

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИМЛИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУЛЛАЕВА ГУЗАЛ ЖАЛОЛИДДИНОВНА

**ТУЗГА СЕЗУВЧАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯНИНГ, СУВ ВА
ТУЗЛАР АЛМАШИНУВИНИ БОШҚАРУВЧИ ГЕНЛАРНИНГ
ИШТИРОКИДАГИ КЛИНИК ВА ФАРМАКОГЕНЕТИК
ТАМОЙИЛЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Абдуллаева Гузал Жалолиддиновна

Тузга сезувчан артериал гипертониянинг, сув ва тузлар алмашинувини бошқарувчи генларнинг иштирокидаги клиник ва фармакогенетик тамойиллари 3

Абдуллаева Гузаль Жалолиддиновна

Клинические и фармакогенетические аспекты солечувствительной артериальной гипертензии с учетом генов, регулирующих водно-солевой обмен 27

Abdullaeva Guzal Jaloliddinovna

Clinical and pharmacogenetic peculiarities of salt-sensitive arterial hypertension with the account of genes regulating water-salt exchange 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИМЛИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУЛЛАЕВА ГУЗАЛ ЖАЛОЛИДДИНОВНА

**ТУЗГА СЕЗУВЧАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯНИНГ, СУВ ВА
ТУЗЛАР АЛМАШИНУВИНИ БОШҚАРУВЧИ ГЕНЛАРНИНГ
ИШТИРОКИДАГИ КЛИНИК ВА ФАРМАКОГЕНЕТИК
ТАМОЙИЛЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.1.DSc/Tib293 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:	Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Гадаев Абдигаффор Гадаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор Розиходжаева Гульнора Ахмедовна тиббиёт фанлари доктори Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	«Кардиология илмий-тадқиқот тиббиёт маркази» Федерал давлат бюджет муассасасининг А.Л. Мясников номидаги клиник кардиология илмий-текшириш институти (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018.Tib.64.01. рақамли Илмий кенгашнинг «___»_____2018 й. соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Ўзбекистон, 100052, Тошкент шаҳар, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4. Тел/факс (99871) 237-38-16, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ билан рўйхатга олинган) Манзил: Ўзбекистон, 100052, Тошкент шаҳар, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4. Тел/факс (99871)237-38-16

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____да тарқатилди.

(2018 йил «___»_____даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Д. Курбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

М.Г. Мухамедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Шек

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутунжаҳон соғлиқ сақлаш ташкилотининг резолюциясига кўра артериал гипертония дунёда юрак-қон томир касалликларидан бўлган ўлим даражасини оширишда етакчи глобал хавф сифатида белгиланган. «Артериал гипертония жаҳондаги ноинфекцион пандемиялардан бири бўлиб, сайёрамиз аҳолисининг учдан бир қисмида ташхис қилинади ва ҳар йили деярли 7 млн. кишининг ўлимига сабаб бўлади»¹. Артериал гипертония (АГ) гипертония касаллигининг асосий синдроми бўлиб, нишон аъзолар – бош мия, юрак ва қон томирлар, буйрақлар шикастланишига олиб келадиган хавф омили ҳисобланади. Ҳозирги вақтда АГ ўзининг кенг тарқалганлиги ва ҳаётга хавфли юрак-қон томир тизими, ҳамда буйрақлар томонидан келтирадиган асоратлари туфайли соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммосига айланган.

Жаҳон миқёсида АГни ташхислаш, касалликнинг фенотипик, жумладан тузга сезгирлик жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда самарали фармакотерапиясини такомиллаштириш, фармакогенетик хусусиятларини ёритиш юзасидан қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. «Тузга сезгирлик феномени ривожланган мамлакатларда умумпопуляцион муаммо бўлиб қолган, сабаби – авваламбор у билан боғлиқ АГ вариантларининг кенг тарқалганлигидир, жумладан, кексаларга хос изоляцияланган систолик АГ, буйрақларнинг сурункали касаллигидаги, метаболик синдромдаги, 2-тип қандли диабетдаги АГ шулар қаторига киради, шу сабабли изчил тадқиқотлар ўтказишни талаб этади»². Бу борада АГ патогенезининг негизида ётувчи, касалликнинг ирсий мойиллиги ва фенотипик ўзгаришларини бошқарувчи, натрий ретенциясини экспрессияловчи генетик полиморфизмларни гипертониянинг ривожланишида, дори воситаларга резистентликни келиб чиқишида ва юрак-қон томир ремоделланиш жараёнидаги аҳамиятини асослаш ҳамда касалликнинг юрак-қон томир асоратлари ривожланишдаги прогнозини аниқлаш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикада АГ ва унинг хавф омилларини олдини олиш, касалликни эрта ташхислаш, диспансер назоратга олиб, замонавий тавсиялар бўйича даволаш, артериал босимни мақсадли даражасига эришиш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга республикада олимлари томонидан, АГ патогенези механизмларини ўрганиш, гипертония ривожланишининг генетик детерминантларини аниқлаш бўйича ўтказилаётган тадқиқотлари охир оқибатда касалликнинг патогенетик терапиясини оптималлаштиришга қаратилган. Жумладан, гипертония касаллигининг ривожланишида нейрогуморал тизимлар фаолияти бузилишининг аҳамияти, ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда номзод генларнинг полиморфик маркерларини тарқалиши, асосий гуруҳ антигипертензив дори

¹ Чазова И. Е., Данилов И.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. Издательство «Атмосфера».- 2014.-254 с.

² Kato N. Genetic analysis in human hypertension// Hypertens Res.- 2002.- No25.- P. 319-327.

воситаларнинг фармакотерапевтик режалари ва фармакогенетик жиҳатлари асосланган. Шу билан бирга туз ва сув ретенциясини кодловчи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда АГли беморларда турли тузга сезгирлигининг патогенетик жиҳатларига, тузга сезгирликнинг турлилигини ҳисобга олган ҳолда антигипертензив препаратларининг фармакогенетик хусусиятларига тегишли масалалар ўрганилмаган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорида ҳамда бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажариш учун мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи³. АГнинг, жумладан, тузга сезгир АГнинг патогенезини, диагностикасини ўрганишга ва даволаш тактикасини мукаммаллаштиришга, шунингдек, кўп омиллик касалликлар ривожланиши генетик детерминантларини ва терапияга жавобни аниқлашга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказлар ва олий ўқув муассасаларида, жумладан: Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Capital Medical University (Хитой), Unit of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao SAR (Хитой), University of Alabama at Birmingham (АҚШ), Vanderbilt University (АҚШ), Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Research Division, Henry Ford Hospital, Detroit, MI (АҚШ), Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague (Чехия Республикаси), Department of Medicine, UCSF School of Medicine, San Francisco, California (АҚШ), Cell and Molecular Biology Laboratory, Department of Cellular Biology & Pharmacology, Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine (АҚШ), Тбилиси давлат тиббиёт университети (Грузия), Харьков тиббиёт академияси кардиология ва функционал диагностика кафедраси (Украина), Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine (Корея), Department of Clinical Epigenetics, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo (Япония), Давлат профилактик тиббиёт илмий-текшириш маркази ФДБМ (Россия

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий 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 бошқалар.

Федерацияси), Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон) да олиб борилади.

Жаҳонда АГни диагностика қилиш, даволаш самарадорлигини ва хавфсизлигини оширишга, тузга сезгирлик феноменининг АГнинг кечишига, нишон-аъзолар шикастланишига ва ирсий моҳиятини клиник-функционал асослашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: тузга сезгир АГни юрак-қон томир касалликлари ривожланишининг мустақил хавф омили эканлиги асосланган (Beijing Capital Medical University); ош тузини ортиқча истеъмол қилишнинг айнан юрак ишемия касаллиги, қандли диабет ва инсульт ривожланиши ҳамда ўлим даражасини ортишидаги прогностик аҳамияти аниқланган (Michigan State University, АҚШ); тузга сезгир АГнинг молекуляр-генетик детерминантларини аниқлаб, АҚШда яшовчи турли ирқ ва этник гуруҳларда туз ва сув алмашинувида иштирок этувчи генетик полиморфизмларнинг тарқалиш моҳияти очиқ берган (Cardiovascular Genetics Unit, University of Utah School of Medicine ва Human Genomics Laboratory of Louisiana State University, АҚШ); АГнинг патогенезида иштирок этувчи генетик полиморфизмларнинг антигипертензив дори воситаларга фармакологик жавоб ўрта-сида ўзаро боғлиқлик исботланган (Department of Pharmacotherapy & Center for Pharmacogenomics, University of Florida).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида тузга сезгир АГни сув-туз алмашинувини бошқарувчи генларни ҳисобга олган ҳолда клиник ва фармакогенетик жиҳатлари билан боғлиқ муаммолар ечимини топишга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги устивор йўналишларда илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда: туз ва сув ретенциясини экспрессияловчи генетик полиморфизмларни тарқалишини асослаш; тузга сезгир АГнинг метаболик жараёнлар кечишига таъсири, липид, оқсил ва углевод алмашинувининг бузилиш патогенезини аниқлаш; тузга сезувчанликни аниқлашнинг ноинвазив усулларини такомиллаштириш; тузга сезувчанликни ёшга, жинсга насбатан қон томирлар эндотелийсининг дисфункцияси, томир артериосклерози ва атеросклерози ривожланиши, қон томирлар дағалланиши жараёнидаги аҳамиятини асослаш; дифференциал фармакотерапия ва фармакогенетика самарадорлигини ошириш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ортиқча туз билан АБ ортишининг ўзаро боғлиқлиги тўғрисидаги эпидемиологик далиллар ҳозирги кунда жуда ишончлидир. АГ ривожланишида ош тузини ортиқча истеъмол қилиш ролини исботлаган энг йирик эпидемиологик тадқиқот бўлиб INTERSALT лойиҳаси ҳисобланади, унда 32 та мамлакатдан 10074 та бемор иштирок этди (The INTERSALT Study Group. INTERSALT Study an international cooperative study on the relation of blood pressure to electrolyte excretion in populations. I. Design and methods. the INTERSALT CO-operative Research Group J Hypertens 1986). Ўз ичига 3,5-19 йил давомида 177 025 та иштирокчининг кузатуви тўғрисидаги маълумотларни киритган 13 тадқиқотнинг мета-таҳлили кўрсатдики, ош тузини ортиқча истеъмол қилиш инсульт хавфини 23% га (1,23; 95% ИИ 1,06-1,43; $p=0,007$) ва юрак-қон томир

касалликлари хавфини 14% га (1,14; 0,99-1,32; $p=0,07$) оширади (He F. J., Macgregor G.A., 2012). Кўпчилик тадқиқотларда кўрсатилганки, тузга сезгирлик АГда нишон аъзолар шикастланиши тезлигининг ортишига ёрдам беради (Frohlich ED, Varagic J, 2005). Организмда натрийнинг ортикча миқдори чап қоринча гипертрофиясининг янада яққолроқ ривожланиши билан бирга кузатилган (Beil AH, Schmieder RE., 1995). Буйракларнинг диабетик шикастланиши бор беморларда тузга сезгирлик оқсилларнинг сийдик билан чиқиб кетиши ортишига мойиллик кўрсатган (Weir MR., 1998). TONE тадқиқотида туз миқдори кам пархезга риоя қилиш АГли кекса беморларда юрак-қон томир касалликлари тезланишини ва антигипертензив препаратларга эҳтиёжнинг пасайиши билан бирга кузатилган (Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA. et al., 1998). Тузга сезгирлик ривожланишида иштирок этадиган кўпчилик генлар маҳсулотлари у ёки бу йўсинда натрийнинг буйрак транспорти бошқарилишида қатнашади ва натрийнинг организмда ушланиб қолишига ёрдам беради. Альдостеронсинтаза гени W-аллелини (CYP11B2 1C) ташувчиларида мойилликнинг эҳти-моли максималдир (Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA., 2005). Одамда тузга сезгирликка мойиллик туғдирувчи баъзи бир генлар, жумладан, альфа-аддуцин генининг Trp/Trp ва Trp/Gly-вариантлари (Cusi D, Barlassina C, Azzani T et al., 1997), ангиотензиноген гени AA-варианти аниқланган (Hunt SC, Cook NR, Oberman A et al., 1998). Шунингдек, қайд қилинганки, қон зардободаги натрийнинг ортиши билан бир вақтда калий концентрациясининг пасайиши буйрак Na^+/H^+ -транспортери фаоллиги ортишига ёрдам берувчи G-оқсил суббирлиги β -3 гени TT-варианти (C825T полиморфизм) мавжудлигида кузатилади (Marlin DN, Andreu EP, Ramirez Lorca R et al., 2005).

Ўзбекистонда артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилиги ва бошқа касалликларнинг молекуляр-генетик жиҳатларига (Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., 2005, Хамидуллаева Г.А., 2010, Шек А.Б., 2012, Камилова У.К., 2013, Гадаев А.Г., 2000, Нуриллаева Н.М., 2013, Абдуллаева Ч.А., 2014 ва бошқалар), шунингдек, АГ ни даволашда антигипертензив препаратларнинг фармакогенетик жиҳат-ларига етарли даражада эътибор берилган (Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2009), GNB3 гени C825T полиморфизмининг тузга сезгир АГ билан боғлиқлиги аниқланган (Нагай А.В., 2011).

Бироқ, ушбу тадқиқотлар натижаларининг таҳлили кўрсатдики, Республикада тузга сезгир АГ ривожланишида иштирок этадиган номзод генлар етарли даражада ўрганилмаган. Тузга сезгир АГни тарқалиши, уни юрак қон-томир ремоделланишига жараёнига таъсири, сув ва туз алмашинувида иштирок этувчи генетик полиморфизмлар билан антигипертензив дори воситаларнинг фармакогенетик хусусиятлари, асосий антигипертензив дори воситаларининг тузга сезгир АГда дифференциал танлаш муаммоси ҳозиргача ҳал қилинмаган. Ушбу йўналиш устида илғор изланиш олиб бориш ва ҳар томонлама баҳолаш талаб қилинмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 13.5 «Юрак-қон томир асоратлари юқори хавфи бўлган беморларни даволашга сув-туз алмашинувини бошқарувчи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда фармакогенетик ёндошувларни оптималлаштириш» ва А10-СС-0-87774 «Юрак-қон томир хавфи клиник ва генетик предикторларини ҳисобга олган ҳолда резистент артериал гипертензиянинг диагностикаси ва фармакотерапиясини оптималлаштириш» лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тузга сезгирликни ва сув-туз алмашинувида иштирок этувчи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда тузга сезгир артериал гипертониянинг юрак-қон томир ремоделланиши жараёнларига таъсирини ва антигипертензив терапия жиҳатларини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўзбек миллатига мансуб шахсларда тузга сезир АГни учраши тезлигини ўрганиш;

АГли беморларда нишон аъзолар шикастланиши билан шартланган тузга сезгирлик феноменини ўрганиш;

АГли беморларда тузга таъм сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда артериал босим суткалик профили (АБСП) нинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

тузга сезгирликнинг генетик детерминантларини аниқлаш мақсадида АГли беморларда сув-туз алмашинувида иштирок этувчи генлар полиморфизми тақсимланиши хусусиятларини исботлаш;

тузга сезгир АГ га кўра антигипертензив препаратлар билан моно- ва комбинацияли терапиянинг клиник самарадорлигини такомиллаштириш;

АГли беморларда антигипертензив терапия самарасининг фармакогенетик хусусиятларини аниқлаш;

ўрганилган генлар полиморфизмини ва АГ тузга сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда АГ терапиясига дифференциал ёндошувни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўзбек миллатига мансуб, I-III даражали АГси бор (ESC/ESH, 2013) 225 нафар бемор асосий гуруҳга ва ўзбек миллатга мансуб 148 нафар соғлом шахс олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида анамнез, физикал маълумотлар, марказий гемодинамика, эндотелий функцияси, углеводлар ва липидлар алмашинуви кўрсаткичлари, беморлар ва соғлом шахсларнинг қон зардоби, пешоби олинган, шунингдек, ДНКси ажратилган.

Тадқиқотнинг услублари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик текширув услублари, туз синамалари ва статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда нишон аъзоларнинг ишончли ифодаланган шикастланиши, яққол чап қоринча гипертрофияси/дисфункцияси ва қон томир эндотелийси дисфункцияси ривожланиши ҳамда тонгги

систолик ва диастолик артериал босим кўтарилишини юқори тезлиги тузга сезувчанлик билан узвий боғлиқлиги асосланган;

туз ва сув алмашинувини экспрессияловчи генларнинг (ADD-1, CACNA1c, EDNRA, CYP3A5) генотип ва аллеларининг тақсимланиши АГли беморларда ҳам ва соғлом шахсларда ҳам фарқланмаганлиги аниқланган, ирсийланишнинг генетик моделлари асосида CYP3A5/G6986A гени полиморфизмининг G-аллели ўзбек миллатига мансуб шахсларда АГ га мойиллик омили эканлиги исботланган;

тузга сезгир АГли беморларда CYP11B2/C-344T генининг T-аллели ва CACNA1/52797G>A генининг A-аллелининг тузга сезгир гипертония билан шартланиши, тузга резистент АГда тузга сезгирликка нисбатан ADD-1/G460T генининг G-аллели ўзбек популяциясида ишончли равишда кўп учраши асосланган;

АГли беморларда индапамид ва зофеноприл билан монотерапияга, шунингдек, периндоприл/индапамид ва индапамид/лерканидипин билан комбинацияли терапияга ош тузига сезгирлик ва резистентликни ҳисобга олган ҳолда дифференциал ёндошув ишлаб чиқилган;

АГли беморларда ADD-1/G460T гени G-аллелини ва CYP11B2/C-344T гени T-аллелини индапамиднинг юқори антиремоделловчи афзалликлари асосланган ҳамда ACE/ID гени D-аллели ва CYP11B2/C-344T гени T-аллели АГли беморларда зофеноприлнинг антигипертензив ва антиремоделловчи самарадорлигини чегаралаши билан шартланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юрак-қон томир ремоделланиши ва метаболик бузилишлар ривожланишини профилактика қилиш учун тузга сезгир АГни аниқлаш мақсадида АГ ли беморларда ош тузига таъм сезгирлиги чегарасини аниқлашнинг R. Henkin услуги бўйича энг қулай, ноинвазив усулини ўтказиш мақсадга мувофиқлиги аниқланган;

тузга сезгир АГли беморлар учун терапиянинг афзал режими сифатида I даражали АГда индапамид бидан $2,5 \pm 0$ мг/сут дозада монотерапияни ва II-III даражали АГда тузга сезгир АГ билан патогенетик боғлиқ бўлган лерканидипин ва индапамиднинг $11,32 \pm 4,93/2,5 \pm 0$ мг/сут дозада комбинацияли терапиясини қўллаш тавсия этилган;

АГли беморларда ADD-1 генининг G-аллели ва CYP11B2 генининг T-аллели ташилиши аниқланганда фармакогенетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда индапамид тайинланиши таклиф этилган;

АГли беморларда зофеноприлнинг антигипертензив ва антиремоделловчи самарадорлигини чекловчи ACE гени D-аллели ва CYP11B2 гени T-аллели ташилишида ушбу препаратни тайинлаш мақсадга мувофиқ эмаслиги аниқланган. ACE, CYP11B2, ADD-1 генлари генетик полиморфизмини аниқлаш индапамид ва зофеноприл билан самарали монотерапия режаси танловини такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги беморлар сонининг етарлигига, тадқиқот ўтказилишига тўғри услубий ёндошувга, шунингдек, клиник-биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик тадқиқотлар сонли

натижаларининг замонавий статистик услубларни қўллаган ҳолда ишловига асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, ош тузига таъм сезгирлигини аниқлаш билан бирга комплекс текширувини ўтказиш ЧҚ ва қон оқими ремоделланиши ривожланиши билан бирга АГ тараққий этишини прогноз қилишга имкон беради. Кўрсатилган жараёнлар ривожланиши ифодаланганлигини прогноз қилиш мақсадида ош тузига таъм сезгирлигини баҳолаш учун синама ўтказиш, шунингдек, СҮР11В2, ADD-1, СҮР3А5 ва САСNA1с генлари нохуш генотиплари ва аллелларининг ташилишига генотиплаш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, сув-туз алмаши-нувида иштирок этувчи генлар полиморфизмини аниқлаш индивидуал дифференциал антигипертензив терапия ўтказишга ёрдам беради. Ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда тузга таъм сезгирлигини ва генетик полиморфизмларни ҳисобга олган ҳолда моно- ва комбинацияли терапияни оптималлаштириш алгоритми ишлаб чиқилди. Тузга сезгир АГли беморларда индапамид билан монотерапия ва индапамид ҳамда лерканидипин билан комбинацияли терапия юқори антигипертензив самарадорлиги ва нишон аъзоларни ҳимоя қилиши туфайли асоратлар ривожланишининг пасайишига ёрдам беради. Олинган хулосалар ва тақдим этилган таклифлар тузга сезгир АГнинг молекуляр-генетик маркерларини ва антигипертензив препаратларнинг фармакогенетик хусусиятларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга олиб келади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. АГнинг клиник-гемодинамик жиҳатларини тадқиқ қилиш ва фармакотерапиянинг оптимал режаларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тузга сезгир артериал гипертензияли беморларда антигипертензив терапия тайинлашга дифференциал ёндошув» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 12 февралдаги 8н-р/27-сон маълумотномаси). Таклиф этилган услубий тавсияноманинг жорий этилиши тузга сезгир АГни гипертониклар орасида ташхислаш усулини татбиқ қилиш, даволашда индапамид қўлланилишининг ижобий самарасини кўрсатди, бу эса АГли беморларда ош тузини истеъмол қилишни чеклаш бўйича превентив тадбирларни ўтказиш имконини берган;

тузга сезгир АГнинг клиник-гемодинамик детерминантларини, эрта диагностика ва фармакотерапияни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар амалий тиббиётга, жумладан Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази, Тошкент вилоят кардиологик диспансери, Сирдарё вилоят кардиологик диспансери амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 мартдаги 8н-д/53-сон маълумотномаси). Жорий этилган натижалар тузга сезгир АГни эрта диагностика қилишга, касалликнинг клиник кечишини ва асоратлар ривожланиши хавфини ўз вақтида баҳолашга, даволаш ва касаллик профилактикасига самарали ёндошишга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга методик асос ҳисобланади;

ош тузига таъм сезгирлик бўсағасини аниқлаш асосида тузга сезгир ва резистент АГни индивидуаллаштирилган дифференциал даволаш амалиётга, жумладан Сирдарё ва Тошкент вилоятлари кардиологик диспансерлари, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази консултатив поликлиникасига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 12 февралдаги 8н-р/27-сон маълумотномаси). Бунда индапамид монотерапияси тузга сезгир АГли беморларда, зофеноприлнинг монотерапияси тузга резистент АГли беморларда қўлланилиши мақсадли артериал босимга эрта эришиш ва даволашга кетган маблағларни 20%га камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 26 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуи бўйича 105 та илмий иш нашр қилинган бўлиб, жумладан, 22 та журнал мақоласи, улардан 15 таси республика журналларида ва 7 таси чет эл журналларида (жумладан, 2 та инглиз тилида) чоп этилган, мақолалар Ўзбекистон Республикаси Олий аттестацион комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини нашр қилиш учун тавсия қилинган журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш қисмидан, 4 та бобдан, хулосадан, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация иши ҳажми 231 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, республикада фан ва технологияларнинг устивор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва олинган натижаларнинг амалий аҳамияти, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилмаси бўйича маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг «**Тузга сезгир артериал гипертония этиопатогенези, эпидемиологияси, генетик детерминацияланганлиги, фармакотерапияси ва фармакогенетикаси жиҳатлари**» биринчи бобида олти кичик боблардан иборат адабиётлар мунозараси тақдим қилинган бўлиб, уларда тузга сезгирлик юрак-қон томир асоратларининг мустақил омили тўғрисида; тузга сезгир АГ шаклланиши механизмлари тўғрисида; тузга сезгир АГ фармакотерапияси ва фармакогенетикаси ҳақидаги замонавий тасаввурлар тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Клиник материалнинг умумий тавсифномаси ва тадқиқот услублари**» иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифномаси маълумотлари, тадқиқотнинг клиник-гемодинамик, лаборатор, функционал ва молекуляр-генетик услублари келтирилган. Тадқиқот баённомасига мувофиқ 2012 йилдан то 2016 йилгача бўлган давр ичида

АГли 225 та беморда комплекс текширув ўтказилган. Илмий тадқиқот Республика ихтисослаштирилган кардиология имлий-амалий тиббиёт маркази базасида бажарилган. Беморлар диагнози ESC/ESH (2013) тасниф-номасига мувофиқ верификацияланган.

Тадқиқотга ўзбек миллатига мансуб АГ ли 225 та бемор киритилган. Беморларнинг ўртача ёши $49,68 \pm 10,9$ ни, АГнинг ўртача давомийлиги $6,5 \pm 5,3$ йилни ташкил қилди. Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари бўлиб қуйидагилар ҳисобланди: симптоматик артериал гипертензия; III-IV ФС зўриқиш стенокардияси, II-III босқичдаги сурункали юрак етишмовчилиги; юрак ритми бузилишлари бор беморлар; ностабил стенокардиянинг барча шакллари; анамнезида мия қон айланишининг ўткир бузилишлари ва охириги бир йил ичида инфарктдан кейинги кардиосклероз бўлган беморлар, қандли диабет, моддалар алмашинувининг оғир бузилишлари, буйрак ва жигар етишмовчилиги оғир ёндош касалликлар мавжудлиги, оғиз бўшлиғи касалликлари.

Барча беморларда клиник текширув, АБни суткалик мониторинг, ўз ичига қондаги липид спектрини, глюкозани, креатининни, сийдик кислотасини, пешобда микроальбумин (МАУ) ни аниқлаш киритилган биокимёвий текширув, электрокардиография, эхокардиография, реактив гиперемияли синама, интима-медиа комплекси (ИМК) қалинлигини аниқлаш, шунингдек, ош тузига таъм сезгирлигини баҳолаш синамаси ва перорал тузли зўриқма синамаси каби текширувлар ўтказилди.

Молекуляр-генетик таҳлил ўзбек миллатига мансуб 189 та АГли беморларда ва ўзбек миллатли, жинси ва ёши бўйича беморлар билан таққослама бўлган ҳамда АГ га ирсий мойиллиги бўлмаган 148 та деярли соғлом шахсларда ўтказилди. ПЦР услуги ёрдамида ADD-1, CYP11B2, CACNA1c, EDNRA, CYP3A5, ACE генлари полиморфизмларига генотиплаш ўтказилди, зарурат туғилганда кейинги рестрикция бажарилди.

169 та АГли беморлар моно- ва комбинацияли терапия гуруҳларига киритилди. Биринчи гуруҳ беморларида индапамид билан монотерапия ($n=56$), иккинчи гуруҳда зофеноприл билан монотерапия ($n=52$), учинчи гуруҳда периндоприлнинг индапамид билан комбинацияли терапияси ($n=23$) ва тўртинчи гуруҳда лерканидипиннинг индапамид билан комбинацияли терапияси ўтказилди ($n=38$). Терапия давомийлиги 12 ҳафтани ташкил қилди.

Олинган натижаларнинг статистик ишлови «Statistica 6.0» дастурлар пакети ёрдамида ўтказилди. Натижалар ўртача (M) ва стандарт чекланиш (SD) кўринишида тақдим этилди. Корреляцион таҳлил Пирсоннинг корреляция мезонини қўллаган ҳолда параметрик услуб билан амалга оширилди. Нормал тақсимланишда таққосланаётган мустақил ўзгарувчиларнинг ўртача қийматлари ўртасидаги фарқларни баҳолаш учун Стъюдентнинг t -мезони (2 та гуруҳ) ёки F мезонини ҳисоблаб чиққан ҳолда бир омилли дисперсион таҳлил (ANOVA) (2 та гуруҳдан ортиқ) қўлланилди. Танловнинг кичик ҳажмларида ва рақамли натижаларнинг тақсимланиш қонунига мувофиқ келмаганида Манн-Уитни ва Уилкоксон мезонлари қўлланилган. Ўргани-

лаётган гуруҳда белгилар учраши тезланишини баҳолашда Пирсоннинг χ^2 услубидан фойдаланилди. Статистик аҳамият $p < 0,05$ қийматида берилди.

Нисбий хавфни (OR) баҳолаш мақсадида http://gen-expert.ru/calculator_or.php сайтида Россия Федерацияси «Генетика Давлат ИТИ» давлат илмий маркази томонидан барпо этилган ««Ҳолат-назорат» тадқиқотларида статистиканинг ишлови учун калькулятор» онлайн – дастури қўлланилди.

Диссертациянинг «**Тузга сезгир артериал гипертониянинг клиник-генетик хусусиятлари**» учинчи бобида тузга сезгир ва тузга резистент АГ тузилмасининг ўзига хос хусусиятлари 189 та АГли беморда, ош тузига таъм сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда ва перорал тузли зўриқма натижаларини ҳисобга олган ҳолда 108 та АГли беморда ва аъзолар шикастланиши ва метаболик бузилишлар профили ёритилган. Ош тузига таъм сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда беморлар 3 та гуруҳга тақсимланди: ош тузига таъм сезгирлиги чегараси (ОТТСЧ) паст ($n=32$), ОТТСЧ ўртача ($n=40$) ва ОТТСЧ юқори ($n=117$) беморлар.

ОТТСЧ юқори бўлган беморлар ОТТСЧ ўртача ва паст бўлганларга нисбатан кўпроқ учраши аниқланди: мувофиқ равишда 61,9% 21,2% ва 16,9% га қарши ($\chi^2=104,905$, $df=2$, $p < 0,0001$). 148 та соғлом индивидлар таҳлили, аксинча, ОТТСЧ паст шахсларнинг ОТТСЧ ўртача ва юқори қийматларига нисбатан кўпроқ учрашини кўрсатди: мувофиқ равишда 40,6% 35,1% ва 24,3% га қарши ($\chi^2=17,065$, $df=2$, $p=0,000$).

ОТТСЧ ни баҳолаш бўйича NaCl концентрацияси билан перорал тузли зўриқма ўтказишда (Харченко синамаси) АБўрт ортишининг юқори ижобий корелляцияси ($r=0,309$, $p=0,001$) қайд этилди, бу эса ОТТСЧ юқори беморларни тузга сезгир АГли беморлар сифатида баҳолашга имкон беради.

Қон томир ремоделланишининг ИМК қалинлиги, МАУ каби омиллари ОТТСЧ юқори бўлган беморларда ОТТСЧ ўртача ва паст бўлганларга нисбатан кўпроқ даражада ўзгарган бўлиб, ИМК қалинлиги ишончли равишда ортганлиги ва МАУ даражасининг ортишга тенденцияси билан фарқланди. ОТТСЧ юқори бўлган беморларда метаболик ўзгаришлар яққолроқ ифодаланганлиги қайд этилди, бу қондаги қанд миқдорининг юқорилиги ва триглицеридемия билан бирга кузатилди.

Перорал тузли зўриқтиришни ҳисобга олган ҳолда 108 та бемор 2 та гуруҳга тақсимланди: тузга сезгир АГ ($n=69$) ва тузга резистент АГ беморлар ($n=39$). ЧҚГ ни акс эттирувчи кўрсаткичлар, хусусан, чап қоринча миокард массаси (ЧҚММ) ва чап қоринча миокард массаси индекси (ЧҚММИ) тузга сезгир АГли беморларда яққол ифодаланган ўзгаришлар билан тавсифланди ва тузга резистент АГли беморларнинг ушбу кўрсаткичларидан ишончли равишда фарқланди. Қон томир ремоделланиши маркерлари: ИМК қалинлиги, МАУ ва реактив гиперемия синамаси билан бирга елка артерияси (ЕА) диаметрининг ортиши тузга сезгир АГли беморларда тузга резистент АГли беморларга нисбатан кўпроқ ўзгарган бўлиб, МАУ даражаси ишончли даражада ортди. ЕА диаметрининг ортиши ($\Delta D\%$) тузга сезгир АГли беморларда анча камайди ва тузга резистент АГли беморлардан ишончли фарқларга эга бўлди.

АГли беморларда нишон аъзоларнинг субклиник шикастланиши кўрсаткичларини ўрганиш кўрсатдики, аёлларда ва эркакларда меёрий фарқларга қарамай, ОТТСЧ юқори бўлган аёлларда ЧҚГ нинг яққол ифодаланганлиги, ЭД қайд этилди. Аёллар юқори тана вазни индекси (ТВИ) билан тавсифланди, 64,8% ҳолларда эса семизлик аниқланди. Бундан ташқари, ОТТСЧ юқори бўлган аёлларда гликемия даражаси ОТТСЧ ўртача ва паст бўлган аёлларга нисбатан ишончли равишда юқори эканлиги кузатилди. Липидлар алмашинуви кўрсаткичлари аёлларда тузга таъм сезгирлигига боғлиқ эмаслиги, ОТТСЧ юқори бўлган эркакларда эса ОТТСЧ ўртача ва паст бўлганларга нисбатан юқори зичликдаги липопротеинлар холестерини (ЮЗЛП ХС) нинг ишончли паст даражаси ва юқорироқ атерогенлик индекси қайд этилди.

ОТТСЧ ни ҳисобга олган ҳолда АБСП кўрсаткичларини ўрганиш кўрсатдики, ОТТСЧ юқори АГли беморларда САБ ва ДАБ нинг эрталабки кўтарилиши тезлиги (ЭКТ) ОТТСЧ паст бўлганларга нисбатан анча юқорироқ бўлган (САБ ЭКТ): мувофиқ равишда $25,2 \pm 17,5$ мм сим.уст./соат $16,9 \pm 8,5$ мм сим.уст./соат га қарши, бунда $p=0,028$; ДАБ ЭКТ: мувофиқ равишда $21,7 \pm 17,0$ мм сим.уст./соат $14,8 \pm 8,6$ мм сим.уст./соат га қарши, бунда $p=0,0842$), бу эса юрак-қон томир асоратлари ривожланишининг юқори хавфи билан шартланади. ОТТСЧ ни ҳисобга олган ҳолда АГ ли беморлар суткалик индексининг таҳлили тузга таъм сезгирлигидан қатъий назар тунги вақтда САБ ва АБўрт пасайиши етарли даражада эмаслигининг устунроқлигини кўрсатди. Бироқ, ДАБ нинг тунги пасайиши даражаси бўйича ОТТСЧ паст беморлар кичик гуруҳида ушбу кўрсаткич етарли даражада пасайган беморлар, яъни дипперлар сони устунлиги аниқланди.

Худди шу бобда ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда сув-туз алмашинувини бошқарувчи полиморф маркер генларнинг (ADD-1, CYP11B2, CACNA1c, ENDR, CYP3A5) тақсимланишини ўрганиш натижалари ва тузга сезгир АГ ривожланиши хавфини генетик ҳисоблаб чиқариш усули келтирилган.

ADD1 гени G460T полиморф маркерининг тузга сезгирлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида АГли 174 та бемора генотипланди, улардан 105 таси тузга сезгир АГли ва 69 таси тузга резистент АГли беморлар. Тузга сезгир АГли беморлар орасида ADD1 гени G460T полиморф маркери генотиплари ва алелларининг қуйидагича тақсимланиши аниқланди: TT генотип 14,3% беморда, GT генотип –61,9% беморда, GG генотип – 23,8% беморда аниқланди, $\chi^2=60,000$, $p=0,000$. Аллелли тақсимланиш бирорта аллель ташилишининг устунлигини кўрсатмади: G аллель – 54,8%, T аллель – 45,2%, $\chi^2=3,438$, $p=0,064$. Аксинча, тузга резистент АГли беморлар орасида аллелли тақсимланиш G-аллелнинг T-аллелга нисбатан ишончли равишда устунлигини кўрсатди: мувофиқ равишда 56,5% ва 43,5%, $\chi^2=4,188$, $p=0,041$. Бунда TT:GT:GG – генотиплар нисбати қуйидагича бўлди: 15,94% : 55,07% : 28,99%, $\chi^2=23,862$, $p=0,000$. Олинган натижалар тузга резистент АГли беморлар орасида ADD1 гени G460T полиморф маркери G-аллелининг ишончли даражада кўп тўпланишини кўрсатди.

СҮР11В2 гени С-344Т полиморф маркерининг тузга сезгирлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 169 та АГли бемор генотипланди, улардан 102 таси тузга сезгир АГли ва 67 таси тузга резистент АГ ли беморлар. Тузга сезгир АГли беморлар орасида СҮР11В2 гени С-344Т полиморф маркери генотиплари ва аллелларининг куйидагича тақсимланиши аниқланди: СС генотип –12,7%, СТ генотип – 54,9%, ТТ генотип – 32,4% ҳолларда аниқланди, $\chi^2=40,853$, $p=0.000$. Аллелли тақсимланиш тузга сезгир АГли беморларда Т-аллел ташилишининг С-аллелга нисбатан устунлигини кўрсатди: Т аллель – 59,8%, С аллель – 40,2%, $\chi^2=14,912$, $p=0,000$. Тузга резистент АГли беморларда СС:СТ:ТТ генотиплари нисбати куйидагича бўлди: 13,4% : 67,2% : 19,4%, $\chi^2=52,299$, $p=0,000$, Т ва С-аллелларининг тезланиши эса мувофиқ равишда 53% ва 47% эканлиги кузатилди, $\chi^2=0,731$, $p=0,392$. Олинган натижалар тузга сезгир АГ ли беморларда тузга резистент АГли беморларга нисбатан альдостерон-синтаза гени С-344Т полиморф маркери Т-аллелининг ишончли равишда кўпроқ тўпланишини кўрсатди.

Генотиплаш натижасида СҮР3А5 гени G6986А полиморф маркерининг генотиплари ва аллелларини генотиплашда куйидагича тақсимланиш аниқланди: АА генотип –3 та (3,45%), АG генотип –27 та (31,03%), GG генотип – 57 та (65,52%) беморда аниқланди, $\chi^2=75,724$, $df=2$, $p=0.000$. Аллелли тақсимланиш ўзбек миллатига мансуб АГ беморларда G-аллель ташилишининг А-аллелга нисбатан устунлигини кўрсатди: А аллель - 19%, G аллель - 81%, $\chi^2=131,598$, $df=1$, $p=0.000$. Соғлом шахсларда ($n=41$) бошқача натижалар олинди, хусусан АА:АG:GG - генотиплар нисбати 26,8%:41,5%: 31,7% эканлиги қайд этилди, бунда $\chi^2=2$, $df=2$, $p=0,359$, А ва G-аллеллар тезланиши мувофиқ равишда 47,6% ва 52,4%, $\chi^2=0,220$, $df=1$, $p=0,639$. Бунда аллеллар тезланиши деярли бир-бирига тенг бўлди. Юқорида баён қилинган маълумотлар Харди-Вайнберг бўйича генотиплар ва аллеллар тезланишининг назарий ҳисоб-китобига мувофиқ келди. Шундай қилиб, ўзбек миллатига мансуб АГли беморлар орасида СҮР3А5 гени G6986А полиморф маркери G аллелининг ишончли даражада кўп тўпланиши аниқланди. Соғлом шахслар орасида бирорта ҳам аллелнинг устунлиги аниқланмади.

СҮР3А5 гени G698А полиморф маркерининг тузга сезгирлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 87 та АГли бемор генотипланди, улардан 55 таси тузга сезгир АГли ва 32 таси тузга резистент беморлар. Тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда СҮР3А5 гени генотиплари ва аллеллари тезланишининг таҳлили ўрганилаётган беморлар гуруҳларида ахамиятга эга фарқларни кўрсатмади.

Ўзбек миллатига мансуб АГли 172 та беморни генотиплаш асосида EТ_A рецепторлар (EDNRA) гени T323C полиморф маркери генотипларининг куйидагича тақсимланиши кузатилди: ТТ-генотип 122 та (70,9%), ТC-генотип 43 та (25%), СС-генотип 7 та (4,1%) беморда аниқланди, $\chi^2=181,064$, $df=2$, $p=0,000$. Бунда Т-аллель 287 (83,4%), С-аллель в 57 (16,6%) ҳолларда қайд қилинди ($\chi^2=304,890$, $df=1$, $p=0,000$). Соғлом шахсларда ($n=42$) ТТ:ТC:СС генотиплар нисбати 62%:31%:7%, $\chi^2=28,500$, $df=2$, $p=0,000$, Т ва С-аллеллар тезланиши мувофиқ равишда 77,4% ва 22,6% бўлди, $\chi^2=48,214$, $df=1$, $p=0,000$.

Юқорида баён қилинган маълумотлар Харди-Вайнберг бўйича генотиплар ва аллеллар тезланишининг назарий ҳисоб-китобига мувофиқ келди. Шундай қилиб, ҳам АГли беморлар орасида, ҳам ўзбек миллатига соғлом шахслар орасида EDNRA гени T323C полиморф маркери T аллелининг ишончли даражада кўп тўпланиши аниқланди.

EDNRA гени T323C полиморф маркерининг тузга сезгирлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 172 та АГли бемор генотипланди, улардан 103 таси тузга сезгир АГ ли ва 69 таси тузга резистент беморлар. Тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда EDNRA гени генотиплари ва аллеллари тезланиши қийматларининг таҳлили ўрганилаётган беморлар гуруҳлари орасида аҳамиятга эга фарқларни кўрсатмади.

Ўзбек миллатига мансуб АГ билан хасталанган 100 та беморни генотиплаш натижалари бўйича L-типидаги Ca-каналнинг (CACNA1c) 527974G>A гени полиморфизми бўйича генотипларга тақсимланиши қуйидагича бўлди: гетерозигота A/G ҳолатлар тезланиши 32 (32%), гомозигота A/A ҳолатлар 51 (51%), гомозигота G/G 17 (17%) ҳолларни ташкил қилди ($\chi^2=26,130$; $df=2$; $p=0,000$). Аллеллар тақсимланиши бир текисда эмаслиги қайд қилинди: текширилган беморлар орасида A-аллелларнинг ташилиши 67% ҳолларда, G-аллелнинг ташилиши 33% ҳолда кузатилди ($\chi^2=44,890$; $df=1$; $p=0,000$). Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахсларни генотиплаш натижалари бўйича CACNA1c гени 527974G>A полиморфизми бўйича генотиплар тақсимланиши қуйидагича бўлди: гетерозигота A/G ҳолатлар тезланиши 21 (42%), гомозигота A/A ҳолатлар 21 (42%), гомозигота G/G 8 (16%) ҳолларни ташкил қилди ($\chi^2=10,140$; $df=2$; $p=0,006$). Аллеллар тақсимланиши бир текисда эмаслиги қайд қилинди: A-аллелларнинг ташилиши 63% ҳолларда, G-аллелнинг ташилиши 37% ҳолда кузатилди ($\chi^2=12,500$; $df=1$; $p=0,000$). Юқорида баён қилинган бўйича назорат гуруҳи маълумотлари Харди-Вайнберг бўйича генотиплар ва аллеллар тезланишининг назарий ҳисоб-китобига мувофиқ келди, АГли беморларда эса генотипларнинг кутилаётган тезланишлардан чекланиши аниқланди. Шундай қилиб, ўзбек миллатига мансуб АГ билан хасталанган ва соғлом шахсларда CACNA1c гени 527974G>A полиморф маркери тарқалганлигини ўрганиш соғлом шахслар орасида ва АГли беморларда AA генотиби ва A-аллелининг устунлигини кўрсатди. Бунда ўрганилган генотипнинг АГ билан шартланганлиги аниқланмади.

CACNA1c гени 527974G>A полиморф маркерининг тузга сезгирлик билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 80 та АГли бемор генотипланди, улардан 49 таси тузга сезгир АГли ва 31 таси тузга резистент беморлар. Тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда CACNA1c гени генотиплари ва аллеллари тезланиши қийматларининг таҳлили ўрганилаётган беморлар гуруҳлари орасида аҳамиятга эга фарқларни кўрсатмади. Бироқ, тузга таъм сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда учта кичик гуруҳ (ОТТСЧ паст, $n=18$; ОТТСЧ ўртача, $n=13$; ОТТСЧ юқори бўлган, $n=49$ кичик гуруҳлар) бўйича таҳлил ўртача ва юқори чегарали беморларда A аллелнинг устунлигини аниқлади. ОТТСЧ паст беморлар орасида A ва G-аллеллар тезланиши

мувофиқ равишда 58,3% ва 41,7% ни ташкил қилди, $\chi^2=2$, $p=0,157$, бунда бирорта аллель устун бўлгани йўқ. Аксинча ОТТСЧ ўртача беморларда А аллель тезланиши G аллель тезланишига нисбатан кўп бўлган ва мувофиқ равишда 76,9% ва 23,1% ни ташкил қилган, $\chi^2=15,077$, $p=0,000$. Аналогик вазият ОТТСЧ юқори беморларда ҳам кузатилди, бунда А аллель тезланиши G аллель тезланишига нисбатан кўп бўлган ва мувофиқ равишда 64,3% ва 35,7% ни ташкил қилган, $\chi^2=16$, $p=0,000$. Бироқ, гуруҳлараро таҳлил ишончли тавсифга эга бўлмади: генотиплар учун - $\chi^2=4,263$, $df=1$, $p=0,372$, аллеллар учун - $\chi^2=2,35$, $df=2$, $p=0,309$. Шунга қарамай, CACNA1c гени 527974G>A полиморф маркерининг тузга сезгир АГ билан ўзаро боғлиқлиги бор деб эҳтимол қилиш мумкин.

Диссертациянинг «Тузга сезгирликни ва натрий ҳамда туз ретенциясини бошқарувчи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда антигипертензив терапияни клиник ва фармакогенетик асослаш» тўртинчи бобида АГли беморларда тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда моно- ва комбинацияли терапиянинг турли схемалари самарадорлигини баҳолашга бағишланган натижалар, шунингдек, ўрганилган ADD1, CYP11B2, ACE генлари полиморфизимини ҳисобга олган ҳолда антигипертензив терапия (АГТ) нинг фармакогенетик жиҳатлари ёритилган.

Терапевтик ёндошувларни ҳисобга олган ҳолда 4 та гуруҳ шакллантирилди: 1-гуруҳ ($n=56$): индапамид; 2-гуруҳ ($n=52$): зофеноприл; 3-гуруҳ ($n=23$): периндоприл ва индапамид; 4-гуруҳ ($n=38$): лерканидипин ва индапамид. Тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда самарадорликни ўрганиш мақсадида ҳар бир гуруҳ иккита кичик гуруҳга бўлинди: 1-кичик гуруҳ ОТТСЧ юқори бўлган (3 ОТТСЧ ёки тузга сезгир АГ) ва 2-кичик гуруҳ ОТТСЧ ўртача ҳамда паст бўлган (1+2 ОТТСЧ ёки тузга резистент АГ).

Даволаш жараёнида индапамиднинг умуман гуруҳ бўйича, тузга таъм сезгирлигига қарамай, юқори гипотензив самарадорлиги кўрсатилди. Қайд қилиш лозимки, ОТТСЧ юқори беморлар гуруҳида ОТТСЧ паст ва ўртача беморлар гуруҳига нисбатан ДАБ нинг мақсад қилинган даражасига эришган беморлар сони 15,2% га ҳамда САБ ва ДАБ нинг мақсад қилинган даражасига бир вақтнинг ўзида эришганлар сони 12,4% га кўп бўлди.

Турли ОТТСЧ турли бўлган кичик гуруҳлардаги таҳлил индапамиднинг ОТТСЧ юқори беморларда антиремоделловчи самарадорлиги афзалликларини аниқлади. Иккала кичик гуруҳда ҳам ЧҚММИ кўрсаткичининг ишончли даражада пасайиши қайд қилинди: ОТТСЧ юқори кичик гуруҳида даволашгача – $124,5 \pm 19,9$ г/м², даволашдан кейин – $111,3 \pm 17,1$ г/м² ($p < 0,05$); ОТТСЧ ўртача ва паст кичик гуруҳида мувофиқ равишда $121,9 \pm 23,8$ г/м² ва $109,7 \pm 26,8$ г/м² ($p < 0,05$). Бироқ, фақат ОТТСЧ юқори беморларда қоринчалараро тўсиқ қалинлиги (ҚТҚ) нинг ишончли равишда камайиши қайд қилинди: даволашгача - $1,04 \pm 0,15$ см, даволашдан кейин – $0,97 \pm 0,13$ г/м² ($p < 0,05$). Индапамид билан ўтказилаётган терапия жараёнида ОТТСЧ юқори беморларда ЧҚММ нинг анча пасайиши ЧҚГ концентрик тавсифи даражасининг камайиши билан шартланди. Қайд этиш керакки, фақат ОТТСЧ

юқори беморларда охириги диастолик ҳажм (ОДХ)/ЧҚММ индексининг ишончли ортиши кузатилди: даволашдан олдин - $0,63 \pm 0,10$ мл/г, даволашдан кейин - $0,68 \pm 0,10$ мл/г ($p < 0,05$). Ўтказилган терапия жараёнида ОТТСЧ юқори беморларда ЧҚММ нинг бундай ижобий динамикаси юрак диастолик функциясининг яхшиланиши билан бирга кузатилди, буни изоволюминацион релаксация фазаси (ИФР) нинг ижобий ўзгариши: даволашдан олдин - $0,115 \pm 0,02$ сек, даволашдан кейин - $0,102 \pm 0,02$ сек ($p < 0,02$), шунингдек, изометрик тўлиш фазаси (ИФР) ижобий ўзгариши кўрсатди: даволашдан олдин - $0,099 \pm 0,02$ сек, даволашдан кейин - $0,091 \pm 0,02$ сек ($p < 0,05$).

Индапамиднинг вазопротектив фаоллигини таҳлил қилиш тузга таъм сезгирлигини ҳисобга олган ҳолда ИМК динамикаси бўйича фарқларни аниқламади. Бироқ, фақат ОТТСЧ юқори беморлар кичик гуруҳида МАУ даражасининг ишончли пасайиши қайд этилди: даволашдан олдин - $13,9 \pm 10,5$ мг/24 соат, даволашдан кейин - $9,5 \pm 6,3$ мг/24 соат ($p < 0,05$).

Зофеноприл билан монотерапия юқори антигипертензив самарадорлик билан тавсифланди, бунда самара тузга резистент АГли беморлар гуруҳида тузга сезгир АГли беморларга нисбатан САБ даражасининг пасайишида яққолроқ ифодаланди: мувофиқ равишда $20,99 \pm 5,9\%$ $17,17 \pm 5,65\%$ га қарши ($p < 0,05$). Қайд қилиш лозимки, тузга резистент АГ ли беморлар кичик гуруҳида САБ нинг мақсад қилинган даражасига эришиш фоизи $4,85\%$ га, мақсад қилинган ДАБ га эришиш - $10,45\%$ га, бир вақтнинг ўзида мақсад қилинган САБ ва ДАБ га эришиш - $13,15\%$ га юқори бўлди.

Умуман гуруҳ бўйича АБСП кўрсаткичларининг ижобий динамикаси кузатилди. Қайд қилиш лозимки, фақат тузга резистент АГли кичик гуруҳда зофеноприл билан уч ойлик терапия фониди АБўрт нинг тунги пасайиши даражаси меёрий қийматларга етди: даволашдан олдин - $7,58 \pm 6,7\%$ ва даволашдан кейин - $10,1 \pm 6,9\%$. Зофеноприлнинг тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда кардио- ва вазопротектив фаоллиги таҳлили кичик гуруҳлар бўйича фарқларни аниқламади.

Периндоприл/индапамид билан даволаш фониди 12 хафталик терапия охирида Δ САБ $-20,1 \pm 5,1\%$ ни, Δ ДАБ эса $-16,3 \pm 8,2\%$ ни ташкил қилди. САБ нинг мақсади қилинган қийматлари 23 та (100%), ДАБ - 23 та (100%), бир вақтнинг ўзида САБ ва ДАБ - 23 та (100%) беморда эришилди. Тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда АБ нинг офис кўрсаткичлари динамикасида ўзига хос хусусиятлар аниқланмади.

Динамикадаги АБСП таҳлили кўрсатдики, фақат тузга резистент АГли беморлар кичик гуруҳида тузга сезгир АГга нисбатан куйидаги кўрсаткичлар ишончли пасайган: ўртача суткалик ДАБ даволашдан олдин $84,1 \pm 7,06$ мм сим.уст ва даволашдан кейин $76,8 \pm 5,8$ мм сим.уст. ($p = 0,040$), ўртача суткалик АБўрт даволашдан олдин $109 \pm 7,6$ мм сим.уст. ва даволашдан кейин $97,2 \pm 6,7$ мм сим.уст. ($p = 0,005$), шунингдек, ўртача кундузги ДАБ даволашдан олдин $85 \pm 8,1$ мм сим.уст. ва даволашдан кейин $77,2 \pm 6,0$ мм сим.уст. ($p = 0,046$).

Периндоприл/индапамид билан комбинацияли терапиянинг органопро-тектив самарадорлиги бўйича тузга сезгир ва тузга резистент АГли беморлар орасида алоҳида фарқлар намоиш қилинмади. Фақат шуни қайд қилиш

лозимки, тузга резистент АГли беморларда тузга сезгир беморларга нисбатан ИМК қалинлигининг ифодаланган тенденцияси кузатилди: даволашдан олдин $1,08 \pm 0,3$ мм ва даволашдан кейин $0,86 \pm 0,18$ мм ($p=0,097$).

Даволаш жараёнида тузга сезгирликдан қатъий назар, индапамид ва лерканидипиннинг умуман гуруҳ бўйича юқори гипотензив самарадорлиги кўрсатилди.

Юрак-қон томир ремоделланиши маркерлари таҳлилида тузга сезгир АГли гуруҳда ЧҚ миокардининг яққолроқ ифодаланган гипертрофияси аниқланди, бунда тузга резистент АГ гуруҳига нисбатан ЧҚММ, ЧҚММИ нинг ишончли юқори даражаси қайд қилинди: ЧҚММ мувофиқ равишда $270,44 \pm 88,56$ г $229,68 \pm 32,93$ г га қарши ($p=0,040$), ЧҚММИ мувофиқ равишда $133,43 \pm 38,24$ г/м² $115,44 \pm 16,41$ г/м² га қарши ($p=0,008$). Тузга сезгир АГ гуруҳида диастолик функция бузилган бўлиб (эрта тўлиш максимал тезлигининг бўлмачалар тўлиши максимал тезлиги нисбати (Е/А)) (бу кўрсаткич сақланган тузга резистент гуруҳга нисбатан) $0,92 \pm 0,23$ ни ташкил қилди ва даволаш фонидида бироз яхшиланди - $1,03 \pm 0,30$. Тузга сезгир АГ ли беморлар гуруҳида эндотелийга боғлиқ вазодилатация (ЭБВД) нинг чуқурроқ бузилишларига қарамай (тузга сезгир АГли беморларда тузга резистент беморларга нисбатан $\Delta D\%$ кўрсаткичининг анча пастлиги қайд қилинди: мувофиқ равишда $6,93 \pm 2,91\%$ $9,61 \pm 3,49\%$ га қарши, $p=0,023$), айнан комбинацияли терапия таъсири остида ушбу кўрсаткични нормаллаштиришга эришилди. Тузга сезгир гуруҳда МАУ даражаси дастлаб ортишга тенденцияга эга бўлди: $28,65 \pm 27,38$ мг/24соат тузга резистент беморлар гуруҳидаги $22,98 \pm 23,22$ мг/24соат га қарши, терапия фонидида бу кўрсаткичининг пасайиши кузатилди, бироқ бу пасайиш ишончли даражада бўлмади ($p>0,05$).

Индапамид ва лерканидипин комбинацияси муносабатида тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда антигипертензив ва органопротектор самарадорликда ишончли аҳамиятга эга афзалликлар биз томондан қайд этилмади. Тузга сезгир АГ беморларда яққол ифодаланган ЧҚГ, ЭД каби чуқурроқ аъзо шикастланишларига қарамай, тузга сезгир АГ билан патогенетик боғланган, айнан комбинацияли терапия таъсири остида ишончли аҳамиятга эга кардио- ва вазопротекцияга эришилди.

Ўрганилган терапия режимларининг тузга сезгирликни ҳисобга олган ҳолда метаболик профилга таъсири бўйича ишончли фарқлар аниқланмади.

Индапамид билан монотерапиянинг ADD1, CYP11B2 генлари полиморф маркерларини ҳисобга олган ҳолда ва зофеноприлнинг CYP11B2, ACE генлари полиморф маркерларини ҳисобга олган ҳолда самарадорлиги ўрганилди. Ўрганилган полиморф маркерлар тақсимланишини ҳисобга олган ҳолда тадқиқ этилаётган тизимли/марказий гемодинамика, ЭД ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари билан шартланган генотиплар ва аллеллар бўйича таҳлил ўтказилди. Индапамид билан терапия фонидида умуман гуруҳ бўйича ўрганилаётган полиморфизмдан қатъий назар юқори антигипертензив самарадорлик кўрсатилди. ADD1 гени турли G460T полиморфизми кичик гуруҳларидаги таҳлил ADD1 гени G-аллели ва GG-генотипини ташувчиларда

T-аллели ва GT+TT-генотипларини ташувчиларга нисбатан индапамиднинг антиремоделловчи терапияси афзалликларини аниқлади. Бунда ЧҚММИ нинг пасайиш даражаси ADD1 гени GG-генотиби бор беморлар кичик гуруҳида GT+TT-генотиплари бор кичик гуруҳларига нисбатан кўпроқ бўлди (мувофиқ ра-вишда $14,9\pm 9,88\%$ ва $9,08\pm 8,8\%$, $p=0,043$). Қайд этиш лозимки, фақат GG-генотипини ташувчиларда ЧҚММИ нинг ишончли пасайиши кузатилди: даволашдан олдин – $122,8\pm 28,1$ г/м², даволашдан кейин – $104,06\pm 22,5$ г/м² ($p<0,05$), бу ҳол кўпроқ ҚТҚ нинг терапия жараёнида ишончли камайиши ҳисобига рўй берди: даволашдан олдин – $1,05\pm 0,13$ см, даволашдан кейин – $0,95\pm 0,12$ см ($p<0,001$), GT+TT-генотипли беморларда эса бу кўрсаткич қуйидагидан иборат бўлди: мувофиқ равишда $1,04\pm 0,4$ см ва $0,99\pm 0,13$ см ($p>0,05$). Бундан ташқари фақат ADD1 гени GG-генотиби бўлган беморларда терапия фонида ИТФ камайиши ҳисобига чап қоринча диастолик функцияси (ЧҚДФ) нинг ишончли яхшиланиши қайд этилди: даволашдан олдин $0,096\pm 0,018$ сек ва даволашдан кейин $0,084\pm 0,015$ сек ($p<0,05$).

ADD1 гени G460T полиморф маркерининг турли аллель ташувчилиги бўлган кичик гуруҳлардаги бундай таҳлил G-аллель ташилишида T-аллель ташувчиларига нисбатан антиремоделловчи терапиянинг афзалликларни аниқлаб берди. Терапия жараёнида ADD1 гени G-аллелини ташувчи беморларда ЧҚ деворлари қалинлиги анча камайган бўлиб, эришилган абсолют қийматлар меёрий қийматларга яқинлашди, бу ҳол T-аллелини ташувчи беморларда кузатилмади. ЧҚ деворлари ўлчамларининг бундай ўзгариши ЧҚММ нинг аҳамиятли регрессияси билан бирга кузатилди, бунда T-аллелни ташувчиларга ($8,1\pm 9,0\%$) нисбатан ЧҚММИ $12,7\pm 9,2\%$ га пасайди, статистик аҳамиятга эга фарқ $p=0,021$ ни ташкил қилди. G –аллелни ташувчиларда индапамид билан ўтказилган терапия фонида ЧҚММ нинг анча пасайиши ЧҚГ концентрик тавсифи даражаси пасайиши билан шартланди. Қайд этиш керакки, фақат G-аллелни ташувчиларда ОДХ/ЧҚММ индексининг ишончли ортиши кузатилди: даволашдан олдин - $0,63\pm 0,09$ мл/г, даволашдан кейин – $0,68\pm 0,10$ мл/г ($p<0,02$).

Ўтказилган терапия жараёнида ЧҚММ нинг бундай ижобий динамикаси юрак диастолик функцияси яхшиланиши билан бирга кузатилди, буни ИРФ нинг ижобий ўзгариши: даволашдан олдин - $0,103\pm 0,02$ сек, даволашдан кейин – $0,094\pm 0,02$ сек ($p<0,02$), шунингдек, ИТФ нинг ижобий ўзгариши кўрсатди: даволашдан олдин – $0,119\pm 0,02$ сек, даволашдан кейин – $0,088\pm 0,02$ сек ($p<0,001$).

Индапамиднинг вазопротектив фаоллиги таҳлили ADD1 гени G460T полиморф маркери у ёки бу генотипларини ташилишини ҳисобга олган ҳолда беморлар кичик гуруҳлари бўйича фарқларни аниқламади. Бироқ, аллеллар таҳлили индапамиднинг G-аллель ташувчиларидаги вазопротекцияси афзалликларини кўрсатди. Хусусан, G-аллель ташувчиларида T-аллель ташувчиларига нисбатан ИМК қалинлигининг ишончли камайиши қайд қилинди: даволашдан олдин - $0,85\pm 0,15$ мм ва даволашдан кейин - $0,79\pm 0,15$ мм

($p < 0,05$). Ўтказилган терапия жараёнида фақат G-аллель ташувчиларида МАУ даражасининг анча пасайиши кузатилди: даволашдан олдин - $14,0 \pm 8,3$ мг/24 соат ва даволашдан кейин - $8,85 \pm 7,2$ мг/24 соат ($p < 0,001$).

Индапамид билан терапия фонида СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркерига боғлиқ бўлмаган ҳолда умуман гуруҳ бўйича юқори анти-гипертензив самарадорлик кўрсатилди. СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркерининг турли генотип ташилиши бўлган кичик гуруҳлардаги таҳлил индапамид билан терапия фонида ТС+СС – генотиплар ташувчиларида ТТ-генотиби ташувчиларига нисбатан кардиопротекция афзалликларини аниқлади. Қайд этиш лозимки, фақат ТС+СС – генотиплар ташувчиларида ЧҚММИ кўрсаткичининг ишончли пасайиши кузатилди: даволашдан олдин – $122,4 \pm 28,0$ г/м², даволашдан кейин – $110,0 \pm 24,9$ г/м² ($p < 0,05$). Даволаш жараёнида СҮР11В2 гени ТС+СС-генотипли беморларда ҚТҚ анча камайди: даволашдан олдин – $1,04 \pm 0,13$ см, даволашдан кейин – $0,97 \pm 0,12$ см ($p < 0,02$), ТТ-генотиби ташувчиларида эса ушбу кўрсаткич қуйидагича бўлди: мувофиқ равишда $1,08 \pm 0,17$ см ва $1,03 \pm 0,15$ см ($p > 0,05$).

СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркерининг турли аллель ташилиши бўлган кичик гуруҳлардаги аналогик таҳлил СҮР11В2 гени Т-аллель ташувчи беморларда С-аллель ташувчиларига нисбатан индапамиднинг антиремоделловчи терапияси афзалликларини аниқлади. Терапия жараёнида Т-аллель ташувчи беморларда ҚТҚ ҳам, чап қоринча орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ) ҳам ишончли камайди, С-аллель ташувчиларида эса фақат ҚТҚ нинг ишончли камайгани аниқланди. Т-аллель ташувчиларида ЧҚ деворлари ўлчамларининг ўзгариши динамикаси ЧҚММ нинг аҳамиятли регрессияси билан бирга кузатилди, С-аллель ташувчиларида эса ЧҚММ камайиши ишончли аҳамиятга эга бўлмади. Т-аллель ташувчиларида ЧҚММ даволашдан олдин $251,6 \pm 60,35$ г ни, даволашдан кейин - $223,3 \pm 55,43$ г ни ташкил қилди ($p < 0,02$). Қайд қилиш керакки, иккала гуруҳда ҳам ЧҚММИ нинг ишончли пасайиши кузатилган бўлсада (мувофиқ равишда $p < 0,02$ $p < 0,05$ га қарши), ЧҚММИ камайиши ишончлилик даражаси Т-аллелини ташувчиларда С-аллель ташувчиларига нисбатан юқорироқлиги аниқланди. Индапамид билан терапия жараёнида Т-аллель ташувчиларида ЧҚММ нинг анча пасайиши ЧҚГ концентрик тавсифи даражаси камайиши билан шартланди. Фақат Т-аллель ташувчиларида ОДХ/ЧҚММ индексининг ишончли ортиши қайд этилди: даволашдан олдин - $0,62 \pm 0,10$ мл/г, даволашдан кейин – $0,66 \pm 0,10$ мл/г ($p < 0,05$).

СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркерини ҳисобга олган ҳолда индапамиднинг ИМК қалинлиги ва МАУ даражаси динамикаси бўйича эндотелийпротектив фаоллигининг қиёсий таҳлили ҳам СҮР11В2 гени Т-аллелини ташувчиларда индапамид билан терапия фонида эндотелий-протекция афзалликлари тўғрисида далолат берди. Хусусан, қон томир тузилма ўзгаришларини акс эттирувчи ИМК кўрсаткичи СҮР11В2 гени Т-аллели ташилишида аҳамиятга эга афзалликларни аниқлади: даволашдан олдин - $0,85 \pm 0,16$ мм, даволашдан кейин – $0,79 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$). Ўтказилган

терапия жараёнида иккала гуруҳ беморларида МАУ даражасининг анча пасайиши кузатилди. Қайд этиш керакки, МАУ миқдорининг пасайиш даражаси ТТ-генотип ташувчиларида ТС+СС-генотиплар ташувчиларига нисбатан ишончли даражада юқори бўлган (мувофиқ равишда $48,3 \pm 40,6\%$ $15,4 \pm 53,1$ га қарши, $p=0,0425$).

Зофеноприл билан терапия фонида АСЕ гени I/D полиморфизмидан қатъий назар умуман гуруҳ бўйича зофеноприлнинг юқори антигипертензив самарадорлиги кўрсатилган. Умуман гуруҳ бўйича АБСП кўрсаткичларининг ижобий динамикаси кузатилди. Бироқ, АСЕ гени I/D полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда АБСП кўрсаткичлари динамикаси таҳлили I аллель ташувчиларида D аллель ташувчиларига нисбатан зофеноприлга гипотензив жавобнинг афзалликларини аниқлашга имкон берди. Хусусан, I аллель ташувчиларида D аллель ташувчиларига нисбатан ўртача суткалик САБ нинг ишончли пасайиши қайд этилди: АСЕ гени I-аллели ташувчиларида даволашдан олдин $132,5 \pm 11,3$ мм сим.уст. ва даволашдан кейин - $127,9 \pm 11,9$ мм сим.уст. ($p < 0,05$), АСЕ гени D-аллели ташувчиларида даволашдан олдин - $131,2 \pm 14,5$ мм сим.уст. ва даволашдан кейин - $125,9 \pm 12,8$ мм сим.уст. ($p > 0,05$). Қайд қилиш лозимки, кундузги САБ зўриқмаси индекси шунингдек I аллель ташувчиларида D аллель ташувчиларига нисбатан анча пасайди: I аллель ташувчиларида даволашдан олдин $34,1 \pm 24,6\%$ ва даволашдан кейин - $23,4 \pm 25,7\%$ ($p < 0,05$), D аллель ташувчиларига қарши даволашдан олдин - $31,7 \pm 29,0\%$ ва даволашдан кейин - $22,9 \pm 27,3\%$ ($p > 0,05$). Аналогик вазият тунги ДАБ зўриқмаси индекси муносабатида қайд этилди, бу кўрсаткичнинг пасайиши I аллель ташувчиларида D аллель ташувчиларига нисбатан кўпроқ бўлди: АСЕ гени I аллель ташувчиларида даволашдан олдин - $44,1 \pm 29,0\%$ ва даволашдан кейин - $31,8 \pm 31,5\%$ ($p < 0,05$) D аллель ташувчиларига қарши даволашдан олдин - $42,7 \pm 28,7\%$ ва даволашдан кейин - $34,0 \pm 26,4\%$ ($p > 0,05$).

АСЕ гени I/D полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда зофеноприл билан ўтказилган терапия фонида чап қоринча морфо-функционал кўрсаткичлари динамикасини ўрганиш ID- ва II-генотипларни ташувчи беморларда кардио-протекциянинг афзалликларини аниқлади, бунда ЧҚММИ нинг пасайиш даражаси АСЕ гени I/D-генотипини ташувчиларда DD-генотип ташувчи беморлар кичик гуруҳига нисбатан юқорироқ эканлиги кузатилди (мувофиқ равишда $9,01 \pm 5,58\%$ ва $1,9 \pm 11,7\%$, $p < 0,05$). Қайд этиш лозимки, фақат ID- ва II-генотипларни ташувчиларда ЧҚММИ кўрсаткичнинг ишончли камайиши аниқланди: ID-генотипли беморларда даволашдан олдин - $120,3 \pm 25,85$ г/м², даволашдан кейин - $109,5 \pm 24,83$ г/м² ($p < 0,001$), бу ҳол кўпроқ даражада даволаш жараёнида ЧҚОДҚ нинг ишончли камайиши ҳисобига рўй берди: даволашдан олдин - $1,09 \pm 0,15$ см, даволашдан кейин - $1,02 \pm 0,12$ см ($p < 0,001$); II-генотипли беморларда ЧҚММИ кўрсаткичи: даволашдан олдин - $124,49 \pm 27,25$ г/м², даволашдан кейин - $115,95 \pm 24,43$ г/м² ($p < 0,02$), ҚТҚ камайиши эса: даволашдан олдин - $0,89 \pm 0,10$ см, даволашдан кейин - $0,84 \pm 0,07$ см ($p < 0,02$) бўлди. Бундан ташқари АСЕ генининг фақат II-генотипли беморларида терапия фонида ИРФ камайиши ҳисобига ЧҚДФнинг

ишончли яхшиланиши қайд этилди: даволашдан олдин - $0,121 \pm 0,02$ сек ва даволашдан кейин - $0,113 \pm 0,02$ сек ($p < 0,05$).

АСЕ гени I/D полиморфизми турли аллеллари ташилишидаги шунга ўхшаш таҳлил АГли беморларда зофеноприлнинг кардиопротектив самарадорлигида алоҳида фарқлар аниқламади. Аксинча, зофеноприлнинг вазопротектив фаоллиги таҳлили терапия жараёнида АСЕ гени I аллелини ташувчиларида афзалликларни аниқлаб берди. Хусусан, ИМК қалинлигининг ижобий динамикаси кузатилди: I аллель ташувчиларида даволашдан олдин - $0,96 \pm 0,29$ мм, даволашдан кейин - $0,88 \pm 0,23$ мм ($p < 0,001$). Бунда фақат АСЕ гени I аллелини ташувчиларида ушбу кўрсаткич меърий қийматларгача етди. АСЕ гени I/D полиморфизми у ёки бу генотиби ташилишини ҳисобга олган ҳолда зофеноприлнинг вазопротектив фаоллиги таҳлили ID- ва II-генотипли беморлар кичик гуруҳларида афзалликларни аниқлади. Терапия жараёнида ИМК қалинлиги ID- ва II-генотипли беморлар кичик гуруҳларида DD-генотипли беморларга нисбатан анча камайди.

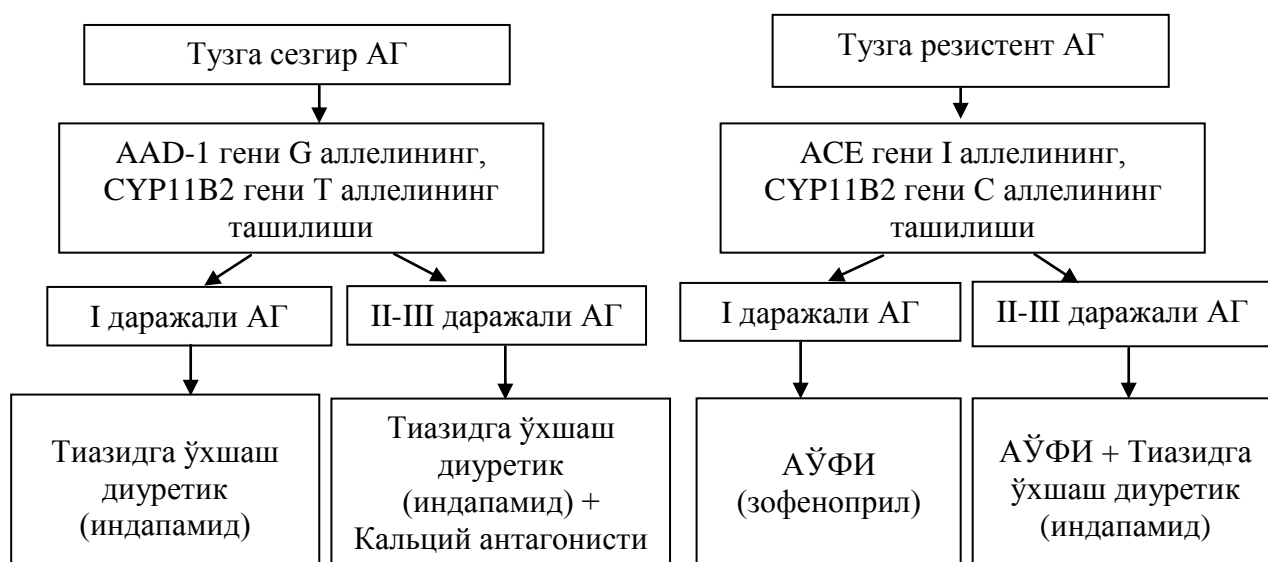
Зофеноприл билан терапия фонида умуман гуруҳ бўйича зофеноприлнинг юқори терапевтик самарадорлиги кўрсатилди, бунда СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркери ТС+СС-генотиплар ташувчиларида САБ нинг мақсад қилинган даражасига эришишда ишончли афзалликлар аниқланди. АБнинг мақсад қилинган даражаларига САБ бўйича 87,2% ҳолларда, СҮР11В2 гени ТТ-генотипли беморларда - 60% ҳолларда, ТС+СС-генотипли беморларда 96,6% ҳолларда эришилди ($\chi^2=8,889$, $df=1$, $p=0,003$). СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркери турли аллеллар ташилишида шунга ўхшаш таҳлил СҮР11В2 гени С аллели ташувчиларида Т аллелга нисбатан антигипертензив терапиянинг афзалликларини аниқлади. Мақсад қилинган САБ даражаси С аллель ташувчиларининг 97,2% ида эришилди (бу кўрсаткич Т аллель ташувчиларининг 76,2%ида эришилган, $\chi^2=7,078$, $df=1$, $p=0,0078$). САБ ва ДАБ нинг бир вақтнинг ўзида мақсад қилинган қийматларига мувофиқ равишда 88,9% ва 71,4% беморда эришилди ($\chi^2=3,624$, $df=1$, $p=0,0569$).

Умуман гуруҳ бўйича зофеноприлнинг ифодаланган антиремоделловчи самарадорлиги намоён қилинди. Бирок, СҮР11В2 гени С344Т полиморф маркери турли генотиплар ташилиши бўлган кичик гуруҳлардаги таҳлил СҮР11В2 гени ТС+СС генотипларида ТТ-генотиби ташилишига нисбатан зофеноприл билан антиремоделловчи терапия афзалликларини аниқлади. Қайд этиш лозимки, СҮР11В2 генининг фақат ТС+СС генотиплари ташилишида ЧҚММИ кўрсаткичи ишончли пасайиши кузатилди, ТС+СС генотипли беморлар кичик гуруҳида ушбу кўрсаткич қуйидагини ташкил қилди: даволашдан олдин - $118,1 \pm 23,8$ г/м², даволашдан кейин - $108,8 \pm 24,0$ г/м² ($p < 0,001$). ЧҚММ нинг анча камайиши умуман гуруҳ бўйича ва СҮР11В2 гени ТС+СС генотипларини ташувчиларда зофеноприл билан ўтказилган терапия жараёнида ЧҚГ концентрик тавсифи билан шартланди. Қайд этиш керакки, фақат ТС+СС генотипини ташувчиларида ОДХ/ЧҚММ индексининг ишончли ортиши кузатилди: даволашдан олдин - $0,62 \pm 0,08$

мл/г, даволашдан кейин – $0,66 \pm 0,09$ мл/г ($p < 0,02$). Ўтказилаётган терапия жараёнидаги умумий гуруҳ бўйича бундай ижобий динамика юрак диастолик функциясининг яхшиланиши билан бирга кузатилди, буни ИРФ ижобий динамикаси кўрсатди: даволашдан олдин - $0,115 \pm 0,02$ сек, даволашдан кейин – $0,109 \pm 0,02$ сек ($p < 0,001$). Умуман гуруҳ бўйича зофеноприлнинг қон томир тузилма ўзгаришларига ижобий таъсири кузатилди. Хусусан, ИМК қалинлиги С аллель ташувчиларида ҳам, Т аллель ташувчиларида ҳам ишончли камайди. Шунга қарамай, ушбу кўрсаткичнинг нормаллашуви CYP11B2 гени фақат С аллели ташилишида қайд этилди.

Сув-туз алмашинувини бошқарувчи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ўрганилган терапия режимларининг метаболик профилга таъсири бўйича ишончли фарқлар кузатилмади.

Тузга сезгир ва тузга резистент АГни даволаш алгоритми



ХУЛОСА

1. Ўзбек миллатига мансуб АГли беморлар орасида умуман гуруҳ бўйича ҳам, жинсларга кўра тақсимланишда ҳам ош тузига таъм сезгирлиги чегараси (ОТТСЧ) юқори бўлган беморларнинг ОТТСЧ ўрта ва паст қийматларга нисбатан ишончли устунлиги аниқланди: умуман гуруҳ бўйича 61,9% мувофиқ равишда 21,2% ва 16,9% га қарши, бу эса тузга сезгир АГнинг устунлигини намойиш қилади. Аксинча, соғлом шахслар орасида ош тузига таъм сезгирлигининг паст чегараси кўпроқ учраган.

2. Тузга сезгир АГли беморлар гуруҳида тузга резистент АГ гуруҳига нисбатан нишон аъзоларнинг ишончли ифодаланган шикастланишлари (ЧКГ, ЧҚДД, ЭД) ва САБ ҳамда ДАБнинг эрталабки кўтарилиши юқори тезлиги аниқланди, бу эса тузга сезгир АГли беморларда юқори юрак-қон томир хавфини шартлайди.

3. Сув ва туз ретенциясида иштирок этувчи генлар генотиплари ва аллелларининг тарқалганлиги ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда ҳам, соғлом шахсларда ҳам ADD-1 гени GG-, GT- генотиплари ва G-аллели,

CACNA1c гени AA-генотиби ва A-аллели, EDNRA гени T-аллелининг ишончли тўпланиши билан тавсифланган. Ирсийланишнинг генетик моделлари асосида аниқландики, CYP3A5 гени G6986A полиморф маркери G аллели ўзбек миллатига мансуб шахсларда АГга мойиллик омили ҳисобланади (A ва G аллеллар тезланишлари мувофиқ равишда 81% ва 19%), шунингдек, CYP11B2 гени C-344T полиморф маркери T-аллелининг АГ билан шартланувчи боғлиқлигига тенденция аниқланди (T ва C аллеллар тезланиши мувофиқ равишда 61,3% ва 38,7%).

4. CYP11B2 гени C-344T полиморф маркери T-аллели ташилиши ва CACNA1 гени 52797G>A полиморф маркери A-аллели ташилиши тузга сезгир АГ билан шартланади. Тузга резистент АГ гуруҳида тузга сезгир АГ гуруҳига нисбатан ADD-1 гени G460T полиморф маркери G-аллелининг ишончли кўпроқ тўпланиши аниқланди. Кўрсатилган генетик полиморфизмлар генетик маркерлар сифатида тузга сезгирлик билан шартланади. CYP11B2 гени C-344T полиморф маркери TT-генотиби ва T аллелининг ташилиши АГли беморларда ЧҚГ ва ЧҚДД ривожланиши муносабатида нохуш тавсифга эга.

5. Индапамид билан уч ойлик монотерапия тузга сезгир АГли беморларда тузга резистент АГли беморларга нисбатан яхшироқ антигипертензив, кардио- ва вазопротектив самарадорликни намоёни қилди. Зофеноприл билан уч ойлик монотерапия АГли беморларда юқори антигипертензив самарани таъминлайди, бунда АБСП кўрсаткичларини яхшилади, ушбу самара тузга резистент АГли беморлар кичик гуруҳида самаралироқдир.

6. Индапамид ва периндоприл билан комбинацияли терапия АБнинг суткалик профили кўрсаткичларига таъсири бўйича ва эндотелиал функциянинг яхшиланиш даражаси бўйича тузга резистент АГли беморлар гуруҳида тузга сезгир АГга нисбатан самаралироқ эканлиги аниқланди. Индапамид ва лерканидипин билан комбинацияли терапиянинг антигипертензив ва органопротектив самарадорлиги тузга резистент АГли беморлар гуруҳида яққолроқ ифодаланган. Бироқ, тузга сезгир АГли беморлар гуруҳида эндотелий функцияси чуқурроқ бузилишларга эга бўлишига қарамай, тузга сезгир АГ билан патогенетик боғлиқ айнан лерканидипин ва индапамид комбинацияси таъсири остида ушбу кўрсаткични нормаллаштиришга эришилди.

7. ADD-1 гени G-аллелини ташувчиларда T-аллель ташувчиларга нисбатан, шунингдек, CYP11B2 гени T-аллелини ташувчиларда C-аллель ташувчиларга нисбатан индапамиднинг юқори антиремоделловчи афзалликлари аниқланган, бу ЧҚГ нинг ишончли регрессиясида, ЧҚММ пасайишида ва эндотелий функциясининг яхшиланишида ифодаланган.

8. ACE гени D-аллели ташилиши ва CYP11B2 гени T-аллели ташилиши АГли беморларда зофеноприлнинг антигипертензив ва антиремоделловчи самарадорлигини чегаралайди. Бунда ЧҚГ ва ЧҚДД ифодаланганлиги CYP11B2 гени TT-генотиби ва T-аллели ташилиши билан шартланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

АБДУЛЛАЕВА ГУЗАЛЬ ЖАЛОЛИДДИНОВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С
УЧЕТОМ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.DSc/Tib293.

Докторская диссертация выполнена в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.cardiocenter.uz) и информационно-образовательном портале «ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Гадаев Абдигаффор Гадаевич доктор медицинских наук, профессор Розыходжаева Гульнора Ахмедовна доктор медицинских наук Абдуллаева Чарос Абдуджалиловна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национального Медицинского Исследовательского Центра» Кардиологии (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2017.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел./факс (99871)234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел./Факс: (99871) 234-16-67.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2018 года.)

Р.Д. Курбанов

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

М.Г. Мухамедова

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

А.Б. Шек

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всемирная организация здравоохранения определяет АГ, как ведущий глобальный риск повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире. «Артериальная гипертензия (АГ) – это одна из неинфекционных пандемий в мире, которая диагностируется у трети населения нашей планеты и ежегодно приводит к гибели почти 7 млн. человек»¹. Артериальная гипертония (АГ) является основным синдромом гипертонической болезни и считается фактором риска повреждения органов-мишеней таких как головной мозг, сердце и сосуды, почки. Являясь важнейшей медико-социальной проблемой современности, АГ относится к ведущим факторам риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

На мировом уровне проводится ряд научных исследований, посвященных диагностике АГ, усовершенствованию фармакотерапии, учитывая фенотипирование заболевания и принципы солечувствительности, фармакогенетических особенностей. «Феномен солечувствительности в развитых странах стал общепопуляционной проблемой, прежде всего, со значительной распространенностью связанных с ним вариантов АГ, к которым относят свойственную пожилым изолированную систолическую АГ, АГ при хронической болезни почек, метаболическом синдроме, сахарном диабете (СД) 2 типа, что требует проведения тщательных исследований»². Известно, что наряду со средовыми факторами вкусовой чувствительности к соли, значительную роль играет и наследственная предрасположенность. Гены, участвующие в регуляции водно-солевого обмена в почках, представляют особый интерес, так как нарушение функции почек и реабсорбции натрия ассоциируется с повышением уровня АД.

В нашей республике проводятся широкомасштабные мероприятия по предупреждению АГ и её факторов риска, ранней диагностике, диспансерному наблюдению, лечению по современным стандартам, достижению целевых уровней артериального давления. Вместе с тем учеными нашей республики проводятся исследования, по изучению механизмов патогенеза АГ, выявлению генетических детерминант развития органных поражений, что, в конечном счете, призвано оптимизировать патогенетическую терапию заболевания. В том числе в развитии гипертонической болезни обосновано значение нарушений деятельности нейрогуморальных систем, распространение полиморфных маркеров генов-кандидатов у больных АГ узбекской национальности, фармакотерапевтические режимы антигипертензивными препаратами основных классов и фармакогенетические аспекты. В то же время не изученными остаются вопросы, затрагивающие патогенетические аспекты различной солечувствительности больных АГ с

¹ Чазова И. Е., Данилов И.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. Издательство «Атмосфера».- 2014.-254 с.

² Kato N. Genetic analysis in human hypertension// Hypertens Res.- 2002.- No25.- P. 319-327.

учетом полиморфизма генов, кодирующих водно-солевой обмен, фармакогенетические особенности антигипертензивных препаратов с учетом различной солечувствительности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, указанных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по развитию Республики Узбекистан», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научно-исследовательские работы, направленные на изучение патогенеза, диагностики и совершенствование тактики лечения АГ, в том числе солечувствительной АГ, 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: Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Capital Medical University (Китай), Unit of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Macau, Macao SAR (Китай), University of Alabama at Birmingham (США), Vanderbilt University (США), Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Research Division, Henry Ford Hospital, Detroit, MI (США), Institute of Physiology of the Czech Academy of Sciences, Prague (Чешская Республика), Department of Medicine, UCSF School of Medicine, San Francisco, California (США), Cell and Molecular Biology Laboratory, Department of Cellular Biology & Pharmacology, Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine (США), Тбилисский государственный медицинский университет (Грузия), Кафедра кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии (Украина), Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine (Корея), Department of Clinical Epigenetics, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo (Япония), ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (Российская Федерация), Ташкентская медицинская академия и Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан).

³ 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 другие.

В результате проведенных во всем мире исследований по распространенности, диагностике и лечению, а также генетических предикторов АГ и солечувствительной АГ получены следующие результаты:

показано, что АГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений (Beijing Capital Medical University); доказаны прогностическая роль избыточного потребления поваренной соли и повышение риска развития ИБС, СД, инсульта и смертности при избыточном потреблении поваренной соли (Michigan State University, Michigan, USA); определены молекулярно-генетические детерминанты АГ, в том числе солечувствительной АГ (Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine, USA.; Human Genomics Laboratory of Louisiana State University, USA); получены современные рекомендации по диагностике и лечению АГ; доказано, что достижение целевых уровней АД снижает риск осложнений АГ, смертности от инфаркта миокарда и инсульта; показана взаимосвязь между генетическими полиморфизмами и фармакологическим ответом (Department of Pharmacotherapy & Center for Pharmacogenomics, University of Florida).

В настоящее время ведётся ряд приоритетных исследований, посвященных решению проблем, связанных с клиническими и фармакогенетическими аспектами АГ с учетом генов, регулирующих водно-солевой обмен: обоснование распространения генетических полиморфизмов, экспрессирующих водно-солевою ретенцию; определение влияния солечувствительной АГ на течение метаболических процессов, определение патогенеза нарушений липидного, белкового и углеводного обмена; усовершенствование неинвазивных методов определения солечувствительности; обоснование значения солечувствительности в эндотелиальной дисфункции, в развитии атеросклероза и атеросклероза сосудов, в процессах развития жесткости сосудов с учетом возраста и пола; усовершенствование методов дифференциальной фармакотерапии и фармакогенетики.

Степень изученности проблемы. Эпидемиологические доказательства взаимосвязи избытка соли с повышением АД сегодня выглядят очень убедительно. Самым крупным эпидемиологическим исследованием, доказавшим роль избыточного потребления поваренной соли в развитии АГ, стал проект INTERSALT, в котором приняли участие 10074 пациента из 32 стран (The INTERSALT Study Group. INTERSALT Study an international cooperative study on the relation of blood pressure to electrolyte excretion in populations. I. Design and methods. The INTERSALT CO-operative Research Group J Hypertens 1986). Мета-анализ 13 исследований, включавший данные о наблюдении в течение 3,5-19 лет 177 025 участников, показал, что высокое потребление соли увеличивает риск инсульта на 23% (1,23; 95% ДИ 1,06-1,43; $p=0,007$) и сердечно-сосудистых заболеваний - на 14% (1,14; 0,99-1,32; $p=0,07$) (He F. J., Macgregor G.A., 2012). Во многих исследованиях показано, что солечувствительность способствует увеличению темпов поражения

органов-мишеней при АГ (Frohlich ED, Varagic J, 2005). Избыток натрия в организме сопровождается развитием более выраженной гипертрофии левого желудочка (Beil AH, Schmieder RE., 1995). У больных диабетическим поражением почек солечувствительность предрасполагает к нарастанию экскреции белков с мочой (Weig MR., 1998). В исследовании TONE приверженность низкосолевой диете сопровождалась снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и потребности в антигипертензивных препаратах у пожилых больных АГ (Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA. et al., 1998). Отдельные компоненты РААС предрасполагают к формированию повышенной чувствительности к соли. Продукты большинства генов, участвующих в развитии солечувствительности, так или иначе участвуют в регуляции почечного транспорта натрия, способствуя его задержке в организме (Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA., 2005; Cusi D, Barlassina C, Azzani T et al., 1997; Hunt SC, Cook NR, Oberman A et al., 1998; Marlin DN, Andreu EP, Ramirez Lorca R et al., 2005).

В Узбекистане достаточное внимание уделяется молекулярно-генетическим аспектам АГ, ИБС, ХСН 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, Хамидуллаева Г.А., Нуриллаева Н.М., 2013, Абдуллаева Ч.А., 2014 и другие), а также фармакогенетическим аспектам антигипертензивных препаратов при лечении АГ (Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Хамидуллаева Г.А., 2009), выявлена ассоциация С825Т полиморфизма гена GNB3 с солечувствительной АГ (Нагай А.В., 2011).

Однако анализ данных исследований показал, что в Республике недостаточно изучены гены-кандидаты, участвующие в развитии солечувствительной АГ. До сих пор не изучена распространенность солечувствительной АГ, её влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования, фармакогенетические особенности антигипертензивных лекарственных средств с учетом генетических полиморфизмов, участвующих в водно-солевом обмене, дифференцированный выбор основных антигипертензивных препаратов при солечувствительной АГ. Данное направление требует дальнейшего изучения и всесторонней оценки.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнялось в рамках научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии по проектам ГНТП РУз АДСС 13.5 «Оптимизация фармако-генетических подходов к лечению больных эссенциальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с учетом полиморфизма генов, регулирующих водно-солевой обмен» и А10-СС-0-87774 «Оптимизация диагностики и фармакотерапии резистентной артериальной гипертензии с учетом клинических и генетических предикторов сердечно-сосудистого риска».

Целью исследования явилось определение процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, аспектов антигипертензивной терапии с уче-

том солечувствительности и полиморфизма генов, участвующих в водно-солевом обмене.

Задачи исследования:

изучить встречаемость солечувствительной АГ среди лиц узбекской национальности;

изучить феномен солечувствительности у больных АГ в ассоциации с поражением органов-мишеней;

определить особенности суточного профиля АД (СПАД) с учётом вкусовой солечувствительности у больных АГ;

оценить особенности распределения полиморфизма генов, участвующих в водно-солевом обмене у больных АГ с целью выявления генетических детерминант солечувствительности;

оценить клиническую эффективность моно- и комбинированной терапии антигипертензивными препаратами в зависимости от солечувствительности АГ;

определить фармакогенетические особенности эффекта антигипертензивной терапии у больных АГ;

разработать дифференцированный подход к терапии АГ с учетом полиморфизма изученных генов и солечувствительности АГ.

Объектом исследования явились 225 больных с АГ I-III степени (ESC/ESH, 2013) узбекской национальности обоего пола. Группу контроля составили 148 здоровых лиц узбекской национальности обоего 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, солевые пробы и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены клиничко-генетические особенности развития солечувствительной АГ у лиц узбекской национальности;

достоверно выраженные поражения органов мишеней (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), дисфункция эндотелия (ДЭ)) и высокая скорость утреннего подъема систолического АД, что определяет высокий сердечно-сосудистый риск у больных солечувствительной АГ;

определены особенности распространенности полиморфизмов генов ADD-1, CACNA1c, EDNRA, CYP3A5 у больных АГ лиц узбекской национальности;

выявлены молекулярно-генетические маркеры солечувствительной АГ у больных узбекской национальности;

обоснован дифференцированный подход к монотерапии индапамидом, зофеноприлом, а также комбинированной терапии периндоприлом/ индапа-

мидом и индапамидом и лерканидипином с учетом солечувствительности у больных АГ;

выявлены фармакогенетические особенности ответа на монотерапию индапамида и зофеноприла у больных АГ с учетом полиморфизма генов ACE, CYP11B2, ADD-1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

с целью выявления солечувствительной АГ для профилактики развития сердечно-сосудистого ремоделирования и метаболических нарушений, целесообразно проводить больным АГ наиболее доступное, неинвазивное определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли по методике R. Henkin;

в качестве предпочтительного режима терапии для больных солечувствительной АГ рекомендуется применение монотерапии индапамидом при I степени АГ в средне-суточной дозе $2,5 \pm 0$ мг/сут и комбинации лерканидипина и индапамида при II-III степени АГ в средне-суточной дозе $11,32 \pm 4,93 / 2,5 \pm 0$ мг/сут, патогенетически связанных с солечувствительной АГ;

при выявлении у больных АГ носительства G-аллеля гена ADD-1 а также T-аллеля гена CYP11B2, учитывая фармакогенетические особенности, предпочтительнее назначение индапамида;

при носительстве D-аллеля гена ACE и носительстве T-аллеля гена CYP11B2, лимитирующих антигипертензивную и антиремоделирующую эффективность зофеноприла у больных АГ назначение его нецелесообразно;

определение генетического полиморфизма генов ACE, CYP11B2, ADD-1 у больных АГ оптимизирует выбор эффективной монотерапии индапамидом и зофеноприлом.

Достоверность полученных результатов обоснована достаточным количеством больных, методологически правильным подходом к проведению исследования, а также использованием современных статистических методов при обработке цифровых данных клинико-биохимических, инструментальных, молекулярно-генетических исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что комплексное обследование с определением вкусовой чувствительности к поваренной соли позволяет прогнозировать прогрессирование АГ с развитием процессов ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла. С целью прогнозирования выраженности развития указанных процессов, представляется целесообразным проводить тест для оценки вкусовой чувствительности к поваренной соли, а также генотипирование больных на носительство неблагоприятных генотипов и аллелей генов CYP11B2, ADD-1, CYP3A5 и CACNA1c.

Практическая значимость исследования заключается в том, что определение полиморфизмов генов, участвующих в водно-солевом обмене, способствует индивидуальной дифференцированной антигипертензивной терапии. Разработан алгоритм оптимизации моно- и комбинированной

терапии АГ с учетом вкусовой солечувствительности и особенностей генетических полиморфизмов у больных АГ узбекской национальности. Монотерапия индапамидом и комбинированное применение инапамида с лерканидипином у больных солечувствительной АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности и защите органов-мишеней способствует снижению развития осложнений. Полученные заключения и предложения ведут к существенным совершенствованиям научных исследований по определению молекулярно-генетических маркеров солечувствительной АГ и выявлению фармакогенетических особенностей антигипертензивных препаратов.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования клинико-гемодинамических аспектов АГ и разработке оптимальных режимов фармакотерапии:

оформлены и утверждены методические рекомендации на тему «Дифференцированный подход к назначению антигипертензивной терапии у больных солечувствительной артериальной гипертензией» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/27 от 12 февраля 2018 г.). Внедрение научных результатов показало положительный эффект применения индапамида в лечении солечувствительной АГ, позволило проводить превентивные мероприятия по ограничению потребления поваренной соли у больных АГ;

полученные научные результаты по исследованию клинико-гемодинамических детерминант солечувствительной АГ, критериев ранней диагностики и оптимизации фармакотерапии внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, Ташкентского областного кардиологического диспансера, Сырдарьинского областного кардиологического диспансера (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/53 от 23 марта 2018 г.). Результаты внедрения способствовали ранней диагностике солечувствительной АГ, своевременной оценке клинического течения заболевания и риска развития осложнений, эффективному подходу к лечению и профилактике заболевания, улучшению качества жизни больных;

индивидуализированное дифференцированное лечение солечувствительной и солерезистентной АГ с учетом порога вкусовой чувствительности к поваренной соли внедрено в практику Ташкентского областного кардиологического диспансера, Сырдарьинского областного кардиологического диспансера, Консультативной поликлиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/27 от 12 февраля 2018 г.). При этом применение монотерапии индапамидом у больных солечувствительной АГ, монотерапии зофеноприлом у больных резистентной АГ позволило достичь целевых уровней АД и сэкономить средства на лечение на 20%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 26 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 105 научных работ, в том числе, 22 журнальные статьи, из них 15 в республиканских и 7 в зарубежных журналах (в том числе 2 англоязычные статьи), рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (DSc).

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 231 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие диссертационной работы с приоритетными направлениями 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 **«Аспекты этиопатогенеза, эпидемиологии, генетической детерминированности, фармакотерапии и фармакогенетики солечувствительной АГ»** представляется обзор литературы, состоящий из шести подглав, в которых приводятся сведения о солечувствительности – самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений; о механизмах формирования солечувствительной АГ; аспектах генетической детерминированности солечувствительной АГ; современных представлениях фармакотерапии и фармакогенетики солечувствительной АГ.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования»**, приведены данные общей характеристики обследованных больных, клинико-гемодинамические, лабораторные, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования. По протоколу исследования проведено комплексное обследование 225 больных АГ в период с 2012 по 2016 гг. Научное исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Диагноз больных верифицировали в соответствии с классификацией ESC/ESH(2013г.).

В исследование включено 225 больных АГ узбекской национальности. Средний возраст больных составил $49,68 \pm 10,9$ лет, средняя длительность АГ – $6,5 \pm 5,3$ лет. Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии; больные с нарушениями ритма сердца; все формы нестабильной стенокардии; наличие в

анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза в течение последнего года, сахарного диабета, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний, заболевания полости рта.

Всем больным проводилось клиническое обследование, суточное мониторирование АД, биохимический анализ, включающий определение липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты крови, микроальбуминурии (МАУ), электрокардиографию, эхокардиографию, тест с реактивной гиперемией, определение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), а также тест для оценки вкусовой чувствительности к поваренной соли и проба с пероральной солевой нагрузкой.

Молекулярно-генетический анализ проводился 189 больным АГ узбекской национальности и 148 здоровым лицам узбекской национальности, сопоставимых по полу и возрасту с больными и не имеющих наследственной отягощенности по АГ. Генотипирование на полиморфизмы генов ADD-1, CYP11B2, CACNA1c, ENDR, CYP3A5, ACE проводили с помощью метода ПЦР, при необходимости с последующей рестрикцией.

169 больных АГ были включены в группы моно- и комбинированной терапии. Первая группа получала монотерапию индапамида (n=56), вторая группа – монотерапию зифеноприла (n=52), третья группа получала комбинацию периндоприла с индапамидом (n=23) и четвертая группа – лерка-нидипина с индапамидом (n=38). Длительность терапии составила 12-недель.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Результаты представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ реализован параметрическим методом с применением критерия корреляции Пирсона. При нормальном распределении, для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых переменных использовали t-критерий Стьюдента (2 группы) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия F (более 2 групп). При малых объемах выборки использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

С целью оценки относительного риска (OR) использовали онлайн – программу «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 «**Клинико-генетические особенности солечувствительной АГ**» освещены характерные особенности структуры солечувствительной и солерезистентной АГ, профиль органных поражений и метаболических нарушений у 189 больных АГ с учетом вкусовой чувствительности к поваренной соли и у 108 больных АГ с учетом результатов пероральной солевой нагрузки. Для анализа больные с учетом

вкусовой чувствительности к поваренной соли были разделены на 3 группы: с низким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) (n=32), со средним ПВЧПС (n=40) и с высоким ПВЧПС (n=117).

Выявлено значительное преобладание высокого ПВЧПС по отношению к значениям среднего и низкого ПВЧПС, 61,9% против 21,2% и 16,9% соответственно ($\chi^2=104,905$, $df=2$, $p<0,0001$). Анализ у 148 здоровых индивидов, показал противоположно значительное накопление низкого ПВЧПС по отношению к значениям среднего и высокого ПВЧПС, 40,6% против 35,1% и 24,3% соответственно ($\chi^2=17,065$, $df=2$, $p=0,000$).

Отмечена высокая положительная корреляция ($r=0,309$, $p=0,001$) прироста АДср при проведении пероральной солевой нагрузки (пробы Хаарченко) с концентрацией NaCl при проведении тестирования по оценке ПВЧПС (пробы Хенкина), что позволяет пациентов с высоким ПВЧПС расценивать, как больных солечувствительной АГ.

Такие факторы сосудистого ремоделирования, как толщина КИМ, МАУ были в большей степени измененными, с достоверным нарастанием толщины КИМ и тенденцией к повышению уровня МАУ у больных АГ с высоким ПВЧПС по сравнению с группой больных АГ с низким и средним ПВЧПС. Отмечены более выраженные метаболические нарушения у больных с высоким ПВЧПС, что выражалось достоверно высоким уровнем сахара крови и триглицеридемии.

С учетом пероральной солевой нагрузки 108 больных были разделены на 2 группы: с солечувствительной АГ (n=69) и с солерезистентной АГ (n=39). Параметры, отражающие ГЛЖ, в частности, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), характеризовались более выраженными изменениями у больных солечувствительной АГ и статистически достоверно отличались от таковых у больных солерезистентной АГ. Маркеры сосудистого ремоделирования, как толщина КИМ, МАУ и прирост диаметра плечевой артерии (ПА) также были в большей степени измененными, с достоверным нарастанием уровня МАУ у больных солечувствительной АГ по сравнению с группой больных солерезистентной АГ. Прирост диаметра ПА ($\Delta D\%$) был значительно снижен в группе солечувствительной АГ с достоверными отличиями по сравнению с группой солерезистентной АГ.

Изучение показателей субклинического поражения органов-мишеней у больных АГ, несмотря на нормативные различия у женщин и мужчин, показало достоверную выраженность ГЛЖ, ДЭ у женщин с высоким ПВЧПС. Женщины характеризовались достоверно высоким индексом массы тела (ИМТ), а в 64,8% случаев было выявлено ожирение. Кроме того, уровень гликемии у женщин с высоким ПВЧПС был достоверно выше, чем у женщин с низким и средним ПВЧПС. Показатели липидного профиля у женщин не зависели от вкусовой солечувствительности, тогда как у мужчин с высоким ПВЧПС отмечен достоверно низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и более высокий индекс атерогенности по сравнению с пациентами со средним и низким ПВЧПС.

Изучение параметров СПАД с учетом ПВЧПС выявило наиболее высокую скорость утреннего подъема САД и ДАД у больных АГ с высоким ПВЧПС по сравнению с низким ПВЧПС (скорость утреннего подъема (СУП) САД: $25,2 \pm 17,5$ мм рт.ст./ч против $16,9 \pm 8,5$ мм рт.ст./ч, соответственно при $p=0,028$; СУП ДАД: $21,7 \pm 17,0$ мм рт.ст./ч против $14,8 \pm 8,6$ мм рт.ст./ч, соответственно при $p=0,0842$), что ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ суточного индекса у больных АГ с учетом ПВЧПС показал преобладание недостаточного снижения САД и АДср в ночное время независимо от вкусовой солечувствительности. Однако, по степени ночного снижения ДАД в подгруппе больных с низким ПВЧПС достоверно преобладало количество больных с достаточным его снижением, то есть дипперов.

В этой же главе представляются результаты изучения распределения полиморфных маркеров генов, регулирующих водно-солевой обмен (ADD-1, CYP11B2, CACNA1c, ENDR, CYP3A5) у больных АГ узбекской национальности и расчет генетического риска развития солечувствительной АГ.

С целью изучения взаимосвязи G460T полиморфного маркера гена ADD1 с солечувствительностью прогенотипировано 174 больных АГ, из них 105 с солечувствительной АГ и 69 с солерезистентной АГ. Среди больных с солечувствительной АГ выявлено следующее распределение генотипов и аллелей G460T полиморфного маркера гена ADD1: TT генотип – определен у 14,3% больных, GT генотип – у 61,9%, GG генотип – 23,8%, $\chi^2=60,000$, $p=0,000$. Аллельное распределение не показало преобладание носительства какого-либо аллеля: G аллель – 54,8%, T аллель – 45,2%, $\chi^2=3,438$, $p=0,064$. Напротив, среди больных с солерезистентной АГ аллельное распределение показало достоверное преобладание G-аллеля в сравнении с T-аллелем: 56,5% и 43,5% соответственно, $\chi^2=4,188$, $p=0,041$. При этом соотношение TT:GT:GG - генотипов было следующим: 15,94% : 55,07% : 28,99%, $\chi^2=23,862$, $p=0,000$. Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление G-аллеля G460T полиморфного маркера гена ADD1 среди больных с солерезистентной АГ.

С целью изучения взаимосвязи C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 с солечувствительностью прогенотипировано 169 больных АГ, из них 102 с солечувствительной АГ и 67 с солерезистентной АГ. Среди больных с солечувствительной АГ выявлено следующее распределение генотипов и аллелей C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2: CC генотип – определен в 12,7% случаях, CT генотип – 54,9%, TT генотип – 32,4%, $\chi^2=40,853$, $p=0,000$. Аллельное распределение показало преобладание носительства T-аллеля по сравнению с C-аллелем у больных с солечувствительной АГ: T аллель – 59,8%, C аллель – 40,2%, $\chi^2=14,912$, $p=0,000$. У больных с солерезистентной АГ соотношение CC : CT : TT - генотипов было 13,4% : 67,2% : 19,4% при $\chi^2=52,299$, $p=0,000$, а частоты T и C – аллелей 53% и 47% соответственно $\chi^2=0,731$, $p=0,392$. Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление T-аллеля C-344T

полиморфного маркера гена альдостерон-синтазы среди больных с солечувствительной АГ в отличие от больных с солерезистентной АГ.

В результате генотипирования выявлено следующее распределение генотипов и аллелей G6986A полиморфного маркера гена CYP3A5: AA генотип – определен у 3 больных (3,45%), AG генотип – у 27 больных (31,03%), GG генотип – 57 больных (65,52%), $\chi^2=75,724$, $df=2$, $p=0.000$. Аллельное распределение показало преобладание носительства G-аллеля по сравнению с A-аллелем у больных АГ узбекской национальности: A аллель – 19%, G аллель – 81%, $\chi^2=131,598$, $df=1$, $p=0.000$. Иные результаты были получены у здоровых лиц ($n=41$) соотношение AA : AG : GG – генотипов было 26,8% : 41,5% : 31,7% при $\chi^2=2$, $df=2$, $p=0,359$, а частоты A и G– аллелей 47,6% и 52,4% соответственно $\chi^2=0,220$, $df=1$, $p=0,639$. При этом частота аллелей была практически равнозначной. Вышеописанные данные соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу. Таким образом, выявлено достоверно большее накопление G аллеля G6986A полиморфного маркера гена CYP3A5 среди больных АГ узбекской национальности. Среди здоровых лиц преобладания какого-либо аллеля не было выявлено.

С целью изучения взаимосвязи полиморфного маркера G698A гена CYP3A5 с солечувствительностью прогенотипировано 87 больных АГ, из них 55 с солечувствительной АГ и 32 с солерезистентной АГ. Анализ значений частот генотипов и аллелей гена CYP3A5 с учетом солечувствительности не показал значимых различий в изучаемых группах больных.

На основании генотипирования 172 больных АГ узбекской национальности было получено следующее распределение генотипов T323C полиморфного маркера гена ET_A рецепторов (EDNRA): TT-генотип был выявлен у 122 больных (70,9%), TC-генотип у 43 (25%), CC-генотип у 7 (4,1%), $\chi^2=181,064$, $df=2$, $p=0,000$. При этом T-аллель выявлен в 287 (83,4%) случаев, C-аллель в 57 (16,6%) случаев ($\chi^2=304,890$, $df=1$, $p=0,000$). У здоровых лиц ($n=42$) соотношение TT : TC : CC – генотипов было 62 % : 31% : 7% при $\chi^2=28,500$, $df=2$, $p=0,000$, а частоты T и C– аллелей 77,4% и 22,6% соответственно $\chi^2=48,214$, $df=1$, $p=0,000$. Вышеописанные данные соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу. Таким образом, выявлено достоверно большее накопление T аллеля T323C полиморфного маркера гена EDNRA как среди больных АГ, так и среди здоровых лиц узбекской национальности.

С целью изучения взаимосвязи T323C полиморфного маркера гена EDNRA с солечувствительностью прогенотипировано 172 больных АГ, из них 103 с солечувствительной АГ и 69 с солерезистентной АГ. Анализ значений частот генотипов и аллелей гена EDNRA с учетом солечувствительности не показал значимых различий в изучаемых группах больных.

По результатам генотипирования 100 пациентов узбекской национальности, страдающих АГ, распределение генотипов по полиморфизму 527974G>A гена Ca-канала L-типа (CACNA1c) было следующим: частота гетерозиготных A/G состояния составила 32 (32%)

случая, гомозиготных А/А – 51 (51%) случаев, гомозиготных G/G 17 (17%) ($\chi^2=26,130$; $df=2$; $p=0,000$). Распределение аллелей было неравномерным: среди обследованных пациентов носительство А-аллелей наблюдалось в 67% случаев, а G-аллеля – в 33% случаев ($\chi^2=44,890$; $df=1$; $p=0,000$). По результатам генотипирования здоровых лиц узбекской национальности, распределение генотипов по полиморфизму 527974G>А гена САСNA1с было следующим: частота гетерозиготных А/G состояний составила 21 (42%) случая, гомозиготных А/А – 21 (42%) случаев, гомозиготных G/G 8 (16%) ($\chi^2=10,140$; $df=2$; $p=0,006$). Распределение аллелей было неравномерным: носительство А-аллеля наблюдалось в 63% случаев, а G-аллеля – в 37% случаев ($\chi^2=12,500$; $df=1$; $p=0,000$). Вышеописанные данные у контролей соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу, тогда как у больных АГ выявлено отклонение наблюдаемых частот генотипов от ожидаемых. Таким образом, изучение распространенности 527974G>А полиморфного маркера гена САСNA1с у лиц узбекской национальности, страдающих АГ и здоровых, показало превалирование АА генотипа и А-аллеля среди здоровых и больных АГ. При этом не найдено ассоциаций изученного генотипа с АГ.

С целью изучения взаимосвязи 527974G>А полиморфного маркера гена САСNA1с с солечувствительностью прогенотипировано 80 больных АГ, из них 49 с солечувствительной АГ и 31 с солерезистентной АГ. Анализ значений частот генотипов и аллелей гена САСNA1с с учетом солечувствительности не показал значимых различий в изучаемых группах больных. Однако, анализ по трем подгруппам с учетом вкусовой солечувствительности (подгруппа с низким ПВЧПС, $n=18$; со средним ПВЧПС, $n=13$; с высоким ПВЧПС, $n=49$) выявил превалирование А аллеля у больных со средним и высоким порогом. Так, среди больных с низким ПВЧПС частота А и G-аллелей была 58,3% и 41,7% соответственно, $\chi^2=2$, $p=0,157$, без превалирования какого-либо аллеля. Напротив, у больных со средним ПВЧПС частота А аллеля преобладала над частотой G аллеля 76,9% и 23,1% соответственно $\chi^2=15,077$, $p=0,000$. Аналогичная картина была отмечена у больных с высоким ПВЧПС, при этом частота А аллеля также преобладала над частотой G аллеля 64,3% и 35,7% соответственно $\chi^2=16$, $p=0,000$. Однако, межгрупповой анализ не носил достоверный характер, так $\chi^2=4,263$, $df=1$, $p=0,372$ - для генотипов; $\chi^2=2,35$, $df=2$, $p=0,309$ - для аллелей. Тем не менее, можно говорить о возможной ассоциативной связи 527974G>А полиморфного маркера гена САСNA1с с солечувствительной АГ.

В четвертой главе диссертации «**Клинические и фармакогенетические аспекты антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности и полиморфизма генов, регулирующих ретенцию натрия и воды**» освещены результаты, посвященные оценке эффективности различных схем моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ с учетом солечувствительности, а также фармакогенетические аспекты АГТ с учетом изученных полиморфизмов генов ADD1, CYP11B2, ACE.

С учетом терапевтических подходов были сформированы 4 группы: 1 группа (n=56): индапамид; 2 группа (n=52): зофеноприл; 3 группа (n=23): периноприл и индапамид; 4 группа (n=38): лерканидипин и индапамид. С целью изучения эффективности с учетом солечувствительности каждая группа терапии делилась на две подгруппы: 1 подгруппа с высоким ПВЧПС (3 ПВЧПС или солечувствительная АГ) и 2 подгруппа, объединенная со средним и низким ПВЧПС (1+2 ПВЧПС или солерезистентная АГ).

В процессе лечения показана высокая гипотензивная эффективность индапамида в целом по группе больных независимо от вкусовой солечувствительности. Следует отметить, что в группе больных с высоким ПВЧПС количество больных, достигших целевого уровня ДАД было больше на 15,2% и количество больных, достигших одновременно целевого уровня САД и ДАД было также больше на 12,4%, чем в группе больных с низким и средним ПВЧПС.

Анализ в подгруппах с разным ПВЧПС выявил преимущества антиремоделирующей эффективности индапамида у больных с высоким ПВЧПС. В обеих подгруппах отмечалось достоверное снижение показателя ИММЛЖ: до лечения – $124,5 \pm 19,9$ г/м², после лечения – $111,3 \pm 17,1$ г/м² (p<0,05) в подгруппе с высоким ПВЧПС; $121,9 \pm 23,8$ г/м² и $109,7 \pm 26,8$ г/м² соответственно в подгруппе со средним и низким ПВЧПС (p<0,05). Однако, только у больных с высоким ПВЧПС отмечено достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП): до лечения – $1,04 \pm 0,15$ см, после лечения – $0,97 \pm 0,13$ г/м² (p<0,05). Значительное снижение ММЛЖ у больных с высоким ПВЧПС в процессе проводимой терапии индапамидом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что только у больных с высоким ПВЧПС отмечено достоверное нарастание индекса конечный диастолический объем (КДО)/ММЛЖ: до лечения – $0,63 \pm 0,10$ мл/г, после лечения – $0,68 \pm 0,10$ мл/г (p<0,05). Столь положительная динамика ММЛЖ в процессе проводимой терапии у больных с высоким ПВЧПС сопровождалась улучшением диастолической функции сердца, на что указывала значительная положительная динамика фазы изоволюмической релаксации (ФИР): до лечения – $0,115 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,102 \pm 0,02$ сек (p<0,02), а также фазы изометрического на-полнения (ФИН): до лечения – $0,099 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,091 \pm 0,02$ сек (p<0,05).

Анализ вазопротективной активности индапамида не выявил особых различий по динамике КИМ с учетом вкусовой солечувствительности. Однако, лишь в подгруппе больных с высоким ПВЧПС было отмечено достоверное снижение уровня МАУ: до лечения - $13,9 \pm 10,5$ мг/24 ч, после лечения - $9,5 \pm 6,3$ мг/24 ч (p<0,05).

Монотерапия зофеноприлом характеризовалась высокой антигипертензивной эффективностью, причем более выраженной в группе больных солерезистентной АГ по сравнению с солечувствительной АГ по степени снижения САД: $20,99 \pm 5,9\%$ против $17,17 \pm 5,65\%$ соответственно при p<0,05.

Следует отметить, что в подгруппе больных солерезистентной АГ процент достижения целевого САД был выше на 4,85%, целевого ДАД на - 10,45%, одновременно достижения целевого САД и ДАД на 13,15%. В целом по группе прослеживалась положительная динамика показателей СПАД. Следует отметить, что лишь в подгруппе с солерезистентной АГ степень ночного снижения АДср на фоне трехмесячной терапии зофеноприлом достигла нормативных значений: до лечения - $7,58 \pm 6,7\%$ и после лечения - $10,1 \pm 6,9\%$.

Анализ кардио- и вазопротективной активности зофеноприла с учетом солечувствительности не выявил особых различий по подгруппам.

На фоне терапии периндоприлом/индапамидом к концу 12-недельной терапии Δ САД составило $-20,1 \pm 5,1\%$, а Δ ДАД – $-16,3 \pm 8,2\%$. Целевые значения САД были достигнуты у 23 (100%) больных, ДАД – у 23 (100%), САД и ДАД одновременно – у 23(100%) больных. С учетом солечувствительности особенностей динамики офисных показателей АД не было выявлено.

Анализ параметров СПАД в динамике показал, что лишь в подгруппе больных с солерезистентной АГ по сравнению с солечувствительной АГ достоверно снижались такие показатели как среднесуточное ДАД: $84,1 \pm 7,06$ мм рт.ст. до лечения и $76,8 \pm 5,8$ мм рт.ст. после лечения ($p=0,040$), среднесуточное АДср ($109 \pm 7,6$ мм рт.ст. до лечения и $97,2 \pm 6,7$ мм рт.ст. после лечения, $p=0,005$), а также среднедневное ДАД ($85 \pm 8,1$ мм рт.ст. до лечения и $77,2 \pm 6,0$ мм рт.ст. после лечения, $p=0,046$).

Особых различий по органопротективной эффективности комбинированной терапии периндоприлом/индапамидом среди больных с солечувствительной и солерезистентной АГ не было продемонстрировано. Следует отметить лишь тенденцию к более выраженному уменьшению толщины КИМ у больных с солерезистентной АГ по сравнению с солечувствительной АГ: $1,08 \pm 0,3$ мм до лечения и $0,86 \pm 0,18$ мм ($p=0,097$).

В процессе лечения показана высокая гипотензивная эффективность индапамида и лерканидипина в целом по группе больных независимо от солечувствительности. При анализе маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования была выявлена более выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ в группе с солечувствительной АГ, где отмечен достоверно высокий уровень ММЛЖ, ИММЛЖ, по сравнению с группой солерезистентной АГ. Так, ММЛЖ составила $270,44 \pm 88,56$ г против $229,68 \pm 32,93$ г ($p=0,040$) соответственно, ИММЛЖ составило $133,43 \pm 38,24$ г/м² против $115,44 \pm 16,41$ г/м² ($p=0,008$) соответственно. Диастолическая функция в группе с солечувствительной АГ была нарушена (соотношение максимальной скорости раннего наполнения к максимальной скорости предсердного наполнения (Е/А)) $0,92 \pm 0,23$ в сравнении с солерезистентной группой, которая была сохранной и на фоне лечения несколько улучшилась $1,03 \pm 0,30$. Несмотря на более глубокие нарушения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) исходно в группе больных солечувствительной АГ (у больных солечувствительной АГ по сравнению с солерезистентными больными

отмечен достоверно более низкий показатель $\Delta D\%$, который составил: $6,93 \pm 2,91\%$ против $9,61 \pm 3,49\%$ соответственно, $p=0,023$) именно воздействием комбинированной терапии удалось нормализовать этот показатель. Уровень МАУ исходно имел тенденцию к повышению в группе с солечувствительной АГ $28,65 \pm 27,38$ мг/24ч против $22,98 \pm 23,22$ мг/24ч в группе больных солерезистентной АГ, при этом на фоне терапии отмечалось его снижение, которое не носило достоверного характера ($p>0,05$).

В отношении комбинации индапамида с лерканидипином достоверно значимых преимуществ антигипертензивного и органопротективного эффектов с учетом солечувствительности нами не было отмечено. Тем не менее, была показана несколько лучшая степень прироста ЭЗВД на фоне терапии среди больных солечувствительной АГ по сравнению с солерезистентными больными. Несмотря на более глубокие органические поражения, такие как выраженность ГЛЖ, ДЭ исходно в группе больных солечувствительной АГ именно воздействием комбинированной терапии патогенетически связанной с солечувствительной АГ удалось достичь достоверно значимой кардио- и вазопротекции.

По влиянию изученных режимов терапии на метаболический профиль с учетом вкусовой солечувствительности достоверных различий не было найдено.

Эффективность монотерапии индапамида изучалась с учетом полиморфных маркеров генов ADD1, CYP11B2 и зофеноприла - с учетом полиморфных маркеров генов CYP11B2, ACE. С учетом распределения изученных полиморфных маркеров в дальнейшем проведен анализ по генотипам и аллельный анализ в ассоциации с исследуемыми параметрами системной/центральной гемодинамики, ДЭ и биохимических показателей крови.

На фоне терапии индапамидом показана высокая антигипертензивная эффективность в целом по группе больных независимо от исследуемого полиморфизма. Анализ в подгруппах с разным G460T полиморфизмом гена ADD1 выявил преимущества антире моделирующей терапии индапамидом у больных – носителей G-аллеля и GG-генотипа гена ADD1 по сравнению с носителями T-аллеля и GT+TT-генотипами. При этом степень снижения ИММЛЖ была больше в подгруппе больных с GG-генотипом гена ADD1 по сравнению с подгруппой больных с GT+TT-генотипами ($14,9 \pm 9,88\%$ и $9,08 \pm 8,8\%$ соответственно, $p=0,043$). Следует отметить, что только у носителей GG-генотипа отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ: до лечения – $122,8 \pm 28,1$ г/м², после лечения – $104,06 \pm 22,5$ г/м² ($p<0,05$), в большей степени за счет достоверного уменьшения ТМЖП в процессе терапии: до лечения – $1,05 \pm 0,13$ см, после лечения – $0,95 \pm 0,12$ см ($p<0,001$), чем у больных с GT+TT-генотипами: $1,04 \pm 0,4$ см и $0,99 \pm 0,13$ см соответственно ($p>0,05$). Кроме того, только у больных с GG-генотипом гена ADD1 отмечалось достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ

(ДФЛЖ) за счет уменьшения ФИН на фоне терапии: $0,096 \pm 0,018$ сек до лечения и $0,084 \pm 0,015$ сек после лечения ($p < 0,05$).

Подобного рода анализ в подгруппах с разным аллельным носительством G460T полиморфного маркера гена ADD1 выявил преимущества антиремоделирующей терапии у больных с носительством G-аллеля по сравнению с носителями T-аллеля. В процессе терапии у больных – носителей G-аллеля гена ADD1 значительно уменьшалась толщина стенок ЛЖ, а достигнутые абсолютные значения приближались к нормативным, чего не было отмечено у больных- носителей T-аллеля. Указанная динамика изменения размеров стенок ЛЖ сопровождалась значительной регрессией ММЛЖ, при этом ИММЛЖ снизился на $12,7 \pm 9,2\%$ по сравнению с носителями T-аллеля ($8,1 \pm 9,0\%$), при статистически значимой разнице ($p = 0,021$). Значительное снижение ММЛЖ у носителей G-аллеля в процессе проводимой терапии индапамидом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что только у носителей G-аллеля отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения – $0,63 \pm 0,09$ мл/г, после лечения – $0,68 \pm 0,10$ мл/г ($p < 0,02$). Столь положительная динамика ММЛЖ в процессе проводимой терапии при носительстве G-аллеля гена ADD1 сопровождалась улучшением диастолической функции сердца, на что указывала значительная положительная динамика ФИР: до лечения – $0,103 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,094 \pm 0,02$ сек ($p < 0,02$) и ФИН: до лечения – $0,119 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,088 \pm 0,02$ сек ($p < 0,001$).

Анализ вазопротективной активности индапамида не выявил особых различий по подгруппам больных с учетом носительства того или иного генотипа G460T полиморфного маркера гена ADD1. Однако, аллельный анализ показал преимущества вазопротекции индапамида у больных носителей G-аллеля. В частности, у носителей G-аллеля отмечено достоверное уменьшение толщины КИМ по сравнению с носителями T-аллеля: до лечения - $0,85 \pm 0,15$ мм и после лечения - $0,79 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$). В процессе проводимой терапии только у больных носителей G-аллеля гена ADD1 отмечалось значительное снижение уровня МАУ: до лечения - $14,0 \pm 8,3$ мг/24 ч и после лечения - $8,85 \pm 7,2$ мг/24 ч ($p < 0,001$).

На фоне терапии индапамидом показана высокая антигипертензивная эффективность в целом по группе больных независимо от С344Т полиморфного маркера гена CYP11B2. Анализ в подгруппах с разным носительством С344Т полиморфного маркера гена CYP11B2 выявил преимущества кардиопротекции на фоне терапии индапамидом у больных – носителей ТС+СС - генотипов по сравнению с носителями ТТ-генотипа. Следует отметить, что только у носителей ТС+СС-генотипов отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ: до лечения – $122,4 \pm 28,0$ г/м², после лечения – $110,0 \pm 24,9$ г/м² ($p < 0,05$). В процессе терапии у больных с ТС+СС - генотипами гена CYP11B2 значительно уменьшалась ТМЖП: до лечения – $1,04 \pm 0,13$ см, после лечения – $0,97 \pm 0,12$ см ($p < 0,02$) по сравнению с

больными носителями ТТ-генотипа: $1,08 \pm 0,17$ см и $1,03 \pm 0,15$ см соответственно ($p > 0,05$).

Аналогичный анализ в подгруппах с разным аллельным носительством С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 выявил преимущества антире-моделирующей терапии индапамидом у больных носителей Т-аллеля гена СYP11B2 по сравнению с носителями С-аллеля. В процессе терапии у больных - носителей Т-аллеля гена СYP11B2 достоверно уменьшалась как ТМЖП, так и толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в отличие от носителей С-аллеля, у которых достоверно уменьшалась толщина только МЖП. Указанная динамика изменения размеров стенок ЛЖ сопровождалась значительной регрессией ММЛЖ у носителей Т-аллеля по сравнению с носителями С-аллеля, у которых ММЛЖ снижалась, но не достоверно. Так, показатель ММЛЖ у носителей Т-аллеля до лечения составил $251,6 \pm 60,35$ г, после лечения - $223,3 \pm 55,43$ г ($p < 0,02$). Следует отметить, что степень достоверности уменьшения ИММЛЖ у носителей Т-аллеля по сравнению с носителями С-аллеля была выше, несмотря на то, что в обеих группах отмечено достоверное снижение ИММЛЖ ($p < 0,02$ против $p < 0,05$ соответственно). Значительное снижение ММЛЖ у носителей Т-аллеля в процессе проводимой терапии индапамидом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Только у носителей Т аллеля отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения - $0,62 \pm 0,10$ мл/г, после лечения - $0,66 \pm 0,10$ мл/г ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эндотелийпротективной активности индапамида с учетом С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 по динамике толщины КИМ и уровню МАУ, также свидетельствовал о преимуществах эндотелий-протекции на фоне терапии индапамидом у больных - носителей Т- аллеля гена СYP11B2. В частности, показатель КИМ, отражающий структурные сосудистые изменения, выявил значительные преимущества при носительстве Т-аллеля гена СYP11B2: до лечения - $0,85 \pm 0,16$ мм, после лечения - $0,79 \pm 0,15$ мм ($p < 0,05$). В процессе проводимой терапии в обеих группах больных отмечалось значительное снижение уровня МАУ. Следует отметить, что степень снижения уровня МАУ была достоверно выше у носителей ТТ-генотипа по сравнению с носителями ТС+СС-генотипов ($48,3 \pm 40,6\%$ против $15,4 \pm 53,1$ соответственно, $p = 0,0425$).

На фоне терапии зофеноприлом показана высокая антигипертензивная эффективность зофеноприла в целом по группе больных независимо от I/D полиморфизма гена ACE. В целом по группе прослеживалась положительная динамика показателей СПАД. Однако, анализ динамики показателей СПАД с учетом I/D полиморфизма гена ACE позволил выявить преимущества гипотензивного ответа на зофеноприл у носителей I аллеля по сравнению с носителями D аллеля. В частности, отмечалось достоверное снижение средне-суточного САД у носителей I аллеля гена ACE по сравнению с носителями D аллеля: до лечения - $132,5 \pm 11,3$ мм рт.ст. и после лечения - $127,9 \pm 11,9$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) у носителей I аллеля гена ACE против до

лечения - $131,2 \pm 14,5$ мм рт.ст. и после лечения - $125,9 \pm 12,8$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) у носителей D аллеля гена ACE. Следует отметить, что индекс нагрузки САД днем также значительно снижался у носителей I аллеля по сравнению с носителями D аллеля: до лечения - $34,1 \pm 24,6\%$ и после лечения - $23,4 \pm 25,7\%$ ($p < 0,05$) у носителей I аллеля гена ACE против до лечения - $31,7 \pm 29,0\%$ и после лечения - $22,9 \pm 27,3\%$ ($p > 0,05$) у носителей D аллеля гена ACE. Аналогичная картина отмечалась в отношении индекса нагрузки ДАД ночью, значительное снижение которого было отмечено также у носителей I аллеля по сравнению с носителями D аллеля: до лечения - $44,1 \pm 29,0\%$ и после лечения - $31,8 \pm 31,5\%$ ($p < 0,05$) у носителей I аллеля гена ACE против до лечения - $42,7 \pm 28,7\%$ и после лечения - $34,0 \pm 26,4\%$ ($p > 0,05$) у носителей D аллеля гена ACE.

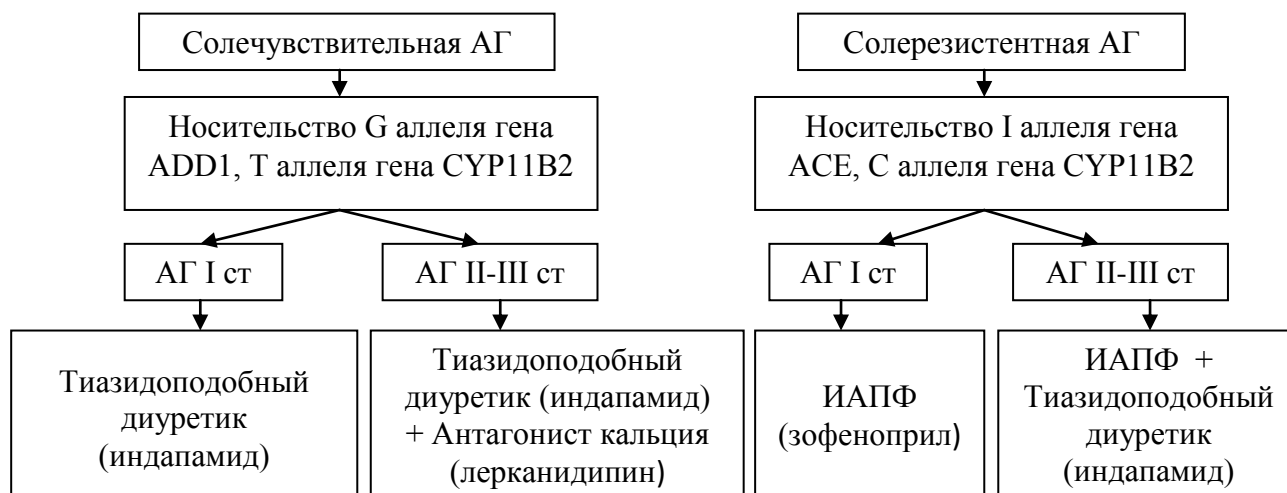
Изучение динамики морфо-функциональных параметров левого желудочка на фоне проводимой терапии зофеноприлом с учетом I/D полиморфизма гена ACE выявило преимущества кардиопротекции у больных носителей ID- и II-генотипов, при этом степень снижения ИММЛЖ была больше в подгруппе больных с I/D-генотипом гена ACE по сравнению с подгруппой больных с DD-генотипом ($9,01 \pm 5,58\%$ и $1,9 \pm 11,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что только у носителей ID- и II-генотипов отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ: до лечения – $120,3 \pm 25,85$ г/м², после лечения – $109,5 \pm 24,83$ г/м² ($p < 0,001$) у больных с ID-генотипом, в большей степени за счет достоверного уменьшения ТМЖП в процессе терапии: до лечения – $1,09 \pm 0,15$ см, после лечения – $1,02 \pm 0,12$ см ($p < 0,001$); до лечения – $124,49 \pm 27,25$ г/м², после лечения – $115,95 \pm 24,43$ г/м² ($p < 0,02$) у больных с II-генотипом, в большей степени за счет достоверного уменьшения ТЗСЛЖ в процессе терапии: до лечения – $0,89 \pm 0,10$ см, после лечения – $0,84 \pm 0,07$ см ($p < 0,02$); Кроме того, только у больных с II-генотипом гена ACE отмечалось значительное улучшение ДФЛЖ за счет уменьшения ФИР на фоне терапии: $0,121 \pm 0,02$ сек до лечения и $0,113 \pm 0,02$ сек после лечения ($p < 0,05$).

Подобного рода анализ в подгруппах с разным аллельным носительством I/D полиморфизма гена ACE не выявил особых различий кардиопротективной эффективности зофеноприла у больных АГ. Напротив, анализ вазопротективной активности зофеноприла выявил преимущества в процессе терапии у носителей I аллеля гена ACE. В частности, была отмечена значительная положительная динамика толщины КИМ: у носителей I аллеля до лечения – $0,96 \pm 0,29$ мм, после лечения – $0,88 \pm 0,23$ мм ($p < 0,001$). При этом только у носителей I аллеля гена ACE этот показатель достиг нормативных значений. Анализ вазопротективной активности зофеноприла с учетом носительства того или иного генотипа I/D полиморфизма гена ACE выявил преимущества в подгруппах больных с ID- и II-генотипами. Так, толщина КИМ в процессе терапии значительно уменьшалась в подгруппах с ID- и II-генотипами в сравнении с DD-генотипом.

На фоне терапии зофеноприлом показана высокая терапевтическая эффективность зофеноприла в целом по группе больных с достоверным преимуществом по достижению целевого уровня САД у носителей ТС+СС-генотипов С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2. Целевые уровни АД по САД были достигнуты в целом в 87,2% случаев, у больных с ТТ-генотипом гена СYP11B2 – в 60%, с ТС+СС-генотипами – 96,6% ($\chi^2=8,889$, $df=1$, $p=0,003$). Подобного рода анализ в подгруппах с разным аллельным носительством С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 выявил преимущества антигипертензивной терапии у больных носителей С аллеля гена СYP11B2 по сравнению с носителями Т аллеля. Так, целевой уровень САД среди носителей С аллеля был достигнут в 97,2% случаев против 76,2% среди носителей Т аллеля ($\chi^2=7,078$, $df=1$, $p=0,0078$). Одновременное достижение целевого САД и ДАД: 88,9% и 71,4% больных, соответственно при $\chi^2=3,624$, $df=1$, $p=0,0569$. В целом по группе была продемонстрирована значительная антиремоделирующая эффективность зофеноприла. Однако, анализ в подгруппах с разным носительством генотипов С344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 выявил преимущества антиремоделирующей терапии зофеноприлом у больных АГ носителей ТС+СС генотипов гена СYP11B2 по сравнению с носителями ТТ-генотипа. Следует отметить, что только при носительстве ТС+СС-генотипов гена СYP11B2 отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ, так в подгруппе больных с ТС+СС-генотипами этот показатель составил: до лечения – $118,1 \pm 23,8$ г/м², после лечения – $108,8 \pm 24,0$ г/м² ($p < 0,001$). Значительное снижение ММЛЖ в целом по группе и у носителей ТС+СС-генотипов гена СYP11B2 в процессе проводимой терапии зофеноприлом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что только у носителей ТС+СС-генотипов отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения – $0,62 \pm 0,08$ мл/г, после лечения – $0,66 \pm 0,09$ мл/г ($p < 0,02$). Столь положительная динамика ММЛЖ в процессе проводимой терапии в целом по группе сопровождалась улучшением диастолической функции сердца, на что указывала значительная положительная динамика ФИР: до лечения – $0,115 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,109 \pm 0,02$ сек ($p < 0,001$). В целом по группе прослеживалось положительное влияние зофеноприла на структурные сосудистые изменения. В частности, толщина КИМ достоверно уменьшалась как у носителей С аллели, так и у носителей Т аллели гена СYP11B2. Тем не менее, нормализация этого показателя отмечалась только при носительстве С аллеля гена СYP11B2.

По влиянию изученных режимов терапии на метаболический профиль с учетом полиморфизма генов, регулирующих водно-солевой обмен, достоверных различий не было найдено.

Алгоритм лечения солечувствительной и солерезистентной АГ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди больных АГ узбекской национальности как в целом по группе, так и при разделении по половому признаку выявлено значительное преобладание больных с высоким порогом вкусовой чувствительности (ПВЧПС) к поваренной соли по отношению к значениям среднего и низкого ПВЧПС: в целом по группе 61,9% против 21,2% и 16,9% соответственно, что демонстрирует значительное превалирование солечувствительной АГ. Напротив, среди здоровых лиц достоверно чаще встречался низкий ПВЧПС.

2. Выявлены достоверно выраженные поражения органов мишеней (ГЛЖ, ДДЛЖ, ДЭ) и высокая скорость утреннего подъема САД и ДАД в группе больных солечувствительной АГ по сравнению с группой солерезистентной АГ, что определяет высокий сердечно-сосудистый риск у больных солечувствительной АГ.

3. Распространенность генотипов и аллелей генов, участвующих в ретенции воды и соли характеризовалась достоверным накоплением GG-, GT- генотипов и G-аллеля гена ADD-1, AA-генотипа и A-аллеля гена CACNA1c, T-аллеля гена EDNRA как у больных АГ, так и у здоровых лиц узбекской национальности. На основании генетических моделей наследования выявлено, что G аллель G6986A полиморфного маркера гена CYP3A5 является фактором предрасположенности к АГ у лиц узбекской национальности (частоты G и A аллелей 81% и 19% соответственно), а также найдена тенденция к ассоциативной связи T-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 с АГ (частоты T и C аллелей 61,3% и 38,7%).

4. Носительство T-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 и носительство A-аллеля 52797G>A полиморфного маркера гена CACNA1 ассоциируется с солечувствительной АГ. В группе солерезистентной АГ выявлено достоверно большее накопления G-аллеля G460T полиморфного маркера гена ADD-1, чем среди больных солечувствительной АГ. Указанные генетические полиморфизмы определены как генетические маркеры, ассоциирующиеся с солечувствительностью. Носительство TT-генотипа и T

аллеля С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 неблагоприятно в отношении развития ГЛЖ и ДДЛЖ у больных АГ.

5. Трехмесячная монотерапия индапамидом продемонстрировала лучшую антигипертензивную, кардио- и вазопротективную эффективность у больных солечувствительной АГ по сравнению с солерезистентной АГ. Трехмесячная монотерапия зофеноприлом у больных АГ обеспечивает высокий антигипертензивный эффект, при этом улучшая показатели СПАД, эффективнее в подгруппе солерезистентных больных.

6. Комбинированная терапия индапамидом и периндоприлом оказалась значительно эффективнее по влиянию на параметры суточного профиля АД и по степени улучшения эндотелиальной функции в группе больных с солерезистентной АГ по сравнению с солечувствительной АГ. Антигипертензивная и органопротективная эффективность комбинированной терапии индапамидом и лерканидипином была более выраженной у больных солерезистентной АГ. Однако, несмотря на более глубокие нарушения функции эндотелия в группе больных солечувствительной АГ, именно воздействием комбинации лерканидипина и индапамида, патогенетически связанной с солечувствительной АГ, удалось нормализовать этот показатель.

7. Выявлены значительные преимущества антиремоделирующей эффективности индапамида у больных, носителей G-аллеля гена ADD-1 по сравнению с носителями T-аллеля, а также у больных носителей T-аллеля гена СYP11B2 по сравнению с носителями С-аллеля, что выражалось в достоверной регрессии ГЛЖ, снижении ММЛЖ и улучшении функции эндотелия.

8. Носительство D-аллеля гена ACE и носительство T-аллеля гена СYP11B2 лимитирует антигипертензивную и антиремоделирующую эффективность зофеноприла у больных АГ. При этом выраженность ГЛЖ и ДДЛЖ ассоциировалась с носительством TT-генотипа и T-аллеля гена СYP11B2.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.26.04.2018.TIB.64.01. ON AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREES AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

ABDULLAEVA GUZAL JALOLIDDINOVNA

**CLINICAL AND PHARMACOGENETIC PECULIARITIES OF SALT-
SENSITIVE ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE ACCOUNT OF
GENES REGULATING WATER-SALT EXCHANGE**

14.00.06 – Cardiology

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor (DSc) on medical sciences**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.1.DSc/Tib293.

The dissertation was carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology.

The abstract of the doctoral dissertation in the three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of the Scientific Council (www.cardiocenter.uz) and the information – educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	Khamidullaeva Gulnoz Abdusattarovna Doctor of Medicine
Official opponents:	Gadaev Abdugaffur Gadaevich Doctor of Medicine, Professor Rosihodjaeva Gulnora Akhmedovna Doctor of Medicine, Professor Abdullayeva Charos Abdudjalilovna Doctor of Medicine
Leading organization:	Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budget Office «National Medical Research Center» of Cardiology (Russian Federation)

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____ 2018, at _____ at the meeting of the Scientific Council number DSc.26.04.2018.Tib.64.01. at Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (Adress: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru)

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (is registered under № _____). Adress: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67.

The abstract of dissertation sent out «_____» _____ 2018 year.
(Protocol of mailing № _____ from «_____» _____ 2018 year).

R.D. Kurbanov
Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine Doctor of Medicine academician

M.G. Mukhamedova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.B. Shek
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Professor

INTRODUCTION (abstract of the (DSc) dissertation)

The aim of the research: to determine the features of cardiovascular remodeling processes and aspects of antihypertensive therapy, with account of the salt sensitivity and polymorphism of genes involved in water-salt metabolism.

Research objectives:

to study the occurrence of salt-sensitive arterial hypertension (AH) among people of Uzbek nationality.

to study the phenomenon of salt sensitivity in patients with AH in association with the lesions of target organs.

to determine the characteristics of the daily blood pressure profile (DBPP) taking into account the salt taste-sensitivity in patients with AH.

to evaluate the distribution of polymorphism in genes involved in water-salt metabolism in patients with AH in order to identify genetic determinants of salt sensitivity.

to evaluate the clinical efficacy of mono- and complex therapy with antihypertensive drugs, depending on the salt-sensitivity of AH.

to determine the pharmacogenetic features of the effect of antihypertensive therapy in patients with AH.

to develop a differentiated approach to the therapy of AH taking into account the polymorphism of the studied genes and the salt sensitivity of AH.

The object of the research were 225 patients (males/females) of Uzbek nationality with AH of I-III degrees (ESC / ESH, 2013). The control group consisted of 148 healthy people of Uzbek nationality of both sexes.

Scientific novelty of the research is as follows:

for the first time the features of the development of salt-sensitive AH in persons of Uzbek nationality have been determined;

revealed significant lesions of the target organs (left ventricular hypertrophy (LVH), left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), endothelial dysfunction (ED)) and a high rate of morning systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) rise in the group of patients with salt-sensitive AH in comparison with the group of salt-resistant hypertension, which determines the high cardiovascular risk in patients with salt-sensitive AH;

the specifics of the prevalence of polymorphisms of ADD-1, CACNA1c, EDNRA, and CYP3A5 genes in AH patients of Uzbek nationality have been determined;

molecular genetic markers of salt-sensitive AH in patients of Uzbek nationality were identified;

a differentiated approach to monotherapy with indapamide, zofenopril, as well as combined therapy with perindopril/indapamide and indapamide and lercanidipine, taking into account salt sensitivity in patients with AH have been justified;

the pharmacogenetic features of the response to monotherapy of indapamide and zofenopril in patients with AH in account with for the polymorphism of the ACE, CYP11B2, ADD-1 genes were determined

Implementation of the research results.

Based on the results of the study of clinical hemodynamic aspects of hypertension and the development of optimal regimens of pharmacotherapy:

the methodical recommendations on the theme "The differentiated approach to the antihypertensive therapy in patients with salt-sensitive arterial hypertension" were issued and approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/27 of February 12, 2018). Application of the results showed a positive effect of indapamide in the treatment of salt-sensitive AH and allowed to carry out preventive measures to limit the intake of salt in patients with AH;

the obtained results on the investigation of clinical and hemodynamic determinants of salt-sensitive hypertension and criteria for early diagnosis and optimization of pharmacotherapy are introduced into practical public health and have been applying in departments of the Republican Specialized Center, Tashkent Regional Cardiological Dispensary, Syrdarya Regional Cardiological Dispensary (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/53 of March 23, 2018 years). Thus, introduction and application of the results of the study, contributed to an early diagnosis of salt-sensitive hypertension, timely assessment of the clinical course of the disease and the risk of complications, and resulted in an effective approach to treatment and prevention of disease followed by improvement of the life quality of patients;

individualized differentiated treatment of salt-sensitive and salt-resistant hypertension taking into account the threshold of taste sensitivity to salt was introduced into the practice of the Tashkent regional Cardiological Dispensary, the Syrdarya Regional Cardiology Dispensary, the Consultative Polyclinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cradiology (Conclusion No. 8H-p/27 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 12 February 2018). In this case, the use of monotherapy with indapamide in patients with salt-sensitive hypertension, monotherapy with zofenopril in patients with resistant hypertension allowed achieving target blood pressure levels and saving funds for treatment by 20%.

Structure and the scope of the dissertation.

The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, and list of literature. The volume of the thesis is 231 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Срожидинова Н.З., Курбанова Д.Р., Каримова И.А., Курбанов Р.Д. Молекулярно-генетические аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эффективности фармакотерапии при эссенциальной гипертензии// Кардиология СНГ. – Россия, 2006. том IV - № 1.- С.27-32. (14.00.00; №61)

2. Машарипов Ш.М., Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Бекбулатова Р.Ш.. Новые подходы к лечению эссенциальной гипертензии у больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений// Журнал теоретической и клинической медицины. – Узбекистан, 2006.- № 4.- С. 31-34. (14.00.00; №3)

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 гипертензией узбекской национальности// Кардиология. – Россия, 2007. – том 47. – №4. – С. 54-58. (14.00.00; №61)

4. Закирова Ф.А., Срожидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А. Елисеева М.Р. Особенности суточного профиля артериального давления у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от полиморфизма генов РААС// Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, - 2007.- № 1.- С.32-36. (14.00.00; №10)

5. Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.А., Жмырко Е.В., Мухаммедов Р.С. ПЦР-технология в изучении генетического полиморфизма генов-кандидатов эссенциальной гипертензии// Журнал «ДАН». - Узбекистан, 2007.- №3. -С.74-76. (02.00.00; №8)

6. Абдуллаев А.А., Абдуллаева Г.Ж., Жмырко Е.В. Возможности мультиплексного ПЦР анализа с применением меченных праймеров// Журнал «ДАН».-Узбекистан, 2008.- №1.-С.89-92. (02.00.00; №8)

7. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаев А.А. Неравновесное сцепление генов-кандидатов эссенциальной гипертензии// Журнал Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан, 2010.- №1.- С. 69-72. (14.00.00; №10)

8. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В., Курбанова Д.Р., Елисеева М.Р. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности// Журнал Теоретической и клинической медицины.-Узбекистан, 2011.- №6.-С. 21-25. (14.00.00; №3)

9. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Мухаммедов Р.С. С825Т полиморфизм гена GNB3 и солечувствительность у больных

эссенциальной гипертонией// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2011.- № 1-2.- С. 36-39. (14.00.00; №10)

10. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Кеворков А.Г., Косогорова С.А., Мухаммедов Р.С. Риск развития эссенциальной гипертензии при несбалансированном потреблении пищевой соли// Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология».-Узбекистан, 2011.- №1-2.- С. 150-152. (14.00.00; №15)

11. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш. Значение вкусовой солечувствительности в стратификации риска у больных артериальной гипертензией// Меджурнал Узбекистана.-Узбекистан, 2012.- № 5.-С. 26-30. (14.00.00; №8)

12. Абдуллаева Г.Ж., Алиева З.Х., Мирзалиева Н.Б., Бекбулатова Р.Ш., Каримова Б.Ш., Мансурова В.Х., Мирахмедова О. Х., Хамидуллаева Г.А. Клинико-гемодинамические особенности больных артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений// Журнал Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан, 2013.- № 1-2.- С. 23-28. (14.00.00; №10)

13. Абдуллаева Г.Ж., Срожидинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Турсунова Н.Б. Влияние монотерапии индапамидом на эндотелиальную функцию у больных ЭГ// Журнал Клиническая и теоретическая медицина.-Узбекистан, 2013.- №4- С.76-79. (14.00.00; №3)

14. Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Абдуллаева Г.Ж., Срожидинова Н.З., Курбанова Д.Р., Шакирова Н.Ш. Возможности органопротекции комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и лерканидипином у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Журнал Кардиология в Беларуси. – Беларусь, 2014.-№4.- С. 15-24. (14.00.00; №62)

15. Хамидуллаева Г.А., Срожидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б. Анtireмоделирующая эффективность и безопасность клинического применения антигипертензивного препарата Зокардис у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2014.- №3.- С.5-10. (14.00.00; №10)

16. Абдуллаева Г.Ж., Трутнева Е.И., Хамидуллаева Г.А. Клинико-гемодинамические особенности у больных артериальной гипертензией узбекской национальности с учетом А6986G полиморфизма гена СYP3A5// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2014.- №3.- С.36-42. (14.00.00; №10)

17. Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б., Трутнева Е.И., Хамидуллаева Г.А. Анtireмоделирующая эффективность индапамида, ассоциированная с С-344Т полиморфизмом гена альдостерон-синтазы у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Журнал Кардиология в Беларуси. - Беларусь, 2015.- №2.- С. 117-127. (14.00.00; №62)

18. G. Abdullaeva, G. Khamidullaeva. The clinical efficacy of Indapamide in account with Alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism in Uzbek hypertensive

patients// International Journal of Biomedicine. – USA, 2015.- № 3.- P.133-136. (15.00.00; №1)

19. G.A. Khamidullaeva, G.J. Abdullaeva, L.Sh. Khafizova, N.Z. Srojidinova, N.B. Tursunova, D.R. Kurbanova, N.Sh. Shakirova. Antiremodelling efficacy and clinical safety of zofenopril in patients with mild to moderate arterial hypertension// International Journal of Biomedicine. – USA, 2015.- № 4.- P.198-202. (15.00.00; №1)

20. Абдуллаева Г.Ж. Антигипертензивная и нефропротективная эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2015.- №4.- С. 11-17. (14.00.00; №10)

21. Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаев А.А. Роль T323C полиморфный вариант гена ENDR A и артериальная гипертензия у лиц узбекской национальности// Кардиология в Беларуси.-Беларусь, 2016.- том 8.- №2- С. 209-218. (14.00.00; №62)

22. Абдуллаева Г.Ж. Суточный профиль артериального давления с учетом порога вкусовой солечувствительности у больных артериальной гипертензией// Журнал Кардиология Узбекистана. - Узбекистан, 2017.- №2.- С.3-8. (14.00.00; №10)

II бўлим (II часть; part II)

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

24. 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.

25. Курбанов Р.Д., Хамидуллаева Г.А. Артериал гипертония. Разделы «Артериал босимни улчаш усуллари», «Артериал гипертониянинг профилактикасини ташкил этиш чоратадбирлари»// «Nosirlik Yog'kduisi».- Тошкент, 2017.-358с.

26. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Каримова Б.Ш., Абдуллаева Г.Ж., Срождинова Н.З., Каримова И.А. Фармакогенетические подходы к терапии эссенциальной гипертонии// Методическое пособие.-Ташкент, 2005.- 57с.

27. 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// Методической пособие. – Ташкент, 2010. – 72с.

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

29. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Шакирова Н.Ш., Курбанова Д.Р., Алиева З.Х. Изменение образа жизни – основа профилактики артериальной гипертензии// Методическое пособие. - Ташкент, 2014г.- 48с.

30. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Шакирова Н.Ш., Курбанова Д.Р., Алиева З.Х. Турмуш тарзини ўзгартириш - артериал гипертензия профилактикасининг асоси// Шифокорлар учун кулланма.-Тошкент, 2014.- 48б.

31. Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р. Артериал босимни суткалик мониторинглар// Шифокорлар учун услубий кулланма.- Тошкент, 2015. -32 с.

32. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Халикова А.Б., Каримова Б.Ш. Роль повышенного потребления поваренной соли в увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений// Методическое пособие.- Ташкент, 2016.- 40 с.

33. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А. Дифференцированный подход к назначению антигипертензивной терапии у больных солечувствительной артериальной гипертензией// Методические рекомендации.- Ташкент, 2018.-23 с.

34. Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Каримова Б.Ш. Значение солечувствительности в оптимизации и диагностике больных ЭГ с высоким кардиоваскулярным риском// Информационное письмо № 0396.- Ташкент, 2013.

35. Елисеева М.Р, Абдуллаева Г.Ж., Сирожиддинова Н.З., Курбанова Р.Д., Каримова И.А., Курбанов Р.Д. Молекулярно-генетические аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эффективности фармакотерапии при эссенциальной гипертензии// Кардиология СНГ.-Россия.- том IV, 2006.- № 1.- С.27-32.

36. Машарипов Ш.М., Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Бекбулатова Р.Ш. Новые подходы к лечению эссенциальной гипертензии у больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений// Журнал теоретической и клинической медицины.- Узбекистан, 2006.- № 4.- С. 31-34.

37. Абдуллаева Г.Ж., Абдуллаев А.А., Жмырко Е.В., Мухаммедов Р.С. ПЦР-технология в изучении генетического полиморфизма генов-кандидатов эссенциальной гипертензии// Журнал «ДАН».-Узбекистан, 2007.- №3.-С.74-76.

38. Абдуллаев А.А., Абдуллаева Г.Ж., Жмырко Е.В. Возможности мультиплексного ПЦР анализа с применением меченных праймеров// Журнал «ДАН». - Узбекистан, 2008.- №1.-С.89-92.

39. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Турсунова Н.Б. Оценка антигипертензивной и кардиопротективной эффективности индапамида у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в режиме монотерапии// Журнал Артериальная гипертензия.- Украина, 2014.-№2.- С. 45-50.

40. Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Каримова Б.Ш. Особенности вкусовой солечувстви-

тельности у мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией// Журнал Профилактическая медицина.-Россия, 2014.-№3.-С.50-54.

41. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В. Эффективность индапамида ассоциированная с G460T полиморфизмом гена α -аддуцина у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Медицина.-Казахстан, 2014.-7/145.-С.2-8.

42. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш. Влияние трехмесячной комбинированной терапии индапамида с лерканидипином на параметры внутрисердечной гемодинамики в зависимости от солечувствительности у больных эссенциальной гипертензией// Центрально-Азиатский Медицинский Журнал.-Киргизия, 2014.-том XX.-№4.-С.271-275.

43. Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А., Курбанов Р.Д. Клиническая эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Евразийский Кардиологический Журнал.-Россия, 2016.- №1.- С. 48-55. (Импакт фактор РИНЦ 0,472).

44. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.Ж., Абдуллаева Г.Ж., Срождинова Н.З., Мухамедов Р.С., Жмырко Е. Распространенность генов-кандидатов среди лиц узбекской национальности, страдающих эссенциальной гипертензией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-Россия, 2006.- № 5.- 6(приложение).- С.138-139.

45. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Бекбулатова Р.Ш. Дисфункция эндотелия у больных эссенциальной гипертензией, связь с генетическими маркерами// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-Россия, 2006.- № 5.- 6(приложение).- С.403.

46. Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Жмырко Е. Носительство полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы среди лиц узбекской национальности, страдающих эссенциальной гипертензией// Российский национальный конгресс кардиологов. Конгресс кардиологов стран СНГ. Москва, 2007.- Материалы конгресса.- С. 97-98.

47. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Молекулярно-генетические маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ узбекской национальности// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2008.- №2. - С72.

48. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б. Генетический полиморфизм и сердечно-сосудистое ремоделирование у лиц узбекской национальности, страдающих эссенциальной гипертензией// Международная научно-практическая конференция «Современная кардиология: эра инноваций».- 24-25 июня 2010.-Томск, - Сибирский медицинский журнал.-Россия, 2010.- № 2.- С. 134-135.

49. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Курбанова Д.Р., Абдуллаева Г.Ж. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов генов ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы с эссенциальной гипертонией // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От фундаментальных исследований – к инновационным медицинским технологиям».- 16-18 сентября 2010.- Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова.- Россия, Санкт-Петербург, 2010.- С. 118.

50. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. C825T полиморфизм гена GNB3 и солечувствительность у больных эссенциальной гипертензией// Сборник тезисов II международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Россия, Тюмень, 20-21 мая 2011. -С. 225.

51. Абдуллаева Г.Ж. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. Кардиология в Беларуси.- Беларусь, 2011.- 5(18).-С. 260.

52. Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б. Изучение ассоциации генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с эссенциальной гипертонией и сердечно-сосудистым ремоделированием// Сборник тезисов конференции «Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертензии». - Россия, Тюмень, май 2011. - С.17.

53. Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. Чувствительность к соли и артериальное давление с учетом генетических факторов при эссенциальной гипертонии// Республиканская научно-практическая конференция. –Ташкент, май 2011. Журнал кардиология Узбекистана.- Узбекистан, 2011. -№1-2. - С. 96.

54. Nagay A.V., Khamidullaeva G.A., Abdullaeva G.J. C825T polymorphism of GNB3 gene and salt sensitivity in patients with essential hypertension// European Meeting on Hypertension ESH. Milan, June 2011. Постерный доклад №1121.

55. Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Абдуллаева Г.Ж., Каримова Б.Ш. Ассоциация параметров суточного профиля АД с маркерами сердечно-сосудистого ремоделирования у больных эссенциальной гипертонией// Конгресс ВНОК, Москва, октябрь 2011г.

56. Абдуллаева Г.Ж. Микросателлитное картирование с учетом региональной принадлежности у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности// Тезисы конференции «Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней», 2012.- С.8.

57. Абдуллаева Г.Ж. Вкусовая солечувствительность и метаболические нарушения у больных артериальной гипертензией// Конгресс кардиологов тюркоязычных стран, Баку, 2012. – С. 40.

58. Абдуллаева Г.Ж. Значение вкусовой солечувствительности в развитии сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией// Конгресс кардиологов тюркоязычных стран, Баку, 2012. – С. 39.

59. Nagay A., Khamidullaeva G.A., Abdullaeva G.J. Relationship salt sensitivity and C825T polymorphism of GNB3 gene in patients with essential hypertension// Journal of Hypertension. – 2012.-Vol 30.- e-Supplement A.- e531.

60. G.J.Abdullaeva. Peculiarities of diastolic heart function in salt-sensitive patients with arterial hypertension// Journal of Hypertension.- 2013.- Vol31.- e-Suppl A.- e311.

61. N. Srojidinova, G. Khamidullaeva, G.Abdullaeva, N. Shakirova, L.Khafizova. Antihypertensive and antiremodeling efficiency of indapamide// Journal of Hypertension.- 2013.- Vol31.- e-Suppl A.- e187.

62. Абдуллаева Г.Ж. Влияние уровня артериального давления на параметры центральной гемодинамики у больных эссенциальной гипертензией с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений// Московский международный кардиологический форум, Москва. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013.- 12 (март).- С.6.

63. Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Каримова Б.Ш., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Кеворков А.Г. Значение высокого порога вкусовой солечувствительности в развитии эссенциальной гипертензии// IX ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, Иваново, 2013. Сборник тезисов, С.17.

64. Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш. Антигипертензивная и органопротективная эффективность индапамида// IX ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, Иваново, 2013. Сборник тезисов, С.9.

65. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Каримова Б.Ш., Срождинова Н.З., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш. Особенности суточного профиля АД с учетом вкусовой чувствительности у больных артериальной гипертензией// Республиканская научно-практическая конференция. Журнал Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2013.- №1-2.- С.139.

66. Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом// Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации». Москва, 2013. Сборник тезисов.-С. 15-16.

67. Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А. Эндотелийпротективная эффективность монотерапии индапамидом у больных артериальной гипертензией// Российский национальный конгресс кардиологов, Санкт- Петербург, 2013г. Материалы конгресса.- С. 34.

68. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Срождинова Н.З., Шакирова Н.Ш. Оценка антигипертензивной эффективности монотерапии индапамидом в зависимости от солечувствительности больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// III Евразийский конгресс кардиологов, Москва, 2014. Сборник тезисов.- С.12-13.

69. Абдуллаева Г.Ж. Взаимосвязь вкусовой солечувствительности и диастолической дисфункции левого желудочка у больных артериальной гипертензией// III Евразийский конгресс кардиологов, Москва, 2014. Сборник тезисов.- С.3.

70. Khamidullaeva G.A., Srojidinova N.Z., Hafizova L.Sh., Abdullaeva G.J., Shakirova N.Sh. Antihypertensive and organ protective efficacy of indapamide monotherapy and its combination with lercanidipine in hypertensive patients// 2^{4th} European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection & ISH, 13-16 June, 2014, Greece. Journal of Hypertension 2014.- Volume 32.- e-Supplement 1.- e367.

71. Abdullaeva G.J., Kurbanov R.D., Khamidullaeva G.A. The morning blood pressure surge velocity and salt-sensitivity in patients with essential hypertension// 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection & ISH, 13-16 June, 2014, Greece, Journal of Hypertension 2014.- Volume 32.- e-Supplement 1.- e15.

72. Abdullaeva G.J., Tursunova N.B., Khamidullaeva G.A. The significance of arterial hypertension level in development of heart remodeling// 24th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection & ISH, 13-16 June, 2014, Greece, Journal of Hypertension 2014.- Volume 32.- e-Supplement 1.- e444.

73. Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш. Эффективность комбинированной терапии индапамида с лерканидипином. III Евразийский конгресс кардиологов, 2014. Москва. Сборник тезисов.- С.14.

74. Абдуллаева Г. Ж., Трутнева Е. И., Хамидуллаева Г.А. A6986G полиморфизм гена CYP3A5 при артериальной гипертензии// III Евразийский конгресс кардиологов, 2014 Москва. Сборник тезисов.- С. 1.

75. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Шакирова Н.Ш., Абдуллаева Г.Ж. Параметры сердечно-сосудистого ремоделирования у больных эссенциальной гипертензией в зависимости от солечувствительности// Ежегодная республиканская научно-практическая конференция «Современная кардиология: инновационные технологии и их внедрение», Ташкент, 30-31 мая 2014. Журнал Кардиология Узбекистана.- Узбекистан, 2014.-№2.- С.357.

76. Абдуллаева Г.Ж., Трутнева Е. Хамидуллаева Г.А. Роль полиморфного маркера A6986G гена CYP3A5 в развитии сосудистого ремоделирования у больных АГ узбекской национальности// Ежегодная республиканская научно-практическая конференция «Современная кардиология: инновационные технологии и их внедрение», Ташкент, 30-31 мая 2014г. Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2014.-№2.- С.194.

77. Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б., Шакирова Н.Ш. Органопротективная эффективность монотерапии индапамидом и комбинированного применения индапамида с лерканидипином у больных артериальной гипертензией// Журнал Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2014.-№2.- С.355-356.

78. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Шакирова Н.Ш., Абдуллаева Г.Ж. Оценка антигипертензивной и антиремоделирующей эффективности комбинированной терапии индапамида с лерканидипином в зависимости от солечувствительности// Ежегодный конгресс Российского Кардиологического Общества, Казань, Россия, 2014г. Сборник тезисов.- С.492.

79. Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хафизова Л.Ш., Турсунова Н.Б. Клиническая эффективность индапамида с учетом G460T полиморфизма гена α -аддуцина у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Ежегодный конгресс Российского Кардиологического Общества, Казань, Россия, 2014г. Сборник тезисов.- С.40.

80. Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А. Солечувствительная АГ и G460T полиморфизм гена α -аддуцина// Ежегодный конгресс Российского Кардиологического Общества, Казань, Россия, 2014г. Сборник тезисов.- С.39.

81. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Срождинова Н.З. Влияние трехмесячной комбинированной терапии индапамида с лерканидипином на поражение органов мишеней в зависимости от солечувствительности у больных эссенциальной гипертензией. Ежегодная конференция терапевтов Узбекистана, ноябрь 2014г.

82. GA Khamidullaeva, GJ Abdullaeva, AV Nagay Clinical efficacy of indapamide use in Uzbek hypertensive patients in according G460T polymorphism of α -adducin gene. ESC Working Groups on Hypertension and the Heart & Peripheral Circulation, 24-25 October 2014, Prague, Czech Republic.

83. Abdullaeva G.J., Khamidullaeva G.A. Antiremodeling efficacy of indapamide in account with G460T polymorphism of alfa-adducine gene in Uzbek Hypertensive patients. Journal of Hypertension 2015.- Volume33.-e-Supplement1.- e 512.

84. Abdullaeva G.J., Kurbanov R.D. Cardioprotective efficacy indapamide in account with C-344T polymorphism of CYP11B2 gene in Uzbek Hypertensive patients. Journal of Hypertension 2015.-Volume33.-e-Supplement1.- e 512.

85. Abdullaeva G.J., Kurbanov R.D. The influence of G460T polymorphism of alfa-adducine gene on development left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive patients. Journal of Hypertension 2015.-Volume33.-e-Supplement1.- e 512.

86. Khamidullaeva G.A., Srojidinova N.Z., Abdullaeva G.J., Kurbanova D.R., Shakirova N.Sh., Tursunova N.B. Antiremodeling efficacy and clinical safety of zofenopril in patients with mild to moderate arterial hypertension. Journal of Hypertension 2015.- Volume33.-e-Supplement1.- e 456.

87. Khamidullaeva G.A., Srojidinova N.Z., Trutneva E.I., Abdullaeva G.J. 527974G>A polymorphism of L-type calcium channel α 1c-subunit gene in Uzbek hypertensive patients. Journal of Hypertension 2015.- Volume33.-e-Supplement1.- e 510.

88. Хамидуллаева Г.А., Трутнева Е.И., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Распространенность и взаимосвязь с сердечно-сосудистым ремоделированием гена рецепторов кальциевых каналов L-типа у больных эссенциальной гипертензией. VI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с X Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 2015. Сборник тезисов.- С. 161-162.

89. Абдуллаева Г.Ж. Влияние G460T полиморфного маркера гена α -аддуцина на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. VI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» 20-22 мая 2015 г. в г. Тюмени. Сборник тезисов.- С. 17-18.

90. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Трутнева Е.И., Турсунова Н.Б. Эффективность индапамида, ассоциированная с C-344T полиморфизмом гена альдостерон-синтазы у больных артериальной гипертензией узбекской национальности. VI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» 20-22 мая 2015 г. в г. Тюмени. Сборник тезисов.- С. 16-17.

91. Хамидуллаева Г.А., Срожидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б. Анtireмоделирующая эффективность и безопасность клинического применения зофеноприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// XI Ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной Гипертонии, 18 марта - 20 марта 2015, г. Кемерово. Сборник тезисов.- С.8.

92. Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б. Кардиопротективная эффективность индапамида с учетом G460T полиморфного маркера гена α -аддуцина на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Международный форум кардиологов и терапевтов 30 марта-1апреля 2015г, г. Москва Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-Россия, 2015. - 14 (март).- С. 4-5.

93. Абдуллаева Г.Ж. Вазопротективная эффективность индапамида с учетом G460T полиморфного маркера гена α -аддуцина на развитие гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Международный форум кардиологов и терапевтов 30 марта-1апреля 2015г, г. Москва Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-Россия, 2015.- 14 (март).- С. 5-6.

94. Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Срожидинова Н.З. Влияние монотерапии зофеноприлом на суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией// III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». 21-23 мая 2015г., Санкт-Петербург. Артериальная гипертензия.-Россия, 2015.-Том №21.- Приложение 1.- С.186-187.

95. Срожидинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Турсунова Н.Б. Солечувствительность и сердечно-сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии// III Международный конгресс «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней». 21-23 мая 2015г., Санкт-Петербург. Артериальная гипертензия.-Россия, 2015.- Том №21.- Приложение 1.- стр.171.

96. Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Абдуллаева Г.Ж. Метаболическая нейтральность и клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом// VII съезд кардиологов Узбекистана, 29-30 мая, Ташкент. Кардиология Узбекистана, 2015.- №2.-С. 124-125.

97. Абдуллаева Г.Ж. Факторы риска и поражение почек у больных артериальной гипертензией с учетом гендерных различий// VII съезд кардиологов Узбекистана, 29-30 мая, Ташкент. Кардиология Узбекистана, 2015.- №2.-С. 36-37.

98. Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Алиходжаева Ф.А., Хафизова Л.Ш., Срождинова Н.З. Эффективность комбинации периндоприла, индапамида и нитрендипина у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией// Терапевтический вестник Узбекистана.-Узбекистан, 2015.- №3.-С. 67.

99. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Срождинова Н.З. Влияние трехмесячной комбинированной терапии индапамида с лерканидипином на поражение органов мишеней в зависимости от солечувствительности у больных эссенциальной гипертензией// Терапевтический вестник Узбекистана.-Узбекистан, 2015.- №3.- С. 68.

100. Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаев А.А., Рахманов Д.Х. T323C полиморфный вариант гена ENDR A и артериальная гипертензия у лиц узбекской национальности// XII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы».-Россия, Москва, 2016.- С. 58-59.

101. Хамидуллаева Х.А., Хафизова Л.Ш., Абдуллаева Г.Ж., Срождинова Н.З. Нефропротективная эффективность длительной комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией// XII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы».-Россия, Москва, 2016.- С. 36.

102. Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А. Антиремоделирующая эффективность комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Республиканская научно-практическая конференция. Ташкент. Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2016.- №2.- С. 190.

103. Абдуллаева Г.Ж., Нагай А.В., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаев А.А. Особенности процессов ремоделирования сердца с учетом T323C полиморфного варианта гена ENDR A у больных артериальной гипертензией узбекской национальности// Республиканская научно-практическая конференция. Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2016.- №2.- С.191.

104. Хамидуллаева Г.А., Нагай А.В., Абдуллаева Г.Ж. Значение высокого потребления поваренной соли в патогенезе артериальной гипертензии// Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2017.-№2.- С. 126.

105. Абдуллаева Г.Ж., Халикова А.Б., Хамидуллаева Г.А., Рахманов Д.Х. Суточный профиль артериального давления на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией// Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2017.- №2.- С. 102-103.

Автореферат «Ўзбекистон кардиолгияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди. (28.05.2018 йил)

Босишга рухсат этилди: 29.05.2018 йил.
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,2. Адади: 100. Буюртма: № 211.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.