

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ
РИВОЖЛАНИШИДА МИЯ НАТРИЙУРЕТИК
ПЕПТИД ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Закирова Гулноза Алишеровна

Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида мия натрийуретик пептид гени полиморфизмининг ахамияти 3

Закирова Гулноза Алишеровна

Значение полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности 21

Zakirova Gulnoza Alisherovna

The role of brain natriuretic peptide gene polymorphism in the development of chronic heart failure 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published work 41

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ
РИВОЖЛАНИШИДА МИЯ НАТРИЙУРЕТИК
ПЕПТИД ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АҲАМИЯТИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib873 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyounet.uz)да жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази (Ўзбекистон)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ тарқатилди.

2021 йил «__» _____ даги __ рақамли реестр баённомаси.

Р.Д.Курбанов

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

Г.У.Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар доктори

А.Б.Шек

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё миқёсида энг кўп тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби эканлигича қолмоқда. Европа кардиологлар жамияти маълумотларига кўра, «...ҳар йили ЮҚТКдан 4 миллиондан ортиқ киши вафот этади, улардан 1,4 миллиони 75 ёшгача бўлиб, бу барча ўлимларнинг 45% ни ташкил этади...»¹. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра, юрак-қон томир касаллигидан ўлим сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда кўпроқ учрайди. СЮЕ билан касалланган беморларда тўсатдан ўлим хавфи юрак етишмовчилиги бўлмаган беморларга нисбатан 5 баравар юқори. Касаллик ривожланишини эрта даврлари, касаллик клиник кечиши хусусиятларини эрта аниқлаш қийин муаммо бўлиб, анъанавий клиник-функционал усуллар билан иммунофермент ва молекуляр-генетик ўзгариш аломатларини аниқлаш имконини берадиган сезгир усулларни қўллаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-ташхисот асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган ҳолда, сурункали юрак етишмовчилиги беморларда юракнинг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш; сурункали юрак етишмовчилигининг турли клиник шаклларда кечишида молекуляр-генетик ва функционал маркерларни аниқлаш; касаллик ривожланиш хавфини генетик усулларини қўллаган ҳолда эрта аниқлаш ва прогнозлаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шулар билан бир қаторда бу беморларда клиник-генетик жараёнларини объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, ҳамда касаллик ривожланишини башоратлаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»². каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда сурункали юрак етишмовчилиги касалликларда

¹World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

клиник-генетик ўзгаришларни ташхислаш ва касаллик ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор тадқиқотлар юрак-қон томир касалликлари патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган (Špinar J, Celano С.М., 2018; Мареев Ю.Н., 2020). Сурункали юрак етишмовчилигининг шаклланиши, клиник кечиши ва прогнозида муҳим омил бўлган нейрогуморал омилларни баҳолаш терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга (Inamdar А.А., 2017; Арутюнов Г.П., 2019).

Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда симпатоадренал ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллиги юқори бўлади ва бу касаллик кечиши зўрайиши ҳамда нохуш прогноз ривожланиши хавфини оширади (Агеев Ф.Н., 2018; Salah К., 2019). Бир қатор марказларда ўтказилган когорт тадқиқотларда сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда мия натрийуретик пептиди миқдорининг ортиши ўлим хавфи ва нохуш прогноз кўпайиши ҳамда бу ген полиморфизми билан ассоцирланишини кўрсатди (Lam С.С., 2019; Cannone V., 2021). СЮЕни даволашнинг замонавий тамойилларида касаллик асоратлари ва нохуш прогнози шаклланишига таъсир қилувчи омилларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашув зарурати асослаб берилган (Беленков Ю.Н., 2019; Young К.А., 2021).

Ўзбекистонда СЮЕ ривожланишида ва патогенезида бир қатор нейрогуморал омилларни ташхислаш бўйича ва уларнинг генетик полиморфизмини юрак-қон томир касалликлари шаклланишидагини ролини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: сурункали юрак етишмовчилигида нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019), касаллик ривожланишидаги номзод генлар полиморфизми ўзгаришларнинг ўзига хосликлари баҳоланган (Гадаев

А.А., 2019; Камилова У.К., 2019), бироқ, сурункали юрак етишмовчилик ривожланишида мия натрийуретик пептидининг генетик хусусиятлари ўзгаришлари ташхисотини илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини башоратлашда нейрогуморал омилларни янги тамойилларини асослаб бериш, ташхислашда генетик синамалар усулларини такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида № ПЗ-20170928334 «Буйраклар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилигини клиник-генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда даволаш ва профилактикасининг янги персоналлашган усулларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2018–2020 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта ташхислашда клиник-генетик предикторларни аниқлаш ҳамда прогнозлаш услубларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик кечишини, юрак ремоделланиш жараёнларини мия натрийуретик пептид миқдори билан боғлиқлигини таҳлил қилиш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда мия натрийуретик пептид T(-381)C NPPV (rs 198389) гени полиморфизмининг хусусиятларини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда мия натрийуретик пептиди ва унинг T(-381)C NPPV (rs 198389) гени полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда касаллик ривожланиши ва кечиши ноҳуш прогностик предикторларини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва кечишини эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанган 152 та I-III функционал синфли сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сўровномалар, клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, лаборатор-функционал, молекуляр-генетик ҳамда статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик клиник кечиши ва юрак ремоделланиш жараёнларида мия натрийуретик пептиди кўрсаткичининг прогностик аҳамияти устунлиги исботланган;

илк маротаба ўзбек миллатига мансуб сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик ривожланишида мия натрийуретик пептиди NPPB rs 198389 генининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган;

мия натрийуретик пептид NPPB rs 198389 гени полиморфизмининг C аллели ва C/C генотиби оғир сурункали юрак етишмовчилиги ва чап қоринча систолик дисфункцияси ривожланишининг маркерлари сифатида асосланган;

мия натрийуретик пептиди кўрсаткичи ва унинг NPPB rs 198389 гени полиморфизмининг нохуш генетик маркерларини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлашга ёндашув такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

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

беморларда клиник-функционал ва молекуляр-генетик кўрсаткичлар мезонлари асосида касаллик зўрайиши предикторлари аниқланган;

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

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилганларнинг сони етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаэларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини эрта аниқлаш, молекуляр-генетик ўзгаришларнинг клиник-функционал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлаш тамойилларини мувофиқлаштириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касалликни эрта ташхислаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали юрак етишмовчилигини эрта диагностикаси усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 августдаги 8н-з/285-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик ривожланишини эрта аниқлаш, касаллик кечиши ва прогнозни яхшилаш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касалликни эрта аниқлаш, касаллик кечишини прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент вилояти соматик клиник шифохонаси ва Шайхантохур тумани кўптармоқли марказий поликлиникаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 августдаги 08-09/11025-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши сурункали юрак етишмовчилигини эрта ташхислаш, клиник кечишини прогнозлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 34 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан 2 таси Республика ва 2 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва талабга мослиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети билан тавсифланган, республика илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида нейрогуморал омилларнинг клиник-генетик аҳамияти»** деб номланган биринчи бобида юрак қон-томир тизими касалликларида нейрогуморал омилларнинг ўрни, уларнинг генетик детерминантлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эрта аниқлашнинг молекуляр-генетик методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-60 ёшдаги 152 та бемор Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $53,9 \pm 7,4$

ёшни ташкил этди. Беморлар олти дақиқали юриш синамаси (ОЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди. I ФС гуруҳига 31 бемор кириб, уларнинг ўртача ёши $55,8 \pm 6,1$ ни ташкил этди. II ФС гуруҳини ўртача ёши $56,2 \pm 4,9$ бўлган 62 бемор ва III ФСни ўртача ёши $57,2 \pm 4,98$ бўлган 59 бемор ташкил этди. Назорат гуруҳини генетик текширувларга 102 та ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар ташкил қилди.

Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия қуйидагича эди: АПФ ингибиторларини 91% беморлар, АРБлар - 9%, БАБ - 97%, диуретиклар - 42%, спиронолактон - 51%, эплеренон - 40%, аспирин - 100%, нитратлар - 29%, статинлар беморларнинг 91%и қабул қилган.

Барча беморларга ЭКГ, клиник ва биохимик текширувлар комплекси ўтказилди. Беморларга ОЮС, клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) бўйича клиник ҳолатни баҳолаш, эхокардиография (ЭхоКГ) доплерография билан ўтказилди. СЮЕ ли 152 та беморда нейрогуморал статусни плазмада NTproBNP (МНУП) миқдорини «Вектор Бест» фирмаси (Россия) реактивлари ёрдамида иммунофермент усулида «Humareader HS» (Германия) иммунофермент анализаторида аниқланди. Молекуляр – генетик текшириш орқали T(-381) C NPPB (rs 198389) генининг полиморфизми полимераз занжир усули билан Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида ўрганилди.

Истисно мезонлари қуйидагилардан иборат: ўпка, жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар мавжудлиги, мураккаб аритмиялар, II-III даражали синоатриал ёки атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилиши; хилпироқ аритмиянинг доимий шакли, қандли диабет; анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

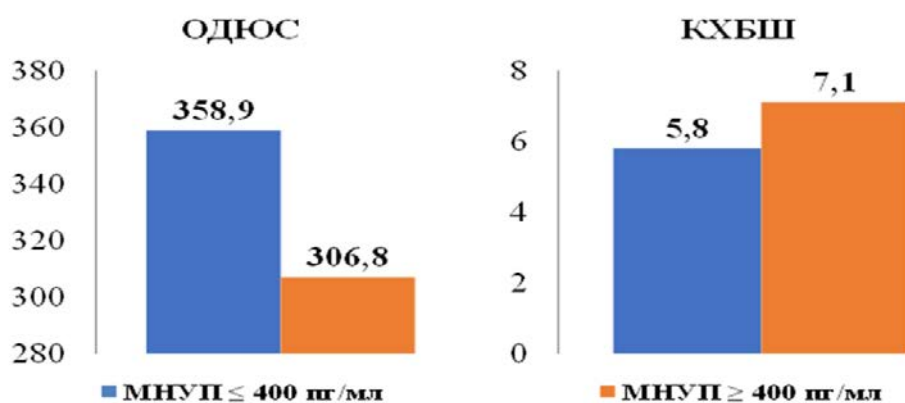
Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик кечиши ва ремоделланиш жараёнларида мия натрийуретик пептиди ўрни» деб номланган учинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик кечишини МНУП кўрсаткичи билан боғлиқлиги таҳлили келтирилган.

Текширилган СЮЕ I ФСли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ ОЮС натижаларига кўра $428,5 \pm 19,4$ метрни ташкил қилди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ СЮЕ I ФСли беморлар ОЮС натижаларидан 18% ва 44% пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда $358,8 \pm 23,3$ ва $226,6 \pm 26,5$ метрларни ташкил этди. СЮЕ I ФС да КХБШнинг дастлабки кўрсаткичлари мос равишда $4,7 \pm 1,29$ баллни ташкил этди. СЮЕ II ФС да беморлар клиник ҳолатининг ёмонлашуви қайд этилди, бу СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан КХБШ кўрсаткичларининг 25% юқорилиги ($p < 0,05$) билан ифодаланди ва мос равишда $6,7 \pm 0,96$ баллга тенг бўлди. СЮЕ III ФС да мазкур кўрсаткич – $8,8 \pm 0,92$ баллни ташкил қилиб ($p < 0,001$), СЮЕ I ФС беморларидаги КХБШ кўрсаткичларига нисбатан 90% юқори бўлган.

СЮЕ бўлган беморларнинг нейрогуморал ҳолати кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики нейрогуморал омилларнинг фаоллашуви қайд этилиб, у барча текширувдан ўтган беморларда МНУП миқдорининг ошиши билан ифодаланди. СЮЕ I ФСли беморларда МНУП назорат гуруҳи кўрсаткичидан 121% ($p < 0,001$) га ортиқлиги аниқланди. СЮЕ беморларда назорат гуруҳига нисбатан МНУП миқдори I ФСда 2,2 марта, II ФС да 3 марта ва III ФС да 4,2 марта ортиқ бўлди. СЮЕ III ФС гуруҳида нейрогуморал омиллар миқдорининг ошиши бўйича беморларни тақсимланиши таҳлили шуни кўрсатдики, мазкур гуруҳда МНУП миқдорининг ўрта юқори даражада ошиши мос равишда 54,6% ҳолатда аниқланди.

СЮЕ билан касалланган беморларда МНУП миқдори 218,5 дан 1045,5 пг/мл гача ташкил этди. Шунинг ҳисобига олиб бу кўрсаткич медиананинг пастки қисми бўйича ўрта юқори 400 пг/мл дан паст ва медиананинг юқори қисми бўйича юқори даража - 400 пг/мл дан юқори кўрсаткичларига бўлинди ва ўрта юқори кўрсаткичли беморлар 53,9%ни ташкил этди. Тадқиқот натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, СЮЕ I ФС беморларида МНУП миқдорининг ўрта юқори миқдори 24 (77,4%) беморларда кузатилди, юқори миқдори эса 7 (22,6%) беморда аниқланди. СЮЕ II ФС беморларида МНУП миқдорининг ўрта юқори миқдори 33 (53,2%) беморларда кузатилди, юқори миқдори эса 29 (46,8%) беморда аниқланди. III ФС беморларида МНУП миқдорининг ўрта юқори миқдори 25 (42,4%) беморларда аниқланди ва 34 (57,6%) беморларда МНУП миқдори 400 пг/млдан юқори бўлган.

Касаллик клиник кечиши кўрсаткичлари – ОЮС ва КХБШ кўрсаткичлари МНУП миқдори билан боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда, 400 пг/мл дан паст СЮЕли беморларда ОЮС $358,9 \pm 49,9$ метрни ва 400 пг/мл дан юқори кўрсаткичга эга беморларда $306,8 \pm 61,2$ метрни ташкил этди. КХБШ кўрсаткичлари МНУП миқдори 400 пг/мл дан паст СЮЕли беморларда $5,8 \pm 1,8$ баллни ташкил этди, 400 пг/мл дан юқори кўрсаткичга эга беморларда эса $7,2 \pm 2,1$ баллни ташкил этди (1 расм).



1-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ОЮС ва КХБШ кўрсаткичларини МНУП миқдори билан боғлиқлиги

СЮЕ билан касалланган, МНУП миқдори 400 пг/мл дан юқори кўрсаткичга эга беморларда ОЮС кўрсаткичи МНУП миқдори 400 пг/мл дан паст беморларга нисбатан 1,2 баробар паст бўлди, КХБШ кўрсаткичи эса 1,25 баробар юқори бўлди. ОЮС ва КХБШ кўрсаткичлари ва МНУП миқдори ўртасида ишончли корреляция аниқланди ($r=0,62$, $r=-0,53$).

СЮЕ билан касалланган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлилга кўра, ЧҚ нинг систолик дисфункцияси (ОФ<40%) 48 (31,6%) беморда кузатилди. 61 (40,1%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40-49%) кузатилди. Қолган 43 (28,2%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юқори эди.

СЮЕ билан касалланган беморларда МНУП миқдорининг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини МНУП миқдори билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, МНУП>400 пг/мл гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли паст, охириги диастолик ҳажм ва охириги систолик ҳажм кўрсаткичларининг ишончли юқори эканлиги қайд этилди.

Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда натрийуретик пептид NPPB (rs 198389) гени полиморфизми хусусиятлари ва прогностик аҳамияти» деб номланган тўртинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда натрийуретик пептид NPPB (rs 198389) гени полиморфизмининг тарқалиш ва прогностик хусусиятлари таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг ушбу бобида мия натрийуретик пептиднинг NPPB (rs 198389) 1 хромосомада жойлашган ва тимин нуклеотидни цитозинга алмашган (Т/С) полиморфизмини ўрганиш натижалари келтирилган. Назорат гуруҳида (n = 102) С(-381)Т NPPB (rs 198389) генининг полиморф вариантынинг Т ва С аллелларининг тақсимланишини ўрганиш Т аллелнинг 59,8% (n = 122) ва С аллелнинг 40,2% (n= 82) ҳолатларда учрашини аниқлади. Ушбу полиморфизмнинг Т / Т, Т / С ва С / С генотипик вариантлари мос равишда 36,3% (n = 37), 47,1% (n = 48) ва 16,7% (n = 17) ҳолларда аниқланган.

СЮЕ билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида (n = 134) Т аллелнинг улуши 51,1%ни (n = 137) ташкил этди, С аллелининг улуши эса 48,9% гача (n = 131) ошиши кузатилди. Бу хусусиятларга қўшимча равишда, генотипик частоталарда Т / Т генотипининг улуши 25,4% гача (n = 34) камайди, Т / С ва С / С генотипларининг частоталари мос равишда 51,5% гача (n = 69) ва 23,1% (n = 31) гача ошиши кузатилди.

Бу хусусиятлар С(-381)Т NPPB ген полиморфизмининг С/С генотиби билан боғлиқлигини кўрсатиши билан СЮЕ хавфи ортиши мумкинлигини башоратлайди. СЮЕ ли беморларнинг текширилган гуруҳларида С(-381)Т NPPB (rs 198389) генининг полиморф варианты учун генотипларнинг тарқалиш частотасини баҳолаш (Т / Т генотиби учун - 0.25 ва 0.26, $\chi^2=0.03$; Т / С генотиби учун - 0.51 ва 0.5, $\chi^2=0.06$; С / С генотиби учун - 0.23 ва 0.24, $\chi^2=0.03$ да $p=0.7$) ва назорат гуруҳида (Т / Т генотиби учун - 0.36 ва 0.36, $\chi^2=0.007$; Т / С - генотиби учун 0.47 ва 0.48, $\chi^2=0.022$; С / С генотип учун - 0.17 ва 0.16, $\chi^2=0.016$

да $p=0.8$), ХВМга кўра, кузатилган частоталарнинг кутилган тақсимотга мослигини кўрсатди (1 -жадвал).

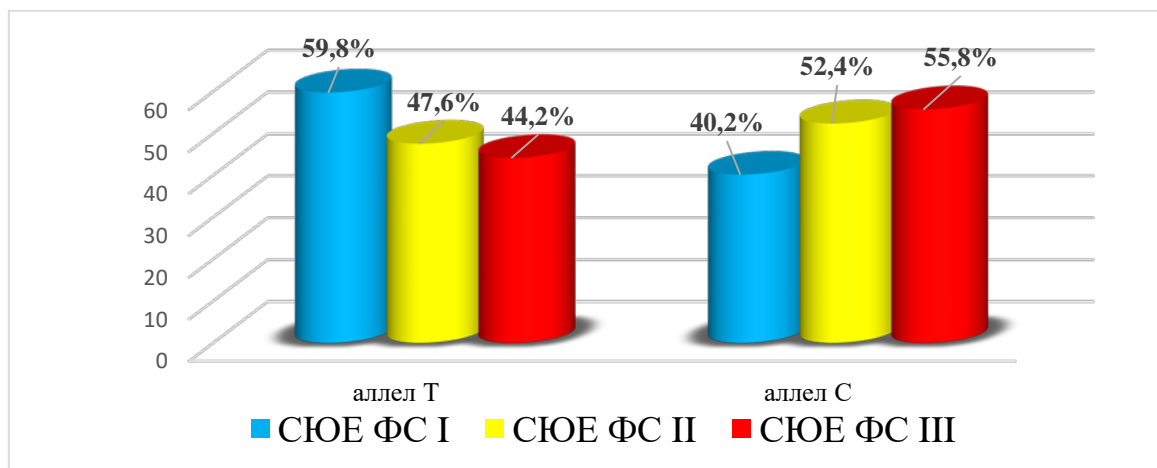
1- жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда ХВМ бўйича С(-381)Т NPPB гени полиморфизмининг кузатилаётган ва кутилаётган аллель ва генотипларининг тақсимланиши

Аллеллар	Аллеллар учраши				
Т	0.51				
С	0.49				
Генотиплар	Генотиплар учраши		χ^2	p	df
	Кузатилаётган	Кутилаётган			
Т/Т	0.25	0.26	0,03	0.7	1
Т/С	0.51	0.5	0.06		
С/С	0.24	0.24	0.03		
Жами	1.0	1.0	0.1		

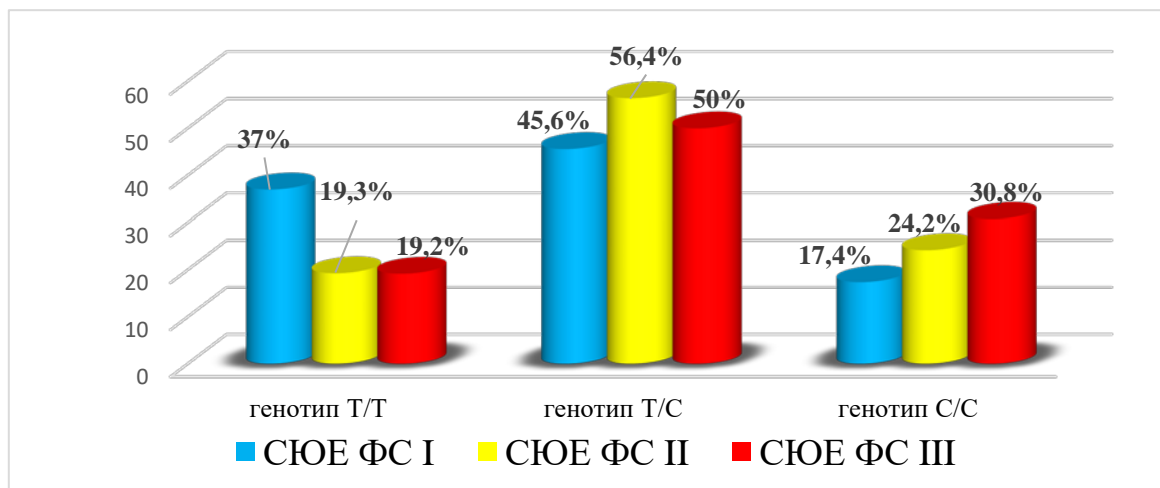
Бундан ташқари СЮЕ ли беморларнинг умумий гуруҳида гетерозиготлик етишмовчилиги мос равишда 0,51 дан 0,5 гача, назорат гуруҳида эса 0,47 дан 0,48 гача, Д +0,04 ва -0,02 га тенг, бу ўрганилган гуруҳларда NPPB генининг rs 198389 локусининг гетерозиготлик даражаси ўртача кўрсаткичини тасдиқлайди.

СЮЕ ли беморлар гуруҳларида ФС га қараб С(-381)Т NPPB (rs 198389) генининг(полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг частота тақсимланишини таҳлил натижалари ўзига хос фарқларга эга бўлди. СЮЕ ли беморлар гуруҳида кузатилган аллелларнинг частотаси I ФС (n = 46) беморларида назорат гуруҳидаги дастлабки қийматлардан деярли фарқ қилмади (С аллель учун - 59,8% (n = 55) ва 59,8% (n = 44), Т аллель учун - 40,2 % (n = 37) ва 40,2 % (n = 82)) ни ташкил этди. Шу билан бирга, беморлар орасида генотипик вариантлар учрашининг нисбати ҳам назоратда гуруҳига деярли мос келади (Т / Т генотипи учун - 37,0% (n = 17), 36,3% (n = 37), Т учун / С генотипи - 45,6% (n = 21) ва 47,1% (n = 48); С / С генотипи учун - 17,4% (n = 8) ва 16,7% (n = 17)) (2-расм)



2-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизми аллеллар учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши

Аммо II ФС (n = 62) бўлган СЮЕ ли беморлар гуруҳидан бошлаб, Т аллелининг частотаси 47,6% гача (n = 59) камайди, С аллелининг частотаси эса 52,4% га (n = 65) ошди. Ушбу ўзгаришларга мувофиқ, Т / Т генотипининг улуши 19,3% гача (n = 12) камайди, Т / С ва С / С генотипларининг улуши 56,4% (n = 35) ва 24,2% гача (n = 15) кўпайди (3-расм).



3-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизми генотиплари учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши

III ФС (n = 26) бўлган СЮЕ ли беморлар гуруҳида кучлироқ ўзгаришлар кузатилди, бу ерда Т ва С аллелларининг частоталари 44,2% (n = 23) ва 55,8% (n = 29) ҳолатларда қайд этилди ва Т/Т, Т/С ва С/С генотипларининг учраши мос равишда 19,2% (n = 5), 50,0% (n = 13) ва 30,8% (n = 8) ни ташкил этди.

Шундай қилиб, СЮЕ ли беморлар гуруҳида ҳам, ФС II ва ФС III билан касалланган СЮЕ гуруҳларида ҳам ижобий Т аллель ва Т / Т генотипи улушининг камайиши аниқланди. СЮЕ ва назорат гуруҳлари ўртасида С(-381)Т NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг аллель частоталари ва генотипларининг тарқалишидаги фарқларни қиёсий таҳлили назорат гуруҳидан фарқли равишда СЮЕда С аллель ва Т / С генотиплари ва С/С улушлари билан ортиши билан боғлиқ салбий аллель ва генотиплар учраши ҳолатларининг кўпайиши ҳамда уларнинг оғир СЮЕ ривожланиши билан боғлиқлик борлигини кўрсатади.

СЮЕ нинг умумий гуруҳи беморларида нохуш С аллель учраши бўйича назорат гуруҳи ўртасида орасида фарқ 1,4 барабар ошиши билан тавсифланади ($\chi^2=3.5$; $P=0.06$; $OR=1.4$; $95\%CI: 0.98-2.06$). СЮЕ ли беморлар гуруҳида ижобий Т / Т генотипининг ишончли пасайиши билан бирга ($\chi^2=3.2$; $P=0.07$; $OR=0.6$; $95\%CI: 0.34-1.04$) салбий Т / С ($\chi^2=0.4$; $P=0.5$; $OR=1.2$; $95\%CI 0.71-2.0$) ва С/С генотипларининг ($\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.5$; $95\%CI 0.77-2.90$) ошиши кузатилади ҳамда бу кўрсаткич назорат гуруҳи нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,5 баробар юқори кўрсаткични ташкил этади. СЮЕ ли беморларнинг умумий гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан гомозиготали Т аллелнинг (51,8% нисбатан 59,8%га) ва Т / Т генотипининг (25,4% нисбатан 36,3%га) камайиши уларнинг СЮЕ

ривожланишидаги потенциал ҳимоя таъсирини пасайишини кўрсатади. СЮЕ билан касалланган беморларда гомозиготли С / С генотипини учраш ҳолатларининг назорат гуруҳига қараганда 1,5 баравар кўпайиши (23,1% нисбатан 16.7%га; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.5$; 95%CI 0.77-2.90) бизга СЮЕ пайдо бўлиш ва ривожланиш хавфининг ортиши билан боғлиқлик тенденцияси мавжудлигини тасдиқлайди.

СЮЕ касалларининг умумий гуруҳида аниқланган NPPB генининг rs 198389 полиморфизм аллеллари ва генотипларининг тақсимланишидаги фарқлардан, яъни С аллель ва С/С генотиплари учраши ортининг аниқ тенденциясидан фарқли равишда СЮЕ билан касалланган I ФС ли беморлар орасида генотип, назорат кўрсаткичларига нисбатан, бу генетик полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларини ташишида ўзгаришлар аниқланмади. Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган I ФС ли беморлар орасида Т (59.8% га нисбатан 59.8%) ва С (40.2% га нисбатан 40.2% га) аллелларининг частоталари амалдаги назоратдаги гуруҳга мос келади ($\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; 95%CI: 0.61-1.65) ва Т / Т генотипларининг частоталари (37.0% нисбатан 36.3%га; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; 95%CI: 0.50-2.1), Т / С (45.6% га нисбатан 47.1%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=0.9$; 95%CI: 0.4-1.9) ва С / С (17.4% нисбатан 16.7%га; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; 95%CI: 0.42-2.65) назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилмади. Шу муносабат билан, NPPB генининг rs 198389 полиморфизми ва СЮЕ I ФС ривожланиши ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик йўқлиги аниқланди.

С аллель ва Т/Т генотип учраш частоталаридаги фарқларни назорат гуруҳига нисбатан қиёсий баҳолаш натижалари СЮЕ II ФС ривожланиш хавфи ва NPPB генининг rs 198389 полиморфизми орасида генетик ассоциация белгиларининг мавжудлиги кузатилди. Минор С аллелининг учраши бу беморлар орасида назорат гуруҳидагига нисбатан статистик ишончли даражада 1,6 баравар ошди (52,4% нисбатан 40.2%га; $\chi^2=4.7$; $p=0.03$; $OR=1.6$; 95%CI: 1.04-2.57). Шу билан бирга, СЮЕ ФС II билан касалланган беморларда ижобий Т / Т генотипнинг учраши нисбати анча кам қайд этилди (19,3% нисбатан 36.3% га; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$; $OR=0.4$; 95%CI: 1.19-0.89). Салбий С / Т ва Т / Т генотипларнинг беморлар орасида учраши нисбати ошиши: 1,5 баробар (56,4% га нисбатан 47.1%; $\chi^2=1.4$; $p=0.2$; $OR=1.5$; 95%CI: 0.77-2.75) ва 1,6 баробар (24,2% га нисбатан 16.7%; $\chi^2=1.4$; $p=0.2$; $OR=1.6$; 95%CI: 0.73-3.48)га қарамай, назорат гуруҳидаги ушбу кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик қайд этилмади. Худди шундай ҳолат, СЮЕ билан касалланган II ФС ли беморларда NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг аллель ва генотипларининг тақсимланиши ФС I ли беморлар гуруҳи билан қиёсий солиштирганда ҳам тасдиқланди, яъни С аллелининг учраш частотасининг ошишига мойиллик (52,4% нисбатан 40.2 га %; $\chi^2=3.1$; $p=0.07$; $OR=1.6$; 95%CI: 0.95-2.82) ва Т / Т генотипининг ишончли пасайиши (19,3% нисбатан 37.0% га; $\chi^2=4.2$; $p=0.04$; $OR=0.4$; 95%CI: 0.17-0.97) билан тавсифланди. Аммо Т / С генотипи учраши (56,4% нисбатан 45.6% га; $\chi^2=1.2$; $p=0.3$; $OR=1.5$; 95%CI: 0.71-3.32) ва С / С генотипи учраши (24,2% нисбатан 17.4% га; $\chi^2=0.7$; $p=0.4$; $OR=1.5$; 95%CI:

0.58-3.95) ишончли фарқланмади. СЮЕ билан касалланган II ФС ли беморлар гуруҳидаги NPPB генининг rs 198389 полиморфизмини ўрганиш бўйича ўтказилган таҳлил натижалари, салбий С аллели учраш частотасининг ошиши ва ижобий генотип Т / Т генотипининг учраш частотаси камайиши натижасида функционал фаоллиги пасайишиг СЮЕ ФС II ривожланишининг юқори хавфи борлиги билан ишончли ассоцирланди.

СЮЕ билан касалланган III ФС гуруҳида С(-381)Т NPPB генининг (rs 198389) полиморфизмининг аллель частоталари ва генотипларининг тақсимланишидаги фарқларни таққослаш таҳлили, назорат гуруҳи ва СЮЕ билан касалланган беморлар билан солиштирганда минор С аллели улуши касалликнинг ривожланиш хавфини 2,0 баробар ишончли кўпайиши билан ассоцирланди: (44,2% нисбатан 59.8%га; $\chi^2=4.1$; $p=0.04$; OR=1.9; 95%CI: 1.01-3.46) ва Т / Т генотипининг камайиши тенденцияси (19,2% нисбатан 36.3%га; $\chi^2=2.7$; $p=0.1$; OR=0.4; 95%CI: 0.14-1.20) ва С / С генотипи учраш частотасининг ошиши (30,8% нисбатан 16.7%га; $\chi^2=2.6$; $p=0.1$; OR=2.2; 95%CI: 0.83-5.93) кузатилди. СЮЕ билан касалланган III ФС беморларнинг кўрсаткичлари I ФС гуруҳидаги беморлар солиштирганда, С аллель частотасининг қарийб 2,0 баравар ошишига мойиллик мавжудлиги билан ажралиб турарди (44,2% нисбатан 59.8%га; $\chi^2=3.2$; $p=0.07$; OR=1.9; 95%CI: 0.94-3.72), Т / Т генотипининг камайиши (19.2% нисбатан 37.0%га; $\chi^2=2.5$; $p=0.1$; OR=0.4; 95%CI: 0.13-1.27) ва С / С генотип ташиш улушининг 2,1 баравар кўпайиши (30,8% нисбатан 17.4%га; $\chi^2=1.7$; $p=0.2$; OR=2.1; 95%CI: 0.68-6.52) билан тавсифланди (2 -жадвал).

Шундай қилиб, Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш ва уларнинг СЮЕ ҳосил бўлиш хавфидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида функционал жиҳатдан салбий С аллелининг СЮЕ нинг келиб чиқишидаги аҳамияти қайд этилди. Хусусан, С аллелининг частотасининг

2- жадвал

III ФС СЮЕ билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳида Т(-381) NPPB гени полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантлари хусусиятлари

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллель ва генотиплар				χ^2	P	OR	95% CI
	III ФС ХСН		Назорат					
	n	%	n	%				
Т	23	44.2	122	59.8	4.1	0.04	1.9	1.01-3.46
С	29	55.8	82	40.2				
Т/Т	5	19.2	37	36.3	2.7	0.1	0.4	0.14-1.20
Т/С	13	50.0	48	47.1	0.07	0.8	1.1	0.47- 2.6
С/С	8	30.8	17	16.7	2.6	0.1	2.2	0.83- 5.93

ошиши СЮЕ ФС II ва ФС III ривожланиш хавфининг деярли икки баробар ошиши билан боғлиқ ($P < 0.05$). Бундан ташқари, натижалар СЮЕ ФС II ва ФС III нинг ривожланиши билан боғлиқ ҳолда С/С генотипининг ҳимоя фаоллигининг пасайишини аниқ кўрсатиб турибди. Бу шуни англатадики, юқори статистик аҳамиятга эга бўлган NPPB генининг rs 198389 локусининг С аллели СЮЕ ФС II ва ФС III ҳосил бўлиш хавфини оширувчи маркер деб қараш мумкин.

СЮЕ ли беморларда отилиш фракциясига (ОФ) қараб NPPB генининг rs198389 генотиплари полиморфизми частотасининг тақсимланишини баҳолаш ОФ > 50% бўлган беморларда Т / Т генотипининг энг юқори частотадалигини (41,9%, $n = 18$) салбий Т / С (44,2%, $n = 19$) ва С / С (13,9%, $n = 6$) генотипларини ташиш улуши пастлиги қайд қилинди. ОФ = 40-49% бўлган беморлар орасида бу генотипларнинг улуши 19,7% ($n = 12$); 57,4% ($n = 35$) ва 22,9% ($n = 13$) да қайд этилган. Шу билан бирга, максимал фарқ ОФ < 40% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида генотип тақсимоти нисбатида аниқланди, унга кўра Т / Т генотипининг частотаси 13,3% ($n = 4$) гача камайди ва С / С генотипининг частотаси 36,7% га ошди ($n = 11$).

ОФ > 50% ва ОФ = 40-49% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида NPPB генининг rs198389 полиморфизм генотипларини тақсимланишидаги фарқларни таҳлил қилиш давомида маълум бўлдики, СЮЕ ли беморларда ижобий С / С генотипининг нисбати ОФ > 50% бўлган СЮЕ ли беморларга қараганда ишончли деярли 3,0 баробар юқори эканлиги аниқланди (41,9% нисбатан 19,7% га; $\chi^2 = 5.8$; $p = 0.02$; RR=2.1; 95% CI: 1.13-3.87; OR=2.9; 95% CI: 1.2-6.91). Бу билан бирга, Т / С генотипининг камайиш тенденцияси кузатилди (44,2% нисбатан 57,4% га; $\chi^2 = 2.0$; $p = 0.1$; RR=0.7; 95% CI: 0.50-1.12; OR=0.6; 95% CI: 0.25-1.2) ва С / С генотипи ҳам камайиш тенденциясига эга бўлди (13,9% нисбатан 22,9% га; $\chi^2 = 1.0$; $p = 0.3$; RR=0.7; 95% CI: 0.64-3.7; OR=0.8; 95% CI: 0.59-4.92).

Олинган маълумотларни ҳисобга олган ҳолда ОФ = 40-49% га пасайиши билан боғлиқ ҳолларда генотипик Т / Т варианты СЮЕ билан касалланган беморларда ҳимоя ролини бажаришини қайд этишимиз мумкин генотипик С/С ОФ нинг пасайишига ҳисса қўшади. ОФ < 40% ва ОФ > 50% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг генотипик вариантларини ташувчанлиги ОФ < 40% бўлган СЮЕ ли беморлар ўртасида статистик жиҳатдан катта фарқ мавжудлигини кўрсатди: ижобий Т / Т генотипи улушининг камайиши (13,3% нисбатан 41,9% га; $\chi^2 = 6.8$; $p = 0.01$; RR=0.3; 95% CI: 0.12-0.84; OR=0.2; 95% CI: 0.06-0.71) ва С / С мутант генотипининг 2,1 баравар нисбатда кўпайиши кузатилди (36,7% нисбатан 13,9% га; $\chi^2 = 5.1$; $p = 0.02$; RR=2.6; 95% CI: 1.09-6.32; OR=3.6; 95% CI: 1.14-11.4) (3-жадвал).

Натижалар СЮЕ ОФ < 40% бўлган беморларда ижобий Т / Т генотипининг ҳимоя фаоллиги пасайганлигини, аксинча, салбий С / С генотипининг фаоллиги ошганлигини исботлайди, булардан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, улар СЮЕ ривожланиши учун мустақил прогностик маркер сифатида тавсия этилиши мумкин.

**СЮЕ билан касалланган беморларда Т(-381)С NPPB гени
полиморфизмининг аллель ва генотипларининг юрак отиш фракцияси
билан боғлиқ тақсимланиши**

Генотиплар	Текширилган генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ОВ <40%		ОФ >50%							
	n	%	n	%						
T/T	4	13.3	18	41.9	6.8	0.01	0.3	0.12- 0.84	0.2	0.06- 0.71
T/C	15	50.0	19	44.2	0.2	0.6	1.1	0.69- 1.84	1.3	0.49- 3.21
C/C	11	36.7	6	13.9	5.1	0.02	2.6	1.09- 6.32	3.6	1.14- 11.1

Т(-381)С NPPB генининг rs 198389 полиморфизмидаги мутант С / С генотиби ОФ <40% кам бўлган СЮЕ ривожланиш хавфининг ошишига ҳиссасини кўшишини СЮЕ ОФ = 40- 49% га тенг бўлган беморлар гуруҳидаги натижалар фарқларини таққослаш орқали келтириш мумкин, бунда С / С генотип 2,1 марта нисбатда қайд этилган (36,7% га нисбатан 22,9%; $\chi^2=2.3$; $p=0.1$; RR=1.9; 95% CI: 0.86-3.31; OR=2.1; 95% CI: 0.79-5.48).

Шундай қилиб, ОФ даражасига қараб СЮЕ ли беморлар гуруҳларидаги Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг полиморфизми хусусиятларини ўрганиш натижалари ОФ <40% дан беморларда Т / Т генотипининг ҳимоя таъсири камайишини исботлайди. Шу билан бирга ушбу локуснинг функционал жиҳатдан салбий гомозиготли С / С генотипли варианты СЮЕ нинг оғир клиник шаклини ривожланиш хавфини ишончли даражада оширади (ОФ <40%) ва СЮЕ оғир прогнозининг мустақил салбий прогностик генетик маркер деб ҳисоблаш мумкин.

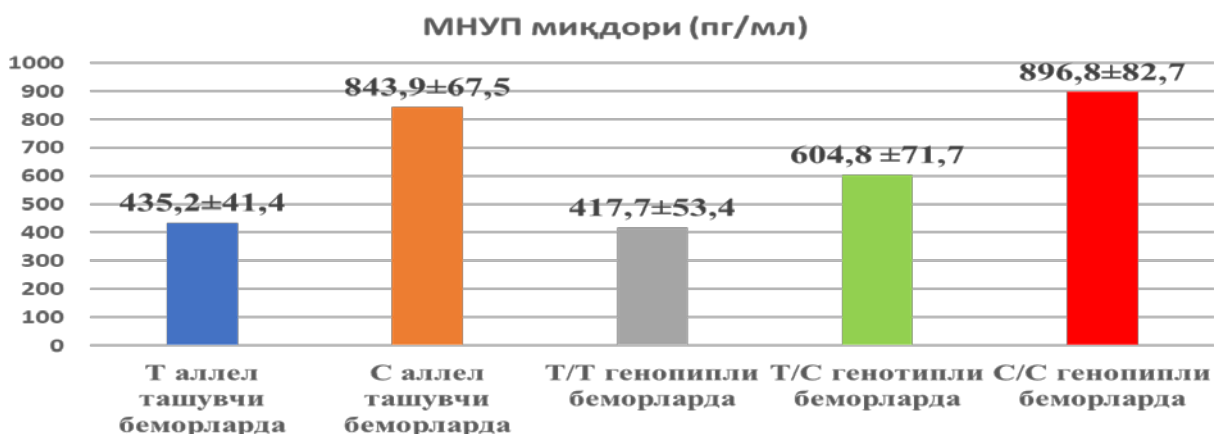
Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган беморлар орасида Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотда СЮЕ ФС I ривожланиш хавфи ва бу геннинг предрасположен аллель ва генотипик полиморфизм вариантларининг тарқалиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги ва бу СЮЕ ФС I ривожланиш хавфини тахмин қилиш учун маркер сифатида фойдаланиш имконини бермаслиги маълум бўлди ($\chi^2<3.85$; $p>0.05$).

Шуниси эътиборга лойиқки, Т(-381)С NPPB (rs 198389) генининг аллеллари ва генотипларининг СЮЕ ФС II билан касалланган беморлар ўртасида С аллель тақсимланиши назорат гуруҳига нисбатан 1,6 марта кўпроқ учради (52,4% назорат гуруҳидаги 40,2% га нисбатан; $\chi^2=4.7$; $p=0.03$; OR=1.6; 95% CI: 1.04-2.57), Т / Т генотиби ҳиссаси камайди (19,3% назорат гуруҳидаги 36,3% га нисбатан; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$; OR=0.4; 95% CI: 1.19-0.89). СЮЕ II ФС беморларида С аллель тақсимланиши 52.4%ни ва I ФС ли беморларда 40.2% ни

ташқил этди ($\chi^2=3.1$; $p=0.07$; $OR=1.6$; $95\%CI: 0.95-2.82$) ва ижобий Т / Т генотипнинг ишончли камайиши билан тавсифланди: 19,3% I ФСдаги 37,0% га нисбатан ($\chi^2=4.2$; $p=0.04$; $OR=0.4$; $95\%CI: 0.17-0.97$). СЮЕ III ФС беморлари нохуш С аллель 1,9 баробар ишончли кўп учраши билан таърифланди (55,8% назорат гуруҳидаги 40,2% нисбатан; $\chi^2=4.1$; $p=0.04$; $OR=1.9$; $95\%CI: 1.01-3.46$) ва Т / Т генотиби камайиш тенденцияси кузатилди (19,2% га назорат гуруҳидаги 36,3%га нисбатан; $\chi^2=2.7$; $p=0.1$; $OR=0.4$; $95\%CI: 0.14-1.20$). Бу ўз навбатида С / С генотиби кўпроқ учраши билан кечди (30,8% назорат гуруҳидаги 16,7%га нисбатан; $\chi^2=2.6$; $p=0.1$; $OR=2.2$; $95\%CI: 0.83-5.93$). СЮЕ III ФС ва I ФС беморларида Т(-381)С NPPV (rs 198389) генининг аллеллари ва генотипларини учраши таҳлили, III ФС беморларида С аллель 59.8% ни ташқил этиб, I ФСдаги 44.2%га нисбатан кўроқ учраш тенденцияси кузатилди ($\chi^2=3.2$; $p=0.07$; $OR=1.9$; $95\%CI: 0.94-3.72$). Т/Т генотипнинг камайиш тенденцияси (19.2% I ФСдаги 37.0%га нисбатан; $\chi^2=2.5$; $p=0.1$; $OR=0.4$; $95\%CI: 0.13-1.27$) ва нохуш С/С генотипнинг 2 марта кўроқ учраш тенденцияси кузатилди (30.8% I ФСдаги 17.4% га нисбатан; $\chi^2=1.7$; $p=0.2$; $OR=2.1$; $95\%CI: 0.68-6.52$).

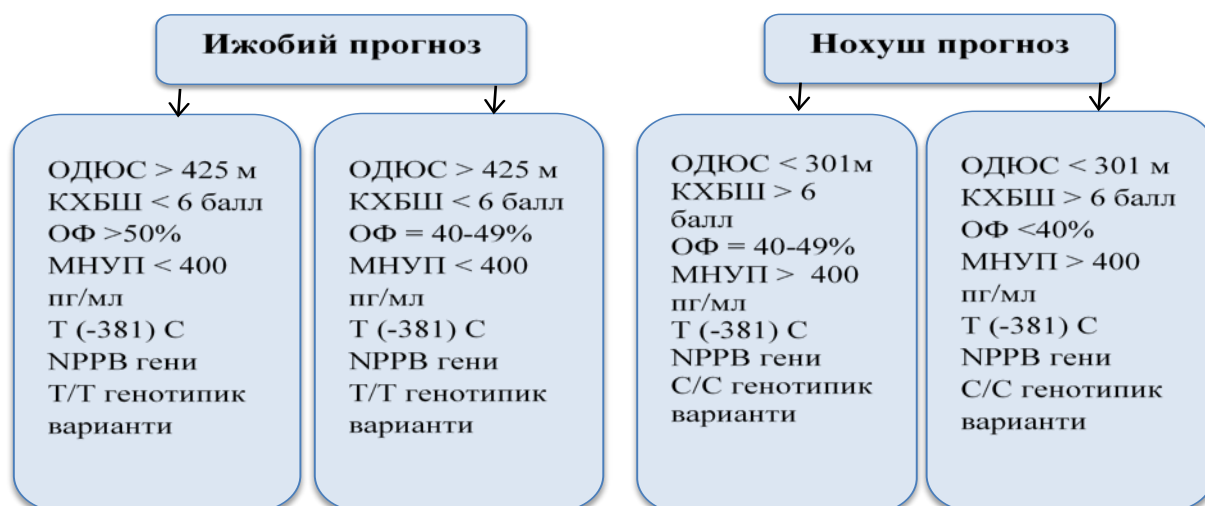
Бу фарқлар функционал жиҳатдан салбий бўлган С аллелининг оғир кўринишдаги СЮЕ нинг шаклланиши билан боғлиқлигини кўрсатади. Бу аллель оғир СЮЕ ривожланиш хавфини деярли икки баравар оширади ($P<0.05$). Бинобарин, Т(-381)С NPPV генининг локусининг нохуш С аллель ва С / С генотипининг СЮЕ II ва III ФСларида мустақил прогностик маркерлар сифатида аниқланди. Шу билан бирга NPPV генининг rs 198389 локусининг Т аллелининг нафақат СЮЕ шаклланишига балки юқори статистик аҳамиятга эга бўлган СЮЕ нинг оғирлик даражасига ҳам ҳимоявий таъсири борлиги кузатилди.

СЮЕ да МНУП миқдорини Т(-381)С NPPV генининг полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари билан боғлиқлигини ўрганиш шуни кўрсатдики Т аллель ташувчи беморлар гуруҳида МНУП миқдори $435,2\pm 41,4$ пг/млни ва С аллель ташувчи беморларда $843,9\pm 67,5$ пг/млни ташқил этди. Ўз навбатида Т/Т генотипли беморларда бу кўрсаткич миқдори $417,7\pm 53,4$, Т/С генотипли беморларда $604,8 \pm 71,7$ ва С/С генотипли беморларда $896,8\pm 82,7$ пг/млни ташқил этди (4 расм).



4-расм. СЮЕ да МНУП миқдорини NPPB генининг rs 198389 полиморфизмининг аллеллари ва генотибли билан боғлиқлиги

Тадқиқотга олинган беморлар бир йил давомида кузатувга олинди. Бир йилдан кейинги прогнозни баҳолаш шуни кўрсатдики, такрорий госпитализация 28 да беморда, такрорий нофатал миокард инфаркти 12 та беморда, фатал миокард инфаркти 3 та беморда ва тўсатдан ўлим 2 ҳолатда кузатилди. Бу беморларда МНУП кўрсаткичи таҳлили, фатал миокард инфаркти беморларда бу кўрсаткич нофатал МИ кузатилган беморларнинг кўрсаткичига нисбатан 1,2 марта юқори бўлгани қайд этилди ва клиник ҳолатни баҳоловчи кўрсаткичларнинг ёмонлашгани билан тавсифланди. Такрорий фатал ўлим Т/С ва С/С генотибли беморларда ва тўсатдан ўлим С/С генотибли беморларда қайд этилди. Олинган клиник, иммунофермент ва генетик тадқиқотлар натижасида СЮЕ клиник кечишини прогнозлаш алгоритми ишлаб чиқилди (5-расм).



Расм 5. СЮЕ клиник кечишини прогнозлаш алгоритми

ХУЛОСА

«Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида мия натрийуретик пептид гени полиморфизмининг ахамияти» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Ўзбек миллатига мансуб шахсларда C(-381)T NPPV (rs 198389) гени аллелларини ташиш частотаси Т- аллеллар 59,8%, С- аллеллар 40,2% ва NPPV генининг rs 198389 полиморф варианты генотиби тарқалиш частотаси эса - Т/Т генотип - 36,3%, Т/С генотип – 47,1% ва С/С генотип – 16,7%ни ташкил этди.

2. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан касалланган беморларда C(-381)T NPPV (rs 198389) гени полиморфизмини таҳлили Т аллеллар улуши - 51,1% гача, минор С аллелининг эса 48,9% гача ошиши ва генотиплар тарқалиш частотаси эса - Т/Т генотип – 25,4%, Т/С генотип – 51,5%, С/С генотип – 23,1%да учраши билан тавсифланди.

3. СЮЕ билан касалланган беморларда rs 198389 NPPV генининг генетик детерминантлари таҳлили С аллель ва СЮЕ оғир клиник кечиши ўртасида ассоциация мавжудлиги аниқланди: минор С аллелининг СЮЕ II ФС да учраши 52.4% ($p=0.03$) ва III ФСда - 55.8%($p=0.04$) ташкил этди ва назорат гуруҳига нисбатан 1.6 ва 1.9 марта кўпроқ учраши аниқланди ва бу С аллель и С/С генотипнинг СЮЕ клиник кечишида мустақил прогностик мезонлар сифатидаги ахамияти аниқланди.

4. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан касалланган беморларда C(-381)T NPPV генининг полиморфизмини ОФ <40% и ОФ >50% беморларда қиёсий таҳлили, ОФ <40% гуруҳ беморларида ижобий Т/Т генотипнинг улуши камайиши ($\chi^2=6.8$; $p=0.01$) ва мутант С/С генотип улушининг 2,1 мартаба ($\chi^2=5.1$; $p=0.02$) юқорилигини кўрсатди.

5. СЮЕ да МНУП миқдорини C(-381)T NPPV генининг полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари билан ассоциацияси аниқланди: С аллель ташувчи беморлар гуруҳида МНУП миқдори $843,9 \pm 67,5$ фмоль/млни ташкил этди ва Т аллель ташувчи беморлар гуруҳи кўрсаткичидан 1,9 марта юқори бўлди. Бу боғлиқлик генотиплар кесимида ҳам ўз ифодасини топди – МНУП миқдори Т/С генотипли беморларда $604,8 \pm 71,7$ ва С/С генопили беморларда $896,8 \pm 82,7$ пг/млни ташкил этди ва Т/Т генопили беморлар кўрсаткичидан 1,4 ва 2 марта юқори эканлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЗАКИРОВА ГУЛНОЗА АЛИШЕРОВНА

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МОЗГОВОГО
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В РАЗВИТИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.2.PhD/Tib873

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Камилова Умида Кабировна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна доктор медицинских наук, профессор Қурбонов Абдукодир Кенжаевич доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Центр повышения квалификации медицинских работников (Узбекистан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (зарегистрирована №_____). Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

Реестр протокола рассылки №_____ от «___» _____ 2021 года.

Р.Д.Курбанов

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

Г.У.Муллабаева

Секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Б.Шек

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и значимость темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными в мире и остаются основной причиной инвалидности и смерти. По данным Европейского общества кардиологов, «... каждый год более 4 миллионов человек умирают от неинфекционных заболеваний, из которых 1,4 миллиона составляют люди в возрасте до 75 лет, что составляет 45% всех смертей ...»³. Согласно данным многоцентровых исследований, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Риск внезапной смерти у больных с ХСН в 5 раз выше, чем у больных без сердечной недостаточности. Ранние стадии развития заболевания, раннее выявление клинических особенностей заболевания - сложная задача, а использование чувствительных методов, позволяющих выявлять признаки иммуноферментных и молекулярно-генетических изменений клинико-функциональными методами, является актуальной задачей.

В мире у больных хронической сердечной недостаточностью наряду с оценкой клинических и функциональных особенностей сердца, особое внимание уделяют к клиническим исследованиям по выявлению молекулярно-генетических и функциональных маркеров течения различных клинических форм хронической сердечной недостаточности; ведутся научные исследования по разработке методов раннего выявления и прогнозирования риска заболеваний с использованием генетических методов. В то же время важно совершенствование методов объективной оценки клинико-генетических процессов у этих больных, а также разработка методов прогнозирования развития заболевания.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются широкомасштабные меры направленные на снижение осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний путем улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»⁴. При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию клинических и генетических изменений при хронической сердечной недостаточности и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

³ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Указы Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию система здравоохранения Республики Узбекистан», данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, поставленных Постановлением № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению». Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.» и другие нормативные акты, связанные с данной деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. Ряд исследований посвящен изучению патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний (Špinar J, Celano С.М., 2018; Мареев Ю.Н., 2020). Оценка нейрогуморальных факторов, являющихся важным фактором формирования, течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, имеет важное значение при разработке лечебно-профилактических мероприятий (Inamdar А.А., 2017; Арутюнов Г.П., 2019).

У больных с хронической сердечной недостаточностью активность симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-аддостероновой системы высока, что увеличивает риск прогрессирования заболевания и развития неприятного прогноза (Агеев Ф.Н., 2018; Salah K., 2019). Когортные исследования, проведенные в ряде центров, показали, что повышенные уровни натрийуретического пептида мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью увеличивают риск смерти и неблагоприятного прогноза и связаны с полиморфизмом этого гена (Lam C.S., 2019; Cannone V., 2021). Современные принципы лечения ХСН обоснованы необходимостью индивидуального подхода с учетом факторов, влияющих на формирование осложнений заболевания и неблагоприятный прогноз (Беленков Ю.Н., 2019; Young K.A., 2021).

В Узбекистане был проведен ряд научных исследований для диагностики ряда нейрогуморальных факторов в развитии и патогенезе СКВ и определения роли их генетического полиморфизма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая следующие: Ранняя диагностика и лечение нейрогуморальных факторов при хронической сердечной недостаточности (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019), оценили специфичность изменения полиморфизма генов-кандидатов в развитии заболевания (Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2018), но не проводились работы, направленные по научному обоснованию генетических особенностей мозгового натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности.

Учитывая вышесказанное, актуальным и практически важным является обоснование клинико-функциональных основ, совершенствование новых

генетических методов в ранней диагностике и прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в Республиканском научно-практическом медицинском центре специализированной терапии и медицинской реабилитации в рамках исследовательского проекта ПЗ-20170928334 «Разработка новых персонализированных методов лечения и профилактики хронической сердечной недостаточности с нарушением функции почек с учетом клинико-генетические особенности» (2018-2020 гг.).

Целью исследования является совершенствование методов выявления клинико-генетических предикторов в ранней диагностике и прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности.

Задачи исследования:

оценить взаимосвязь клинического течения заболевания и процессов ремоделирования сердца с уровнем мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью;

изучить особенности полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида T(-381)C NPPV (rs 198389) у больных хронической сердечной недостаточностью;

определить неблагоприятные прогностические предикторы развития и течения заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью с полиморфизма гена T(-381)C NPPV (rs 198389);

совершенствование методов прогнозирования развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Объектом исследования явились 152 пациента с функциональной сердечной недостаточностью I-III функционального класса, находящиеся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Предметом исследования были выбраны шкала оценки клинического состояния, результаты функциональных, биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. При проведении исследований использовались методы клинического, лабораторно-функционального, молекулярно-генетического и статистического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено прогностическое значение натрийуретического пептида в клиническом течении заболевания и ремоделировании сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью;

впервые выявлены молекулярно-генетические детерминанты гена мозгового натрийуретического пептида NPPV (rs 198389) в развитии хронической сердечной недостаточности у лиц узбекской национальности;

установлена роль C аллеля и генотипа C/C гена мозгового натрийуретического пептида NPPV (rs 198389) как маркеров развития тяжелой

хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка;

усовершенствован подход к раннему выявлению и прогнозированию развития хронической сердечной недостаточности с учетом уровня мозгового натрийуретического пептида и неблагоприятных генетических маркеров полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида NPPB rs 198389.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

на основе исследования были разработаны ранние прогностические критерии для оценки риска развития хронической сердечной недостаточности;

предложен алгоритм профилактики прогрессирования заболеваний и осложнений, основанный на критериях клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей у больных;

разработаны предложения по повышению эффективности раннего прогнозирования у больных с хронической сердечной недостаточностью с учетом клинико-генетических показателей.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененных используемых подходов и методов, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологическая точность проверок, адекватность количества проверок, обработка с помощью статистических методов исследования, а также сопоставлением полученных результатов с международным и отечественным опытом, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке генетических особенностей полиморфизма мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью, внесением значительного вклада их роли в развитии заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к ранней диагностике и прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов для раннего прогноза заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью:

утверждена методическая рекомендация «Способ ранней диагностики хронической сердечной недостаточности», разработанная на основании результатов научных исследований по ранней диагностике хронической сердечной недостаточности (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/285 от 15 августа 2021 г.). Эти методические рекомендации дали возможность ранней диагностики развития заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью.

полученные научные результаты по раннему выявлению и прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности были внедрены в практическое здравоохранении, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации, Бухарском областном многопрофильном

медицинском центре, специализированной соматической клинической больнице Ташкентской области, Центральной многопрофильной поликлинике Шайхантахурского района г.Ташкента (Заключение Министерства здравоохранения № 08-09/11025 от 26 августа 2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило выявить развитие заболевания, прогнозировать клиническое течение хронической сердечной недостаточности.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 34 научных работ, из них 4 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 2 в Республике и 2 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинико-генетическое значение нейрогуморальных факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности»**, анализируется роль нейрогуморальных факторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, их генетические детерминанты.

Во второй главе диссертации **«Молекулярно-генетическая методология раннего выявления больных хронической сердечной недостаточностью»** описаны клиническая характеристика больных, объекты и методы исследования, а также примененные статистические методы.

Были обследованы 152 больных узбекской национальности в возрасте 35-60 лет получавших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации, средний возраст которых составил $53,9 \pm 7,4$ года. Пациенты были разделены на группы согласно тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В I группу ФК вошли 31 пациент, средний возраст $55,8 \pm 6,1$ года. В группу II ФК вошли

62 пациента со средним возрастом $56,2 \pm 4,9$ года, в ФК III - 59 больных со средним возрастом $57,2 \pm 4,98$ года. Контрольную группу для генетических исследований составили 102 здоровых лиц узбекской национальности.

Структура оптимальной медикаментозной терапии состояла: ингибиторы АПФ - 91% больных, БРА - 9%, БАБ - 97%, диуретики - 42%, спиронолактон - 51%, эплеренон - 40%, аспирин - 100%, нитраты - 29%, статины получали 91% больных.

Всем пациентам проведен комплексное обследование: тест шестиминутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния (ШОКС), ЭКГ, клинико-биохимические исследования, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией. Уровень NTproBNP (МНУП) определяли в плазме крови иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реагентов «Вектор Бест» (Россия) на аппарате «Humareader» HS (Германия). Полиморфизм гена T(-381)C NPPB (rs 198389) был изучен методом ПЦР в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического центра гематологии.

Критерии исключения включают: наличие заболеваний, связанных с нарушением функции легких, печени и почек, сложных аритмий, сахарный диабет; в анамнезе острые нарушения кровообращения головного мозга).

В третьей главе диссертации **«Роль мозгового натрийуретического пептида в течение заболевания и процесса ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью»** содержится анализ характеристик течения заболевания во взаимосвязи с уровнем МНУП у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Показатели толерантности к физической нагрузке у обследованных больных ХСН I ФК по результатам ТШХ составили $428,5 \pm 19,4$ метра. У больных с II и III ФК ХСН наблюдалось снижение результатов ТШХ на 18% и 44% по сравнению с показателем больных с I ФК и составляя $358,8 \pm 23,3$ и $226,6 \pm 26,5$ метров соответственно. У больных ХСН I ФК исходные значения ШОКС составили $4,7 \pm 1,29$ балла соответственно. Отмечено ухудшение клинического состояния больных со II ФК, которое характеризовалось повышением показателей ШОКС на 25% ($p < 0,05$) составляя $6,7 \pm 0,96$ баллов соответственно. В III ФК этот показатель составил $8,8 \pm 0,92$ балла ($p < 0,001$), что на 90% выше, чем у больных с I ФК ХСН.

Анализ показателей нейрогуморального статуса у больных с ХСН показал, что отмечалась активация нейрогуморальных факторов, которая характеризовалась увеличением уровня МНУП у всех обследованных больных. У больных с I ФК ХСН показатель МНУП был на 121% ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. Уровень МНУП был в 2,2 раза выше у больных I ФК, в 3 раза выше во II ФК и в 4,2 раза выше у больных III ФК по сравнению с показателями контрольной группы. Анализ распределения больных с увеличением количества нейрогуморальных факторов в группе ХСН III ФК показал, что высокий уровень МНУП в этой группе был выявлен в 54,6% случаев соответственно.

Уровень МНУП у пациентов с ХСН колебались от 218,5 до 1045,5 пг/мл. Имея это в виду, этот показатель был разделен на средне-высокие значения -

ниже 400 пг/мл и высокие значения - более 400 пг/мл. Больные со средне-высокими показателями составили 53,9%. Анализ полученных данных показал, что у больных I ФК ХСН средне-высокий уровень МНУП наблюдался у 24 (77,4%) больных и выюки йуровень у 7 (22,6%) больных. Средне-высокие уровни МНУП наблюдались у 33 (53,2%) больных с ХСН II ФК, а высокие уровни выявлялись у 29 (46,8%) больных. Средне-высокие уровни МНУП были обнаружены у 25 (42,4%) больных с III ФК, а выше 400 пг/мл у 34 (57,6%) больных.

При анализе показателей клинического течения заболевания – ТШХ и ШОКС в зависимости от уровня МНУП показало, при значении МНУП ниже 400 пг/мл ТШХ составил $358,9 \pm 49,9$ м и у больных МНУП выше 400 пг/мл составил $306,8 \pm 61,2$ метров. Оценка показателя ШОКС при МНУП ниже 400 пг/мл показало, что данный параметр составил $5,8 \pm 1,8$ балла и у больных с уровнем выше 400 пг/мл - $7,2 \pm 2,1$ балла (рис. 1).

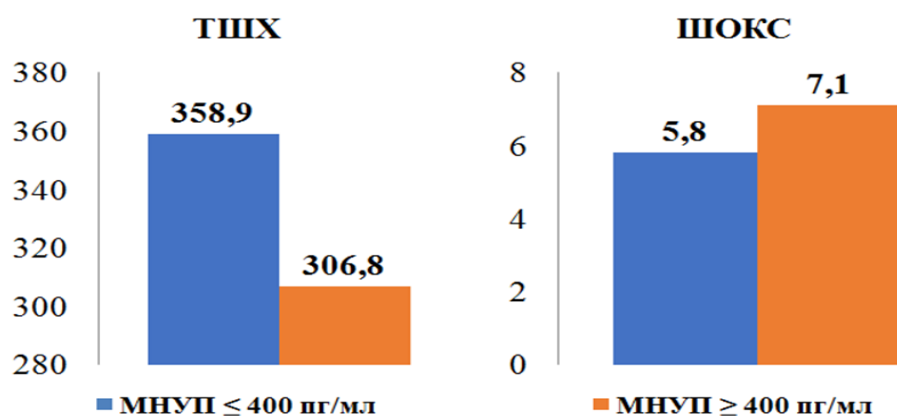


Рисунок 1. Показатели ТШХ и ШОКС у больных ХСН в зависимости от уровня МНУП

У больных с ХСН при МНУП выше 400 пг/мл был выше ТШХ был 1,2 ниже, ШОКС в 1,25 раза выше, чем у больных с МНУП ниже 400 пг/мл. Выявлена достоверная корреляция между показателями ТШХ, ШОКС и уровнем МНУП ($r = 0,62$, $r = -0,53$).

Согласно анализу параметров ЭхоКГ у больных с ХСН, систолическая дисфункция ЛЖ (ОФ <40%) наблюдалась у 48 (31,6%) больных. У 61 (40,1%) больных наблюдалось снижение ФВ 40–49%. У остальных 43 (28,2%) больных ФВ была выше 50%.

Анализ взаимосвязи между уровнем МНУП и показателями ФВ у больных с ХСН показал, что между ними существует ассоциация. У больных в группе МНУП >400 пг/мл показатель ФВ был достоверно ниже на 13,2% ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в группе больных МНУП ниже 400 пг/мл, а показатели конечно-диастолического объема и конечно-систолического объема были на 17,4% и 14,9% выше ($p < 0,05$).

В четвертой главе диссертации «**Особенности и прогностическое значение полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPВ (rs 198389) у больных с хронической сердечной недостаточностью**», представлены результаты по анализу особенностей полиморфизма гена натрийуретического пептида NPPВ (rs 198389) у больных хронической сердечной недостаточностью.

Изучение полиморфизма гена мозгового натрийуретического пептида T(-381) C NPPВ (rs 198389), который расположен на хромосоме 1 и представлен заменой нуклеотида тимина на цитозин (Т/С) показал, что распределение аллелей Т и С полиморфного варианта в контрольной группе (n=102) встречалось в 59.8% и 40.2% случаях, а генотипические частоты Т/Т, Т/С и С/С данного полиморфизма выявлялись в 36.3% (n=37), 47.1% (n=48) и 16.7% (n=17) случаях соответственно.

У больных ХСН (n=134) доля встречаемости аллеля Т снижается до 51.1% (n=137), а минорного аллеля С возрастает до 48.9% (n=131). Помимо этих особенностей в генотипических частотах доля генотипа Т/Т снижалась до 25.4% (n=34), тогда как частоты генотипов Т/С и С/С повышались до 51.5% (n=69) и 23.1% (n=31) соответственно. Эти особенности, возможно, свидетельствуют об ассоциации генотипа С/С полиморфизма С (-381)Т гена NPPВ (rs198389) с повышенным риском развития ХСН.

Оценка частоты распределения генотипов по полиморфному варианту гена С (-381)Т NPPВ (rs198389) в обследованных группах пациентов ХСН (для генотипа Т/Т – 0.25 и 0.26, $\chi^2=0.03$; для генотипа Т/С – 0.51 и 0.5, $\chi^2=0.06$; для генотипа С/С – 0.23 и 0.24, $\chi^2=0.03$ при p=0.7) и контроля (для генотипа Т/Т – 0.36 и 0.36, $\chi^2=0.007$; для генотипа Т/С – 0.47 и 0.48, $\chi^2=0.022$; для генотипа С/С – 0.17 и 0.16, $\chi^2=0.016$ при p=0.8), согласно РХВ, показала соответствие наблюдаемых частот распределению ожидаемых (табл.1).

Таблица 1

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена NPPВ (rs 198389) по РХВ в группы больных с ХСН

Аллели	Частота аллелей				
	0.51				
С	0.49				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	Наблюдаемая N_o	Ожидаемая N_e			
Т/Т	0.25	0.26	0,03	0.7	1
Т/С	0.51	0.5	0.06		
С/С	0.24	0.24	0.03		
Всего	1.0	1.0	0.1		

Кроме того, отмечено, что в общей группе пациентов ХСН дефицит гетерозиготности составил значения от 0.51 до 0.5, соответственно, а в

контрольной группе от 0.47 до 0.48, при D равной +0.04 и -0.02, что подтверждает средний уровень гетерозиготности локуса rs198389 гена NPPВ.

Результаты анализа частотных распределений аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPВ в группах больных ХСН в зависимости от ФК имели свои различия. Наблюдаемые частоты аллелей в группе больных ХСН с ФК I (n=46) практически не отличались от исходных значений в контрольной группе (для аллеля С - 59.8% (n=55) против 59.8% (n=44), для аллеля Т - 40.2% (n=37) против 40.2% (n=82)). Вместе с этим, доля частот генотипических вариантов среди пациентов также почти соответствовала таковым в контроле (для генотипа Т/Т - 37.0% (n=17) против 36.3% (n=37), для генотипа Т/С - 45.6% (n=21) против 47.1% (n=48); для генотипа С/С - 17.4% (n=8) против 16.7% (n=17)) (рис. 2).

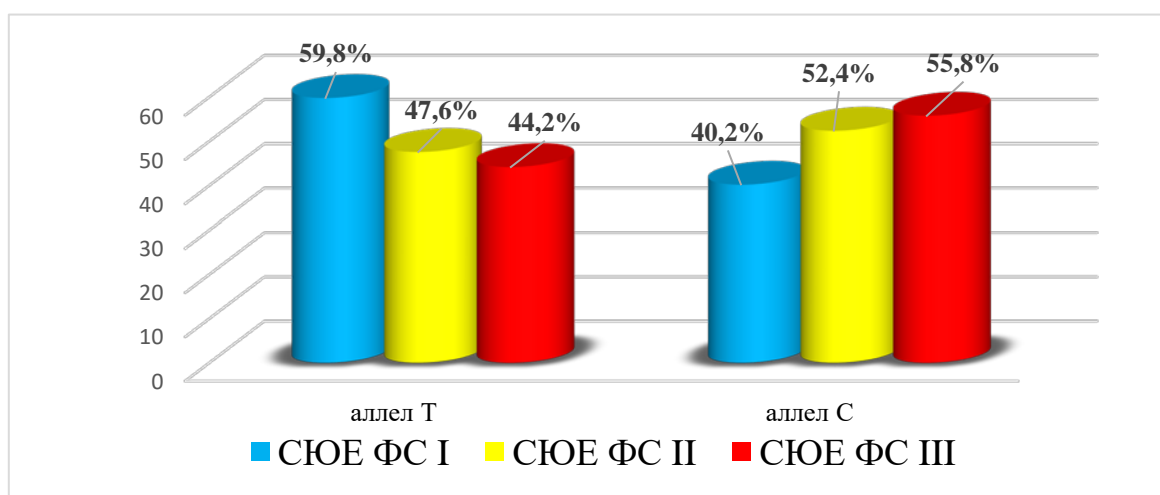


Рисунок 2. Доля распределения частот аллелей полиморфизма rs198389 гена NPPВ в группах больных ХСН в зависимости от ФК

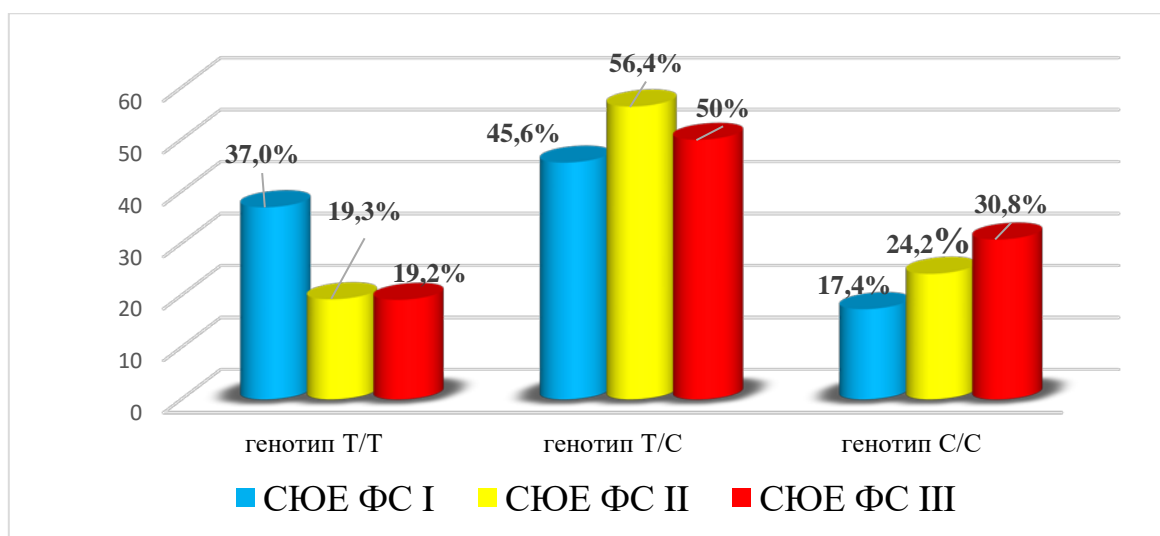


Рисунок 3. Доля распределения частот генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPВ в группах больных ХСН в зависимости от ФК

Однако, начиная с группы больных ХСН с ФК II (n=62) частота аллеля Т снизилась до 47.6% (n=59), а частота аллеля С повысилась до 52.4% (n=65). В соответствии с этими изменениями доля генотипа Т/Т снизилась до 19.3% (n=12), а доли генотипов Т/С и С/С повысились до 56.4% (n=35) и 24.2% (n=15) соответственно (рис.3).

Ещё более выраженные изменения наблюдались в группе пациентов ХСН с ФК III (n=26), где частоты аллелей Т и С регистрировались в 44.2% (n=23) и 55.8% (n=29) случаях, а генотипы Т/Т, Т/С и С/С в 19.2% (n=5), 50.0% (n=13) и 30.8% (n=8) случаях соответственно.

Таким образом, снижение доли носительства благоприятного аллеля Т и генотипа Т/Т как в общей группе пациентов ХСН, так и в группах больных ХСН с ФК II и ФК III, и, в противовес этому учащение случаев носительства неблагоприятного аллеля С и генотипов Т/С и С/С, по сравнению с их долями в контрольной группе, наталкивает на факт наличия их ассоциации с развитием тяжелого течения ХСН.

Наблюдаемое различие в распределении частоты неблагоприятного аллеля С между общей группой больных ХСН и контрольной группой характеризовалась его явным увеличением среди больных в 1.4 раза ($\chi^2=3.5$; $P=0.06$; $OR=1.4$; $95\%CI: 0.98-2.06$). Это сопровождалось выраженным снижением благоприятного генотипа Т/Т в группе больных ХСН ($\chi^2=3.2$; $P=0.07$; $OR=0.6$; $95\%CI: 0.34-1.04$) и увеличением неблагоприятных генотипов Т/С ($\chi^2=0.4$; $P=0.5$; $OR=1.2$; $95\%CI 0.71-2.0$) и С/С ($\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.5$; $95\%CI 0.77-2.90$) по сравнению с аналогичными в контрольной группе в 1.2 и 1.5 раз соответственно. Сокращение частоты встречаемости гомозиготного аллеля Т (51.1% против 59.8%) и генотипа Т/Т (25.4% против 36.3%) в общей группе больных ХСН по сравнению с контрольными частотами непосредственно указывает на снижение потенциально протективного их эффекта в отношении развития ХСН. Между тем, рост случаев носительства гомозиготного С/С генотипа среди больных ХСН по сравнению с таковым в контрольной группе в 1.5 раз (23.1% против 16.7%; $\chi^2=1.5$; $P=0.2$; $OR=1.5$; $95\%CI 0.77-2.90$) позволяет утверждать наличие факта тенденции к его ассоциации с повышенным риском формирования ХСН.

В отличие от различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPV установленных в общей группе больных ХСН, где наблюдались выраженная тенденция к увеличению частот аллеля С и генотипа С/С, среди больных ХСН с ФК I, по отношению к контрольным значениям, не обнаружены изменения в носительстве аллелей и генотипов данного генетического полиморфизма. Так, частоты аллелей Т (59.8% против 59.8%) и С (40.2% против 40.2%) среди больных ХСН с ФК I практически соответствовали их значениям в контроле ($\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; $95\%CI: 0.61-1.65$), а частоты генотипов Т/Т (37.0% против 36.3%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; $95\%CI: 0.50-2.1$), Т/С (45.6% против 47.1%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=0.9$; $95\%CI: 0.4-1.9$) и С/С (17.4% против 16.7%; $\chi^2<3.85$; $p>0.05$; $OR=1.0$; $95\%CI: 0.42-2.65$) почти не имели отличий от таковых в контрольной группе. В этой

связи, отсутствие ассоциации между полиморфизма rs198389 гена NPPB и развитием ХСН ФК I весьма очевидно.

Наличие признаков генетической ассоциации между повышенным риском развития ХСН с ФК II и полиморфизмом rs198389 гена NPPB прослеживается в результатах сравнительной оценки различий частот аллеля С и генотипа Т/Т по отношению к контрольной группе. Так, частота минорного аллеля С статистически достоверно увеличивалась среди больных по сравнению с его частотой в контрольной группе в 1.6 раз (52.4% против 40.2%; $\chi^2=4.7$; $p=0.03$; OR=1.6; 95%CI: 1.04-2.57). Вместе с этим, доля благоприятного генотипа Т/Т значимо реже регистрировалась среди больных ХСН ФК II (19.3% против 36.3%; $\chi^2=5.3$; $p=0.02$; OR=0.4; 95%CI: 1.19-0.89). В отношении неблагоприятных генотипов С/Т и Т/Т хотя и прослеживались различия характеризовавшиеся повышением их доли среди больных в 1.5 (56.4% против 47.1%; $\chi^2=1.4$; $p=0.2$; OR=1.5; 95%CI: 0.77-2.75) и 1.6 раз (24.2% против 16.7%; $\chi^2=1.4$; $p=0.2$; OR=1.6; 95%CI: 0.73-3.48), однако, все же они не отличались статистической достоверностью в сравнении с аналогичными значениями в контроле. Аналогичная закономерность прослеживалась и в распределении аллельных и генотипических частот полиморфизма rs198389 гена NPPB по сравнению с группой больных ХСН с ФК I, характеризовавшаяся наличием явной тенденции к повышению частоты аллеля С (52.4% против 40.2%; $\chi^2=3.1$; $p=0.07$; OR=1.6; 95%CI: 0.95-2.82) и снижению генотипа Т/Т (19.3% против 37.0%; $\chi^2=4.2$; $p=0.04$; OR=0.4; 95%CI: 0.17-0.97) при недостоверных различиях для генотипов Т/С (56.4% против 45.6%; $\chi^2=1.2$; $p=0.3$; OR=1.5; 95%CI: 0.71-3.32) и С/С. Результаты данного анализа по изучению полиморфизма rs198389 гена NPPB в группе больных ХСН с ФК II позволили установить, что повышение частоты неблагоприятного аллеля С и ослабление функциональной активности благоприятного генотипа Т/Т за счет снижения его частоты достоверно ассоциируются с высоким риском развития ХСН с ФК II.

Сравнительный анализ различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB проведенный в группе больных ХСН с ФК III по сравнению группами контроля и ХСН с ФК I выявил наличие достоверно значимых отличий в доле носительства минорного генотипа С среди больных с увеличением риска развития заболевания почти в 2.0 раза (44.2% против 59.8%; $\chi^2=4.1$; $p=0.04$; OR=1.9; 95%CI: 1.01-3.46), явной тенденции в отношении снижения генотипа Т/Т (19.2% против 36.3%; $\chi^2=2.7$; $p=0.1$; OR=0.4; 95%CI: 0.14-1.20) и повышения частоты генотипа С/С (30.8% против 16.7%; $\chi^2=2.6$; $p=0.1$; OR=2.2; 95%CI: 0.83-5.93). В сравнение же с группой больных ХСН с ФК I различия отличались наличием выраженной тенденции к повышению частоты аллеля С почти в 2.0 раза (44.2% против 59.8%; $\chi^2=3.2$; $p=0.07$; OR=1.9; 95%CI: 0.94-3.72), к снижению генотипа Т/Т (19.2% против 37.0%; $\chi^2=2.5$; $p=0.1$; OR=0.4; 95%CI: 0.13-1.27) и повышению доли носительства генотипа С/С в 2.1 раза (30.8% против 17.4%; $\chi^2=1.7$; $p=0.2$; OR=2.1; 95%CI: 0.68-6.52) (табл.2).

Таблица 2

Частота аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPB в группе больных ХСН с ФК III и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН ФК III		Контроль					
	n	%	n	%				
T	23	44.2	122	59.8	4.1	0.04	1.9	1.01-3.46
C	29	55.8	82	40.2				
T/T	5	19.2	37	36.3	2.7	0.1	0.4	0.14-1.20
T/C	13	50.0	48	47.1	0.07	0.8	1.1	0.47- 2.6
C/C	8	30.8	17	16.7	2.6	0.1	2.2	0.83- 5.93

Таким образом, в результате проведенного исследования по изучению особенностей распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB и оценке их значимости в риске формирования ХСН отмечена значимая ассоциация функционально неблагоприятного С аллеля выраженностью ХСН. В частности, повышение частоты аллеля С ассоциируется с повышением риска развития ХСН ФК II и ФК III почти в два раза ($P < 0.05$). Помимо этого, в результатах четко прослеживается закономерность к снижению протективной активности генотипа С/С в отношении развития ХСН ФК II и ФК III. Это означает, что С аллель локуса rs198389 гена NPPB с высоким достижением статистической значимости может рассматриваться в качестве маркера предрасполагающего повышенному риску формирования ХСН с ФК II и ФК III.

Оценка распределения частоты генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB среди больных ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) позволила выявить наиболее высокую частоту генотипа Т/Т (41.9%, $n=18$) среди больных с ФВ $>50\%$, которая коррелировала с наименьшими значениями в доле носительства неблагоприятных генотипов Т/С (44.2%, $n=19$) и С/С (13.9%, $n=6$). Среди больных с ФВ $=49-49\%$ доли этих генотипов регистрировались в 19.7% ($n=12$); 57.4% ($n=35$) и 22.9% ($n=13$) случаях. В тоже время, максимальное различие обнаружено в доле распределения генотипов среди больных ХСН с ФВ $<40\%$, где частота генотипа Т/Т снижалась до 13.3% ($n=4$), а частота генотипа и С/С повышались до 36.7% ($n=11$).

Анализ различий в распределении генотипов полиморфизма rs198389 гена NPPB между больными ХСН с ФВ $> 50\%$ и ФВ $= 40-49\%$, выявил статистически достоверное увеличение доли благоприятного генотипа С/С у больных ХСН с ФВ $> 50\%$ почти в 3.0 раза (41.9% против 19.7%; $\chi^2=5.8$; $p=0.02$; RR=2.1; 95% CI: 1.13-3.87; OR=2.9; 95% CI: 1.2-6.91). Параллельно этому явная тенденция к снижению прослеживалась в отношении генотипа Т/С (44.2% против 57.4%; $\chi^2=2.0$; $p=0.1$; RR=0.7; 95% CI: 0.50-1.12; OR=0.6; 95% CI:

0.25-1.2) без значимых различий для генотипа С/С (13.9% против 22.9%; $\chi^2=1.0$; $p=0.3$; $RR=0.7$; 95% CI: 0.64-3.7; $OR=0.8$; 95% CI: 0.59-4.92).

С учетом полученных данных можно отметить защитную роль генотипического варианта Т/Т в отношении снижения ФВ =40-49% у больных ХСН, тогда как неблагоприятный генотип С/С, напротив, может способствовать снижению ФВ.

Носительство генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPV между больными ХСН с ФВ <40% и ФВ>50% отличалось статистически высоко достоверными различиями среди пациентов ХСН с ФВ <40% в отношении снижения доли благоприятного генотипа Т/Т (13.3% против 41.9%; $\chi^2=6.8$; $p=0.01$; $RR=0.3$; 95% CI: 0.12-0.84; $OR=0.2$; 95% CI: 0.06-0.71) и увеличения мутантного генотипа С/С, доля которого оказалась выше в 2.1 раза (36.7% против 13.9%; $\chi^2=5.1$; $p=0.02$; $RR=2.6$; 95% CI: 1.09-6.32; $OR=3.6$; 95% CI: 1.14-11.4) (табл.3).

Таблица 3

Частота аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs198389 гена NPPV у больных ХСН в зависимости от показателям ФВ <40% и ФВ >50%

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	ФВ <40%		ФВ >50%							
	n	%	n	%						
Т/Т	4	13.3	18	41.9	6.8	0.01	0.3	0.12- 0.84	0.2	0.06- 0.71
Т/С	15	50.0	19	44.2	0.2	0.6	1.1	0.69- 1.84	1.3	0.49- 3.21
С/С	11	36.7	6	13.9	5.1	0.02	2.6	1.09- 6.32	3.6	1.14- 11.1

Результаты доказывают снижение протективной активности генотипа Т/Т, и, напротив, повышения активности генотипа С/С в отношении повышенного риска формирования ХСН с ФВ <40%, что позволяет рекомендовать их в качестве самостоятельных прогностических маркеров развития тяжелого ХСН.

Вклад мутантного генотипа С/С полиморфизма rs198389 гена NPPV в повышении риска развития ХСН со снижением ФВ <40% обосновывается и результатами различий по отношению к группе пациентов ХСН с ФВ =40-49%, в сравнение с которой данный генотип регистрировался в 2.1 раза чаще (36.7% против 22.9%; $\chi^2=2.3$; $p=0.1$; $RR=1.9$; 95% CI: 0.86-3.31; $OR=2.1$; 95% CI: 0.79-5.48).

Таким образом, результаты изучения особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPV в группах больных ХСН в зависимости от уровня ФВ доказывают протективное действие генотипа Т/Т в отношении снижения ФВ <40%. В то время как функционально неблагоприятный гомозиготный

генотипический вариант С/С данного локуса достоверно повышает риск развития тяжелой клинической формы ХСН (ФВ <40%) и может рассматриваться в качестве самостоятельным прогностически неблагоприятного генетического маркера тяжелого течения ХСН.

Таким образом, исследования по изучению особенностей полиморфизма rs198389 гена NPPВ среди пациентов ХСН позволили установить незначимую зависимость между риском развития ХСН с ФК I и распределением предрасполагающих аллельных и генотипических вариантов данного полиморфизма гена, что не позволяет использование данного маркера для прогнозирования риска развития ХСН с ФК I ($\chi^2 < 3.85$; $p > 0.05$). Между тем, интересно отметить, что распределение аллелей и генотипов rs198389 гена NPPВ у больных ХСН среди пациентов с ФК II (52.4% против 40.2% в контроле, для аллеля С - $\chi^2 = 4.7$; $p = 0.03$, для генотипа Т/Т – 19.3% против 36.3% в контроле $\chi^2 = 5.3$; $p = 0.02$ и 52.4% против 40.2% среди пациентов ХСН с ФК I, для аллеля С - $\chi^2 = 3.1$; $p = 0.07$, для генотипа Т/Т – 37.0% против 19.3% среди пациентов ХСН с ФК I; $\chi^2 = 4.2$; $p = 0.04$) и ФК III (55.8% против 40.2% в контроле, для аллеля С - $\chi^2 = 4.1$; $p = 0.04$, для генотипа Т/Т – 19.2% против 36.3% в контроле $\chi^2 = 2.7$; $p = 0.1$, для генотипа С/С - 30.8% против 16.7% в контроле; $\chi^2 = 2.6$; $p = 0.1$ и 59.8% против 44.2% среди пациентов ХСН с ФК I, для аллеля С - $\chi^2 = 3.2$; $p = 0.07$, для генотипа Т/Т – 37.0% против 19.2% среди пациентов ХСН с ФК I; $\chi^2 = 2.5$; $p = 0.1$, для генотипа С/С – 17.4% против 30.8% в контроле; $\chi^2 = 1.7$; $p = 0.2$) отличались высокой значимостью по сравнению с контролем и пациентами ХСН с ФК I. Эти различия свидетельствуют о значимой ассоциации функционально неблагоприятного С аллеля с формированием тяжелого течения ХСН. Данный аллель увеличивает риск развития среднетяжелой и тяжелой форм ХСН почти в два раза ($\chi^2 = 4.7$; $p = 0.03$ и $\chi^2 = 4.2$; $p = 0.04$). Следовательно, доказано относительно высокая прогностическая эффективность неблагоприятных аллеля С и генотипа С/С локуса Т(-381)С гена NPPВ в качестве самостоятельных маркеров предрасположенности ХСН ФК II и III. Между тем, четко прослеживается и закономерность, что аллель Т локуса rs198389 гена NPPВ оказывает протективное действие не только на формирование ХСН, но и на степени тяжести ХСН с достижением статистической значимости.

У больных ХСН изучение ассоциации уровней МНУП с аллелями и генотипами полиморфизма Т(-381)С NPPВ гена показало, что уровень МНУП составил в группе носителей аллеля Т - $435,2 \pm 41,4$ пг/ мл и $843,9 \pm 67,5$ пг/ мл у носителей аллеля С. В свою очередь, эта величина составила $417,7 \pm 53,4$ у больных с генотипом Т / Т, $604,8 \pm 71,7$ пг/ мл у больных с генотипом Т / С и $896,8 \pm 82,7$ пг/ мл у больных с генотипом С / С (рис.4).

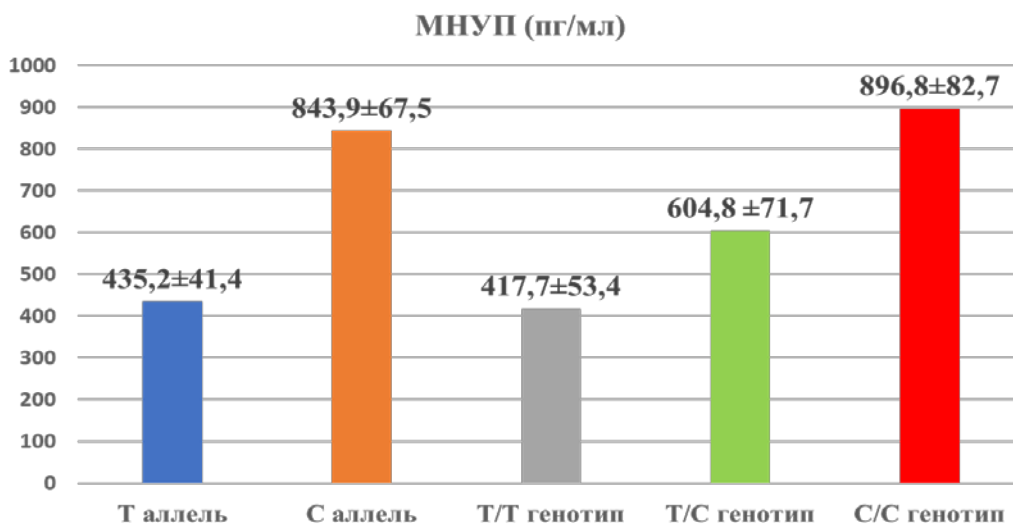


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня МНУП с аллелями и генотипами Т(-381)С NPPV гена у больных ХСН

Пациенты, включенные в исследования наблюдались в течение одного года. Оценка прогноза через год показала, что повторная госпитализация наблюдалась у 28 больных, повторный нефатальный инфаркт миокарда у 12 больных, фатальный инфаркт миокарда у 3 больных и внезапная смерть в 2 случаях. Анализ показателя МНУП у этих больных показал, что у больных с фатальным инфарктом миокарда этот показатель был в 1,2 раза выше, чем у больных с нефатальным ИМ, и сопровождался ухудшением показателей ШОКС. Летальность наблюдалась у носителей Т / С и С / С генотипом и внезапная смерть регистрировались у больных с С / С генотипом. На основании клинических, иммуноферментных и генетических исследований нами был разработан алгоритм прогнозирования течения ХСН (рис.5).

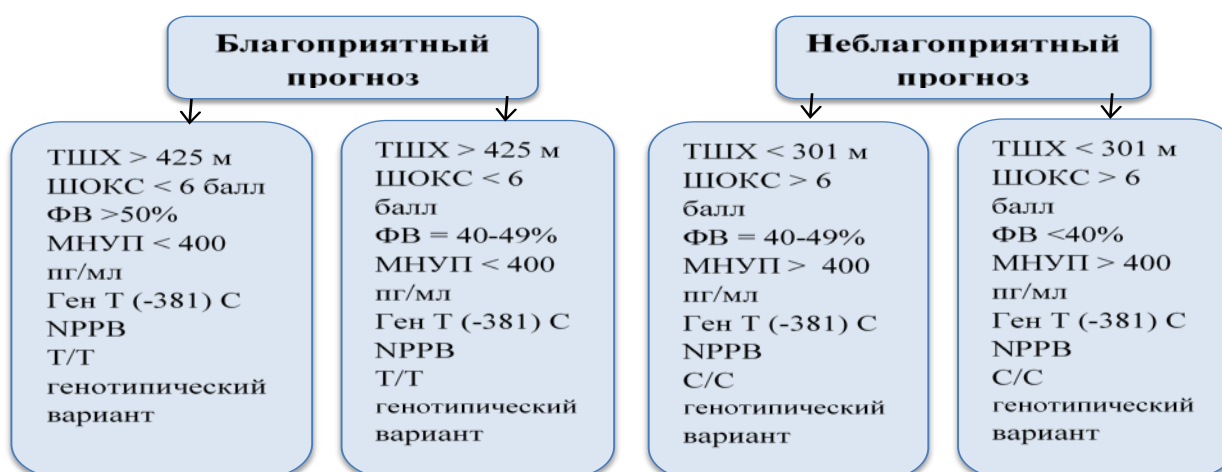


Рисунок 5. Алгоритм прогнозирования течения ХСН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У лиц узбекской национальности частота носительства аллелей гена мозгового натрийуретического пептида (Т(-381)С NPPВ) составила: Т аллелей - 59,8%, С аллелей - 40,2%. Частота распределения генотипов rs198389 гена NPPВ составила: Т/ Т генотип - 36,3%, Т / С генотип - 47,1% и С/С генотип - 16,7%.

2. У больных ХСН узбекской национальности частота встречаемости аллелей Т(-381)С NPPВ гена составила: Т аллелей - 51,1%, а минорного аллеля С - 48,9%. Частота распределения генотипов Т(-381)С NPPВ гена составила: Т/Т генотипа - 25,4%, Т/С генотипа - 51,5% и С/С генотипа - 23,1%, что свидетельствуют об ассоциации генотипа С/С полиморфизма гена NPPВ Т(-381)С с повышенным риском развития ХСН.

3. Повышение частоты встречаемости аллеля С Т(-381)С NPPВ гена у больных ХСН ассоциируется с формированием тяжелого течения ХСН: частота минорного аллеля С составляла среди пациентов с II ФК ХСН 52,4% ($p=0.03$), и III ФК 55,8% ($p=0.04$), что в 1,6 раз и 1,9 раз соответственно выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о прогностической значимости аллеля С и генотипа С/С локуса Т(-381)С гена NPPВ в качестве самостоятельных прогностических маркеров клинического течения ХСН.

4. Носительство генотипических вариантов полиморфизма Т(-381)С гена NPPВ между больными ХСН с ФВ <40% и ФВ >50% отличалось статистически высоко достоверными различиями среди пациентов ХСН с ФВ <40% в отношении снижения доли благоприятного генотипа Т/Т ($\chi^2=6.8$; $p=0.01$) и увеличения мутантного генотипа С/С, доля которого оказалась выше в 2,1 раза ($\chi^2=5.1$; $p=0.02$).

5. Установлена ассоциация уровней МНУП с аллелями и генотипами полиморфизма Т(-381)С гена NPPВ у больных ХСН: уровни МНУП в группе носителей аллеля С составили $843,9 \pm 67,5$ пг/ мл и были в 1,9 раза выше, чем в группе носителей аллеля Т. Эта корреляция характеризовалась нарастанием количества МНУП у носителей Т / С генотипа в 1,4 раза, составляя $604,8 \pm 71,7$ пг / мл, у больных с генотипом С/С в 2 раза составляя $896,8 \pm 82,7$ пг/мл по сравнению больными с генотипом Т / Т.

**THE RESEARCH COUNCIL DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ON AWARDING
DOCTORS OF SCIENCE DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

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

ZAKIROVA GULNOZA ALISHEROVNA

**THE IMPORTANCE OF BRAIN SODIUM-URETIC PEPTIDE
GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT
OF CHRONIC HEART FAILURE**

14.00.06 –Cardiology

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2019.2.PhD/Tib873.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (uzbek, russian, English (rezume)) languages on the website Scientific Council at www.cardiocenter.uz and on the website of «ZiyoNet» www.ziyo.net.

Scientific consultant:	Kamilova Umida Kabirovna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Khamidullaeva Gulnoz Abdusattorovna Doctor of Medicine, Professor Kurbanov Abdukodir Kenzhaevich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Center for Advanced Training of Medical Workers Uzbekistan

Protection will take place «____»____2021 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology improvement. (Address: 100107, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osoy street, 4. Tel. /Fax (+99871) 237-38-16, e-mail: iscardio@cardiology_uzb)

It is possible to get acquainted with doctoral dissertation at the Information Resource Center of Republican specialized scientific and practical medical center of Cardiology (registered under the number ____). Address: 100109, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osoy street, 4. Tel.(+99871) 237-38-16.

Abstract of the dissertation was distributed on «____»_____ 2021.

(Registry record № «____» dated «____»_____ 2021).

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

G.U.Mullabaeva
Scientific Secretary of Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medicine, Professor

A.B. Shek
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council for Award of the degree
of Doctor of Science Doctor of Medicine,
Professor

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of the research is to develop proposals and recommendations for improving methods for identifying and predicting clinical and genetic predictors in the early diagnosis of the development of chronic heart failure.

The object of the research of the study was 152 patients with functional heart failure of I-III functional class.

The scientific novelty of the research is as follows:

the prognostic value of the indicator of natriuretic peptide in the clinical course of the disease and in heart remodeling in patients with chronic heart failure has been established;

for the first time the molecular genetic determinants of natriuretic peptide in the development of the disease in patients with chronic heart failure of Uzbek origin were revealed;

the decrease in the protective activity of the T / T genotype of the polymorphism of the natriuretic peptide gene NPPB rs 198389 and an increase in the activity of the C / C genotype were confirmed as markers of the development of severe chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction;

improved approach to early detection and prognosis of chronic heart failure, taking into account unfavorable genetic markers of the brain natriuretic peptide index and polymorphism of the natriuretic peptide gene NPPB rs 198389.

Implementation of the research results: Based on the scientific results obtained for the early prognosis of the disease in patients with chronic heart failure:

The methodological recommendation "Method for the early diagnosis of chronic heart failure", developed on the basis of the results of scientific research on the early diagnosis and prognosis of patients with chronic heart failure, was approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 285 dated August 15, 2021). This guideline allowed predicting disease progression, disease progression and prognosis in patients with chronic heart failure.

Scientific results of early detection and prognosis in patients with chronic heart failure are used in healthcare, including in the Republican Scientific and Practical Medical Center for Specialized Therapy and Medical Rehabilitation of the Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital (Ministry of Health No.08 09/11025 dated August 26, 2021). The implementation of the obtained scientific results into practice made it possible to identify a predisposition to the development of the disease in patients with chronic heart failure, to predict the clinical course.

Publication of research results: 33 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 6 articles in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 2 of which are in republican and 2 in foreign journals.

Structure and the scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, conclusions and bibliography. The scope of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г., Тошев Б.Б. Особенности сердечно-сосудистого ремоделирования, уровня нейрогуморальных факторов в зависимости от степени хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. – №3 – С.35-40. (14.00.00, № 7)

2. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А, Утемуратов Б.Б. Роль нейрогуморальных факторов в прогрессировании хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек //Терапевтический вестник Узбекистана, – Ташкент, 2019. – №1. – С.12-16. (14.00.00, № 7)

3. Камилова У.К., Закирова Г.А. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе хронической сердечной недостаточности //Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №1. – С.128-134. (14.00.00, № 7)

4. Zakirova G.A., Kamilova U. K. Studying the polymorphism rs198389 NPPB gene in patients with chronic heart failure //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Vol.11, №8. – P.553-556. (14.00.00 № 2)

II бўлим (II часть, II part)

5. Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А., Камилова У.К. Оценка диастолической функции левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал научных и прикладных исследований. – 2018. – № 9. – С.55-57.

6. Камилова У.К., Закирова Г.А. Left ventricular remodeling and diastolic function in patients with chronic heart failure // International conference «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». – Beijing, – 2018. – №1. – P.175-179.

7. Zakirova G.A., Kamilova U. K., Rasulova Z.D., Khakimova R.A. Role of the neurohumoral faktors in the progression of Chronic Heart Failure and kidney dysfunction // European science review. – Vienna, 2019. – №1–2. – P.104-107.

8. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А., Машарипова Д.Р. Роль мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в развитии дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Достижения науки и образования, Москва, Россия. – 2020. – № 13 – С. 35-39.

9. Kamilova U., Nuritdinov N., Zakirova G. Prediction of the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure // Journal of critical reviews. – 2021. – vol 08 P.817-822.

10. Закирова Г.А. Оценка взаимосвязи нейрогуморальных факторов с клиническим течением и прогнозом у больных хронической сердечной

недостаточности» //Терапевтический вестник Узбекистана. –Ташкент, – 2019. – №2. – С.16.

11. Zakirova G., Kamilova U., Khamraev A. Determination of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure // J. Cardiovascular Innovations and Applications. – 2019. – Vol. 4, Suppl.1. – P.92.

12. Закирова Г.А., Камилова У.К., Хамраев А.А. Значение нейрогуморальных факторов в оценке прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник материалов VIII Международного форума кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, – 2019. – №18 доп.выпуск. – С. 78.

13. Закирова Г.А., Камилова У.К. Изучение раннего маркера дисфункции миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, Россия. – 2019. – С.124.

14. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемурастов Б.Б. Роль нейрогуморальных факторов в прогрессировании хронической сердечной недостаточности и дисфункции почек // Сборник тезисов VII международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, Россия. – 2019. – С. 251.

15. Закирова Г.А., Камилова У.К., Хамраев А.А. Показатели нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». Приложение к журналу «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе, Таджикистан. – 2019. – С.181.

16. Камилова У.К., Закирова Г.А. Показатели нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально значимых заболеваний», – Бухара, Узбекистан. – 2019. – С. 170.

17. Закирова Г.А., Камилова У.К. Изучение нейрогуморальных факторов во взаимосвязи с клиническим течением и прогнозом у больных хронической сердечной недостаточностью // Материалы V Съезда Евразийской Ассоциации Терапевтов, – Минск, Белоруссия. – 2019. – С.50.

18. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А. Прогнозирование неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза // Сборник тезисов XIII Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». Нижний Новгород, Россия. Ж. *Cardiosomatika*. – 2019. – №2. – С.27.

19. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемурастов Б.Б. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учётом показателей нейрогуморальных факторов, ремоделирования сердца и функционального состояния почек // Сборник тезисов VII Евразийского

конгресса кардиологов. – Ташкент, Узбекистан. – Евразийский кардиологический журнал совместный выпуск Кардиология Узбекистана. – 2019. – №2. – С. 264.

20. Закирова Г.А., Камилова У.К. Мозговой натрийуретический пептид как ранний прогностический маркер у больных хронической сердечной недостаточностью // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов», Екатеринбург, Россия. – 2019. – С.673.

21. Закирова Г.А., Камилова У.К., Расулова З.Д., Утемуратов Б.Б. Роль мозгового натрийуретического пептида и альдостерона в прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Материалы конгресса «Российский национальный конгресс кардиологов», Екатеринбург, Россия. – 2019. – С.708.

22. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемуратов Б.Б., Бобоев К.Т. Мия натрийуретик пептид ва альдостерон даражасининг сурункали юрак етишмовчилиги даражаси билан ўзаро боғлиқлиги // Тезисы Республиканской Юбилейной научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению терапевтических заболеваний», Терапевтический вестник Узбекистана г.Ташкент. – 2019. – №2. – С.18-19.

23. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемуратов Б.Б. Взаимосвязь уровня нейрогуморальных факторов с систолической функцией левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально значимых заболеваний», Бухара, Узбекистан. – 2019. – С.53.

24. Камилова У.К., Закирова Г.А. Показатели нейрогуморальных факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально значимых заболеваний», Бухара, Узбекистан. – 2019. – С. 170.

25. Расулова З.Д., Камилова У.К., Закирова Г.А., Ибабекова Ш.Р., Тагаева Д.Р. Оценка эхокардиографических показателей сердца у больных хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса // Сборник Тезисов III Евразийского конгресса кардиологов, Москва, Россия. – 2020. – С. 67-68.

26. Kamilova U. K., Rasulova Z.D., Zakirova G.A., Boboev K.T., Toshev B.B. Dependence of the degree of systolic dysfunction of the left ventricle on the level of natriuretic peptide and aldosterone in patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure. – 2020. – 22 (Suppl. S1), – P. 64.

27. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемуратов Б.Б., Тошев Б.Б. Взаимосвязь показателей мозгового натрийуретического пептида и альдостерона со степенью дисфункции почек и хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», Казань, Россия. – 2020. – С.704. – постер №233.

28. Закирова Г.А., Камилова У.К., Расулова З.Д., Хакимова Р.А., Утемуратов Б.Б. Сурункали юрак етишмовчилигида натрийуретик пептид ва

альдостероннинг ўрни //«Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» мавзусидаги Республика илмий–амалий анжумани материаллари, Андижон, Ўзбекистон. – 2020. – Б.103.

29. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Утемуратов Б.Б., Рахимов А.Н. Сурункали юрак етишмовчилиги бор бўлган беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида натрийуретик пептид ва альдостероннинг ўрни //«Ички аъзолар касалликларининг долзарб муаммолари» Халқаро ички касалликлар форуми тезислари. – Тошкент. Ўзбекистон терапия ахборотномаси», – 2020. – № 3. – С.35.

30. Камилова У.К., Расулова З.Д., Закирова Г.А., Рахимов А.Н., Бобоев К.Т. Сурункали юрак етишмовчилиги бор бўлган беморларда чап қоринчани систолик дисфункциясининг натрийуретик пептид ва альдостерон даражасига боғлиқлиги //«Ички аъзолар касалликларининг долзарб муаммолари» Халқаро ички касалликлар форуми тезислари. – Тошкент. Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2020. – №3.– С.37.

31. Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А., Камилова У.К., Бобоев К.Т. Особенности полиморфизма гена натрийуретического пептида (NPPB) у больных хронической сердечной недостаточностью //Кардиологический вестник. Специальный выпуск. Тезисы ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2021». – 2021.– С. 31.

32. Закирова Г.А., Камилова У.К. Программа для определения прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек № DGU 10075 //Программ для ЭВМ. – Ташкент. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан от 26.01.2021.

33. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нуриддинов Н.А., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Тагаева Д.Р. Ранняя диагностика дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью //Методические рекомендации, Ташкент. – 2020. – 40 стр.

34. Камилова У.К., Закирова Г.А. Способ ранней диагностики хронической сердечной недостаточности //Методические рекомендации, Ташкент. – 2021. – 20 стр.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (20.08.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: 10.09.2021 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 35.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.