbek male patients with AH in the structure of MS is characterized by the following features:

- a significant increase in the incidence of MT-genotype of M235T polymorphism of AGT gene in patients compared with healthy individuals;
- a lack of significant differences in the frequency of alleles and genotypes of I/D polymorphism of ACE gene and tendency to the increase of total frequency of I/D + D/D-genotypes in patients compared to the control group;
- a significant increase in the incidence of AA-genotype and A-allele of A1166C polymorphism of AGTR1 gene in patients with the complete absence of the CC-genotype in healthy individuals;
- a lack of significant differences in the frequency of alleles of G1676A polymorphism of AGTR2 gene in patients compared to healthy individuals;
- a lack of significant differences in the frequency of alleles and genotypes of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene, but a significant increase in the total frequency of C/T + T/T-genotypes in patients compared to the control group;
- a significant increase in the incidence of TT-genotype of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene in patients compared to the control group and AA-genotype in healthy individuals compared to patients;
- a significant increase in the incidence of Pro/Pro homozygote of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene in patients compared to the control group;
- a lack of significant differences in the incidence of alleles and genotypes of Ala513Pro and Gly972Arg polymorphisms of IRS-1 gene in patients compared to the control group.

In accordance with the studied genetic inheritance models, male Uzbeks, carriers of A-allele and AA-genotype of A1166C polymorphism of AGTR1 gene

and G-allele of G1676A polymorphism of AGTR2 gene, MT-genotype of M235T polymorphism of AGT gene, TT-genotype of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene and Pro/Pro-genotype of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene have an increased risk of AH in the structure of MS.

The contribution of polymorphisms of RAAS and ADRB3 genes in worsening of AH in the structure of MS has been found:

- a severity of LV remodeling with the development of DDLV is associated with the carriage of TT-genotype of M235T polymorphism of AGT gene, DD-genotype and D-allele of I/D polymorphism of ACE gene, and TT-genotype of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene;
- TT-genotype of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene and G-allele of G1676A polymorphism of AGTR2 gene are associated with the severity of AH syndrome, as well as development of vascular remodeling in the latter case.
- the contribution of G-allele of G1676A polymorphism of AGTR2 gene in the development of IR associated with the severity of AH syndrome in the structure of MS was identified.

Combined therapeutic regimens (amlodipine with moxonidine and amlodipine with perindopril) in AH patients with MS are characterized by high antihypertensive efficiency, positive impact on the dynamics of the parameters of cardiovascular remodeling with the benefits of amlodipine combination with perindopril in DBP control, achievement of the recommended degree of LVH regression and normalization of the functional state of endothelium. Combination therapy of amlodipine with moxonidine contributes to reduce of IR in patients with HI.

Alleles of polymorphisms of the RAAS genes, namely D-allele of I/D polymorphism of ACE gene, T-allele of M235T polymorphism of AGT gene and G-allele of G1676A polymorphism of AGTR2 gene inhibit the severity of cardiovascular protective effects of the studied variants of combination therapy with certain advantages for the amlodipine+perindopril combination regardless of the distribution of studied polymorphisms.

On the background of the combination therapy with amlodipine and moxonidine, the target regression of LVH can be achieved only with the carriage of M-allele of M235T polymorphism of AGT gene, A-allele of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene, and a recommended increase in the brachial artery diameter can be reached only in carriers of D-allele of I/D polymorphism of ACE gene.

On the background of the combination therapy with amlodipine and perindopril, the target levels of LVH regression and an increase in brachial artery diameter are achieved regardless of the allelic variants of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene, C-344T polymorphism of CYP11B2 gene, G1676A polymorphism of AGTR2 gene, and are limited by T-allele of Trp64Arg polymorphism of ADRB3 gene, D-allele of I/D polymorphism of ACE gene and C-allele of A1166C polymorphism of AGTR1 gene.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срожидинова Н.З., Машарипов Ш.М. Метаболические эффекты комбинированной терапии норваском и физиотензом у больных эссенциальной гипертонией с метаболическими нарушениями. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2007. – №2. – С.25-28. (14.00.00; №10)

2. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срожидинова Н.З., Елисеева М.Р. Влияние моксонидина и метформина в комбинации с амлодипином на параметры углеводного обмена у больных эссенциальной гипертонией с метаболическим синдромом. // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2007. – №6. – С.26-28.(14.00.00; №8)

3. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срожидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности. // Кардиология. – Россия, 2007. – том 47. – №4. – С. 54-58.(14.00.00; №61)

4. Срожидинова Н.З. Ala513Pro и Gly972Arg полиморфизмы гена субстрата инсулинового рецептора 1 типа (IRS-1) у лиц узбекской национальности. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2008. – № 3(9). – С.31-34. (14.00.00; №10)

5. Срожидинова Н.З. Генетические аспекты метаболического синдрома. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Узбекистан, 2009. – №3. – С.40-44. (14.00.00; №3)

6. Срожидинова Н.З. Метаболический синдром: принципы диагностики и лечения. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2010. – №2-3. – С.81-84. (14.00.00; №10)

7. Срожидинова Н.З. Эффективность амлодипина в лечении артериальной гипертензии. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2010. – №4. – С. 9-12. (14.00.00; №10)

8. Srojidinova N.Z. Contribution of carbohydrate metabolism disorders to the development of target organ damage in hypertensive patients with metabolic syndrome. // International Journal of Biomedicine. – USA, 2011. – №1(3). – P.132-138. (Global IF (5) 0.654)

9. Срожидинова Н.З., Тўхтаев А.А., Турсунова Н.Б. Артериал гипертензияли ва метаболик синдромли беморларда моксонидиннинг антигипертензив ва органопротектив самарадорлиги. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Узбекистан, 2012. – №6 специальный выпуск. – С.101-104. (14.00.00; №3)

10. Srojidinova N.Z. Left ventricular mass appropriateness in hypertensive patients with metabolic syndrome. // International Journal of Biomedicine. – USA, 2016. – № 6(3). – P.170-173. (Global IF (5) 0.654)

11. Срождинова Н.З., Нагай А.В., Курбанова Д.Р. Роль Trp64Arg полиморфизма гена ADRB3 в развитии артериальной гипертензии сердечно-сосудистого ремоделирования. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2016. – №3. – С.48-52. (14.00.00; №10)

II Бўлим (II Часть; Part II)

12. Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж., Нагаев Ш.Д., Усаров А.Р. Интеграционная информационная платформа для клинко-генетического анализа ДНК «GeneSecure» // № DGU 03444 АИС РУз от 11.12.2015г.

13. Нагай А.В., Срождинова Н.З., Курбанов Р.Д., Хамидуллаева Г.А., Нагаев Ш.Д. Система оценки сердечно-сосудистых рисков посредством статуса питания «CardioHealth 1.0» // № DGU 04042 АИС РУз от 28.10.2016г.

14. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш., Кеворков А.Г., Нагай А.В., Абдуллаев А.А. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. // Монография. – «Шарк». – Ташкент, 2009. – 272с.

15. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Закирова Ф.А., Абдуллаева Г.Дж., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш., Машарипов Ш. М., Кеворков А.Г., Хафизова Л.Ш. Стандарты диагностики и лечения артериальной гипертензии на основе современных рекомендаций. // Методическое пособие – Ташкент, 2010. – 72с.

16. Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Машарипов Ш.М. Применение антагонистов кальция при артериальной гипертензии. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2010. – 20с.

17. Курбанов Р.Д., Срождинова Н.З. Метаболический синдром. // Методическое пособие. – «Шарк». – Ташкент, 2012. – 80с.

18. Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З. Артериал гипертензияни даволаш бўйича тавсиялар. // Услубий тавсиялар. – Тошкент, 2012. – 32б.

19. Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Шакирова Н.Ш. Метаболик синдромда артериал гипертензияни даволаш. // Услубий тавсиялар. – Тошкент, 2015. – 36б.

20. Срождинова Н.З., Тухтаев А. Клиническая эффективность моксонидина у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. // Информационное письмо № 0384. – Ташкент, 2012.

21. Nagay A.V., Khamidullayeva G.A., Srojidinova N.Z., Hafizova L.S., Moon O.R., Nagaev S.D. The Software Development and Design Based Approach in Assessing the Probability of Essential Hypertension Disease. // J Mol Genet Med. – USA, 2016. – Volume10. – Issue 4. – 228. – doi:10.4172/1747-0862.1000228

22. Курбанов Р.Д., Срождинова Н.З. Значение Pro12Ala

полиморфизма гена PPAR γ при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. // Евразийский кардиологический журнал. – Россия, 2012. – №2. – С. 47-54.

23. Срождинова Н.З., Тухтаев А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. // Журнал «Артериальная гипертензия». – Украина, 2013. – №3(29). – С.42-47.

24. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Вазопротективная активность комбинированной терапии амлодипином с моксонидином у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. // Медицина (Здравоохранение Казахстана). – Казахстан, 2008.– 11(77). – С.79-81.

25. Срождинова Н.З. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. // Каталог III республиканской ярмарки инновационных идей, технологий и проектов. – Узбекистан, 2010. – С. 219.

26. Srojidinova N.Z., Eliseyeva M.R., Shakirova N.Sh., Masharipov Sh.M., Khodimetova Sh. Role of abdominal obesity in the development of cardiovascular disorders in hypertensive patients. // Diabetes & Vascular Disease Research. – UK, 2007. – №4(3). – P.261-262.

27. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Органопротективная эффективность моксонидина и метформина в комбинации с амлодипином у больных ЭГ с метаболическим синдромом. // Тезисы конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии». – Москва, Россия, 2008. – С. 69-70.

28. Срождинова Н.З., Шакирова Н.Ш., Елисеева М.Р., Жмырко Е.В. Распространенность Ala513Pro полиморфизма гена субстратов рецептора инсулина 1 типа среди больных с АГ и метаболическим синдромом узбекской национальности. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2008. – № 2(8). – С.95.

29. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Органопротективная эффективность на фоне терапии амлодипином и его комбинированного применения с моксонидином у больных ЭГ. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2008. – № 2(8). – С.99.

30. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Выраженность инсулинорезистентности у больных ЭГ с метаболическим синдромом. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2008. – №2(8). – С.99.

31. Srojidinova N., Shakirova N., Eliseyeva M. Abdominal obesity and cardiovascular remodeling in hypertensive patients. // Journal of Hypertension. – UK, 2008. – Vol 26. – Suppl 1. – S227.

32. Srojidinova N., Shakirova N., Eliseyeva M., Masharipov Sh. Abdominal obesity and 24-h blood pressure profile in hypertensive patients. // Journal of Hypertension. –UK, 2008. –Vol 26. –Suppl 1. – S227-228.

33. Srojidinova N., Shakirova N., Eliseyeva M., Khodimetova Sh. Lipid disorders in hypertensive patients with abdominal obesity. // Journal of Hypertension. – UK, 2008. –Vol 26. – Suppl 1. – S228.

34. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Сравнительная органопротективная эффективность моксонидина и метформина в комбинации с амлодипином у больных эссенциальной гипертензии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Россия, 2008. – №7(6). – С.407-408.

35. Srojidinova N. Prevalence of insulin receptor substrate-1 gene Ala513Pro variant in patients with metabolic syndrome. // Journal of Clinical Hypertension. – USA, 2009. –Vol 11. – No 4. – Suppl A. – P-192.

36. Srojidinova N. Prevalence of Gly972Arg of IRS-1 gene in patients with metabolic syndrome. // 5th Asia-Oceania Conference on Obesity, Mumbai, India. – 2009. – 37/PS/783.

37. Срождинова Н.З. Абдоминальное ожирение и сердечно-сосудистый риск. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2009. – №1-2(11-12). – С.112.

38. Срождинова Н.З. Вклад нарушений углеводного обмена на сердечно-сосудистый риск при метаболическом синдроме. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Россия, 2009.–№ 8(6).– Приложение 1.–С.341-342.

39. Srojidinova N. Role of hyperinsulinemia in the development of cardiovascular disorders in patients with metabolic syndrome. // Atherosclerosis. – 2009. –Vol10. – Issue 2. – P.1314.

40. Срождинова Н.З. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. // Сборник тезисов I Евразийского конгресса кардиологов и III национального конгресса кардиологов Казахстана. – Астана, Казахстан, 2009. – С. 89.

41. Shakirova N., Zakirova F., Srojidinova N., Eliseyeva M. Vasoprotective efficacy of the combined therapy with amlodipine and moxonidine in hypertensive patients with metabolic syndrome. // 19-th European Meeting on Hypertension. – Milan, Italy, 2009. – Abstract 392.

42. Srojidinova N. Contribution of hyperinsulinemia to development of cardiovascular remodeling in patients with metabolic syndrome. // 19-th European Meeting on Hypertension.– Milan, Italy, 2009. – Abstract 782.

43. Eliseyeva M.R., Srojidinova N., Shakirova N. Efficiency of combination therapy with amlodipine with moxonidine in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Journal of Clinical Hypertension. – USA, 2009. –Suppl A. – Vol.11– No.4. – P. A117.

44. Шакирова Н.Ш., Закирова Ф.А., Срождинова Н.З., Елисеева М.Р. Влияние комбинированной терапии амлодипином с моксонидином на состояние инсулинорезистентности у больных ЭГ с метаболическим синдромом. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2009. – №1-2. – С.124.

45. Srojidinova N. Prevalence of Pro12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene in patients with metabolic syndrome. // Diabetes & Vascular Disease Research. – UK, 2010. – №7. – P.95.

46. Srojidinova N.Z. Role of glucose metabolism disorders in the

development of cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. // Journal of Clinical Hypertension. – USA, 2010. – Vol 12. – Supl 1. – A94.

47. Срожидинова Н.З. Распространенность полиморфных маркеров генов-кандидатов инсулинорезистентности среди лиц узбекской национальности с метаболическим синдромом. // Сибирский медицинский журнал. – Россия, 2010. – том 25. – №1 (выпуск 2). – С.125-126.

48. Срожидинова Н.З. Влияние моксонидина на инсулинорезистентность у больных с метаболическим синдромом. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2010. – №2-3. – С.121.

49. Срожидинова Н.З. Метаболический синдром и дисфункция эндотелия. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Алмазовские чтения 2011». – Санкт-Петербург, Россия, 2011. – С.81,

50. Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д., Нагай А.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при метаболическом синдроме. // Тезисы конференции "Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии". – Тюмень, Россия, 2011. – С.35.

51. Срожидинова Н.З., Шакирова Н.Ш. Метаболический синдром и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. // Тезисы II Евразийского конгресса кардиологов. Кардиология в Беларуси. – Белорусия, 2011. – №5(18). – С. 329.

52. Срожидинова Н.З. Суточный профиль АД при метаболическом синдроме. // Тезисы II Евразийского конгресса кардиологов. Кардиология в Беларуси. – Белорусия, 2011. – №5(18). – С. 329-330.

53. Срожидинова Н.З., Тухтаев А. Сочетание компонентов метаболического синдрома и поражения органов мишеней среди больных с артериальной гипертензией. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение». – Ташкент, Узбекистан, 2011. – С.45-46.

54. Срожидинова Н.З. Роль Pro12Ala полиморфизма гена PPAR γ при метаболическом синдроме у лиц узбекской национальности. // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение». – Ташкент, Узбекистан, 2011. – С.103-104.

55. Srojidinova N.Z. Metabolic syndrome and target organ damage among hypertensive patients. // Journal of Clinical Hypertension. – USA, 2012. – №14. – Suppl 1. – P.58.

56. Srojidinova N.Z. Lack of association between Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene and metabolic syndrome. // Journal of Hypertension. – UK, 2012. – Vol 30. – e-Supplement A. – e530.

57. Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д. Генетические детерминанты развития микроальбуминурии при метаболическом синдроме. // Тезисы докладов III международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, Россия, 2012. – С.217.

58. Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д., Ходиметова Ш.

Микроальбуминурия и суточный профиль АД при метаболическом синдроме. // Тезисы конференции «Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней». – Россия, 2012. – С.31

59. Срожидинова Н.З., Тухтаев А. Антигипертензивная и органопротективная эффективность моксонидина у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Тезисы конференции «Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней». – Россия, 2012. – С.59

60. Срожидинова Н.З., Тухтаев А. Метаболические эффекты моксонидина у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2012. – №1-2. – С.278-279.

61. Срожидинова Н.З., Тухтаев А., Курбанов Р.Д. Влияние моксонидина на инсулинорезистентность у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Тезисы конференции «Кардиология в свете новых достижений медицинской науки». – Москва, Россия, 2012. – С.11

62. Srojidinova N.Z. Influence of moxonidine and amlodipine combined therapy on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Journal of Hypertension. – UK, 2012. – Vol 30. – e-Supplement 1. – e167.

63. Srojidinova N. Endothelium dysfunction among hypertensive patients with metabolic syndrome. // Journal of Clinical Hypertension. – UK, 2013. – №15. – Suppl 1. – P.97

64. Srojidinova N.Z., Tukhtaev A.A. Pleiotropic efficiency of moxonidine in hypertensive patients with metabolic syndrome. // Journal of Hypertension. – UK, 2013. – Vol31. – e-Suppl A. – e189.

65. Срожидинова Н.З. Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с дисфункцией эндотелия у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Республиканская конференция «Метаболический синдром». – Сборник тезисов. – Ташкент, Узбекистан, 2013. – С.89-90.

66. Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д. Гипертрофия левого желудочка у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Россия, 2013. – №12. – С.159.

67. Срожидинова Н.З., Турсунова Н.Б., Курбанов Р.Д. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // IX ежегодный Конгресс по артериальной гипертензии. – Иваново, Россия, 2013. – С.35.

68. Срожидинова Н.З. Роль инсулинорезистентности при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2013. – №1-2. – С.265.

69. Srojidinova N.Z., Nagay A.V., Tursunova N.B. Contribution to cardiovascular remodeling progress of Trp64Arg polymorphism of beta-3 adrenergic receptor gene. // 11th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease. – Endocrine Practice. – USA, 2014. – №20(1).

– P.27A

70. Srojidinova N., Kurbanov R. Contribution to development metabolic syndrome of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene. // Journal of Hypertension. – UK, 2014. – Volume 32. – e-Supplement 1. – e497.

71. Срожидинова Н.З., Турсунова Н.Б., Ходиметова Ш. Микроальбуминурия и гипертрофия левого желудочка при метаболическом синдроме. // III Евразийский конгресс кардиологов. – Москва, Россия, 2014. – Сборник тезисов. – С.44.

72. Срожидинова Н.З. Влияние лептина на развитие сердечно-сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. // Ежегодная республиканская конференция по метаболическому синдрому. – Ташкент, Узбекистан, 2014. – Сборник тезисов. – С.137-138.

73. Срожидинова Н.З., Турсунова Н.Б., Ходиметова Ш. Взаимосвязь микроальбуминурии с ремоделированием миокарда при артериальной гипертензии. // X Ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной Гипертензии. – Москва, Россия, 2014. – Сборник тезисов. – С.37

74. Srojidinova N., Kurbanov R., Tukhtaev A. Antihypertensive and organ protective efficiency of moxonidine in hypertensive patients with metabolic syndrome. // World Congress of Cardiology. – Melbourne, Australia, 2014. – WCC14-ABS-869

75. Срожидинова Н.З. Сердечно-сосудистое ремоделирование при метаболическом синдроме. // Артериальная гипертензия. – Россия, 2015. – Том №21. – Приложение 1. – С.172.

76. Срожидинова Н.З., Курбанов Р.Д. Особенности суточного профиля АД при метаболическом синдроме. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2015. – №2. – С. 118-119.

77. Srojidinova N.Z., Kurbanov R.D. Microalbuminuria And Blood Pressure Daily Profile In Patients With Metabolic Syndrome. // Journal of the American Society of Hypertension. – USA, 2015. – 9(4S). – e48.

78. Срожидинова Н.З. Связь числа компонентов метаболического синдрома с распространенностью и выраженностью поражения органов-мишеней. // Республиканская научно-практическая конференция. – Ташкент, Узбекистан, 2015. – Сборник тезисов. – С.126

79. Срожидинова Н.З. Сравнительная оценка показателей инсулинорезистентности у больных с метаболическим синдромом. // Республиканская научно-практическая конференция. – Ташкент, Узбекистан, 2015. – Сборник тезисов. – С. 127.

80. Срожидинова Н.З. Ремоделирование ЛЖ у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом. // XIII Всероссийский Конгресс по АГ. – Уфа, Россия, 2017. – Сборник тезисов – С. 17-18.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журнали таҳририятида
ўзбек, рус ва инглиз тиллари таҳрирдан ўтказилди. (14.09.2017)

Босишга рухсат этилди: _____ 2017 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,25. Адади: 100. Буюртма: № 225.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.