

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛИҚУЛОВ ИХТИЁР ТИЛОВҚОБИЛОВИЧ

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА
БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ
ВА ПРОГНОЗЛАШ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Алиқулов Ихтиёр Тиловқобилович

Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар
дисфункциясини эрта таъхислаш ва прогнозлаш 3

Алиқулов Ихтиёр Тиловқобилович

Ранняя диагностика и прогнозирование дисфункции почек у
больных хронической сердечной недостаточностью 21

Alikulov Ixtiyor Tilovkobilovich

Early diagnosis and prognosis of renal dysfunction in patients with
chronic heart failure 37

Эълон қилинган ишлар руйхати

Список опубликованных работ
List of published works 40

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЛИҚУЛОВ ИХТИЁР ТИЛОВҚОБИЛОВИЧ

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА
БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ
ВА ПРОГНОЗЛАШ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Tib2199 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Собиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахимова Дилором Алимовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109 Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «__» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

А.Л.Аляви

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

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. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... ЮҚТК дан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30%ини ташкил қилади...»¹. СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси мавжудлиги нохуш клиник оқибат предиктори бўлиб ҳисобланади, коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)нинг пасайиши салбий прогностик мезон сифатида баҳоланади: КФТ<60 мл/дақ. бўлганда ўлим ҳавфи 2,1 маротабага ортади, КФТни 5/мл/дақ. пасайиши кардиоваскуляр хавфни 26% га оширади. Касаллик ривожланиши хусусиятларини эрта аниқлашда сезгир клиник-лаборатор ва генетик усулларни қўллаш долзарб вазифадир.

Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-ташхисот асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор берилган ҳолда, унда буйракнинг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш; турли клиник шаклларда кечишида клиник-гемодинамик ҳамда 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 буйраклар дисфункциясини эрта аниқлашда клиник-генетик жараёнларни баҳолаш усулларини такомиллаштириш ҳамда касаллик ривожланишини башоратлаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон андозаларига 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 вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда сурункали юрак етишмовчилигида клиник-генетик ўзгаришларни ташхислаш ва касаллик ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларни камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

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

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

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. Охириги йилларда қатор тадқиқотлар юрак-қон томир касалликлари патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган (Wakefield B.J. 2018; Беленков Ю.Н., 2020). Бу касалликлар патогенезида эндотелий функциясининг бузилиши ўрни бир қатор кўп марказли тадқиқотларда қайд этилган (Kramer F., 2017; Суг А.Р., 2020). Сурункали юрак етишмовчилигининг шаклланиши, клиник кечиши ва прогнозида муҳим омил бўлган эндотелий дисфункциясини ва унинг генетик полиморфизмини баҳолаш терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга (Incalza M.A., 2018; Povysil G., 2021; Терещенко С.Н., 2020).

СЮЕда КФТнинг пасайиши ва креатинин (Кр) миқдорининг ошиши ноҳуш прогнознинг мустақил белгилари сифатида кўрсатилган (Joseph M.S., 2019; Арутюнов Г.П., 2019). Гиперферментурия эса буйраклар тубуляр аппаратлари дисфункциясини тавсифлайди, бу ҳолат унинг дисфункциясига олиб келувчи бир қатор юрак билан боғлиқ касалликларда ва буйраклар хасталикларида баҳоланган (Rangaswami J., 2018; Бабинцева А.Г., 2016). Кардиоренал синдромнинг патогенетик механизмлари асосланган (Ronco C., 2018; Mullens W, 2020).

Ўзбекистонда СЮЕ ривожланишида ва патогенезида эндотелий функциясини ва буйраклар ҳолатини баҳолаш бўйича ва уларнинг генетик полиморфизмини юрак-қон томир касалликлари шаклланишидагини родини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш ва уни ҳисобга олган ҳолда даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Абдуллаева Ч.А., 2016; Курбанов Р.Д. 2019), касалликда эндотелий ва буйраклар дисфункцияси ривожланишидаги номзод генлар полиморфизми ўзгаришларнинг ўзига хосликлари баҳоланган (Курбанов А.К., 2018; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2019). Лекин сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишида NO синтаза гени полиморфизмини ва хусусиятларини ташхисотини илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишини башоратлашнинг 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 Тошкент тиббиёт академиясининг №011100158 «Ички касалликларни ташхислаш ва даволашни самарадорлигини оширишнинг янги йўллари излаш. Профилактиканинг рационал йўллари» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

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

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар ва эндотелий функцияси кўрсаткичларини ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда NO-синтаза тизими ва оксидатив стресс кўрсаткичларини буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилиш;

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини юзага келиши ва ривожланишида NO-синтаза гени T786C полиморфизми хусусиятларини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланиши ҳавфи юқори шахсларни аниқлаш учун NO-синтаза гени T786C полиморфизми мезонларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиши ва касаллик кечишини эрта прогнозлаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси 1 клиникасида шифохона шароитда даволанган 127 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 буйраклар дисфункцияси ривожланишида NO-синтаза тизими ва оксидатив стресс кўрсаткичларини прогностик аҳамияти асосланган;

илк маротаба сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган;

NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг C аллели ва T/C генотиби оғир сурункали юрак етишмовчилиги ва буйраклар дисфункцияси ривожланишининг прогностик маркерлари сифатида аниқланган;

сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлашда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг нохуш генетик маркерларини аҳамияти асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот асосида сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси 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 натижаларининг илмий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишинини эрта прогнозлашда клиник-функционал, NO синтаза тизими ва генетик полиморфизми хусусиятларининг ролини асослаш билан изоҳланади

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

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

сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш ва прогнозлаш усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 августдаги 8н-з/284-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси 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, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси, Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик клиник шифохонаси ва Шайхантохур тумани кўп тармоқли марказий поликлиникаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 6-декабрдаги 08-09/19183-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини 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 27 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 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 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабга мослиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, унинг объекти ва предмети билан тавсифланган, республика илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, 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 етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланиши патогенезида эндотелийнинг гуморал ва генетик омиллари аҳамияти»** деб номланган биринчи бобида юрак қон-томир тизими касалликларида буйраклар дисфункциясини ривожланиш патогенези, эндотелий дисфункциясининг ўрни ва унинг генетик детерминантлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар ва эндотелий дисфункциясини аниқлаш 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 127 та бемор Тошкент тиббиёт академияси 1 клиникасида даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $54,6 \pm 7,6$ ёшни ташкил этди. Беморлар олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) ва кардиологларнинг Нью-Йорк Ассоциацияси таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди. I ФС гуруҳини 27 бемор, II ФС гуруҳини 56 бемор ва III ФСни 44 бемор ташкил этди. Назорат гуруҳини ёш, жинс жиҳатдан мос 34та соғлом киши танлаб олинди.

Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия куйидагича эди: ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) ингибиторларини 56% беморлар, ангиотензин рецепторлари блокаторларини (АРБ) - 44%, бета адреноблокаторларни (БАБ) - 100%, диуретиклар - 42%, спиронолактон - 48%, эплеренон - 34%, аспириин - 100%, нитратлар - 23%, статинларни беморларнинг 93%и қабул қилган.

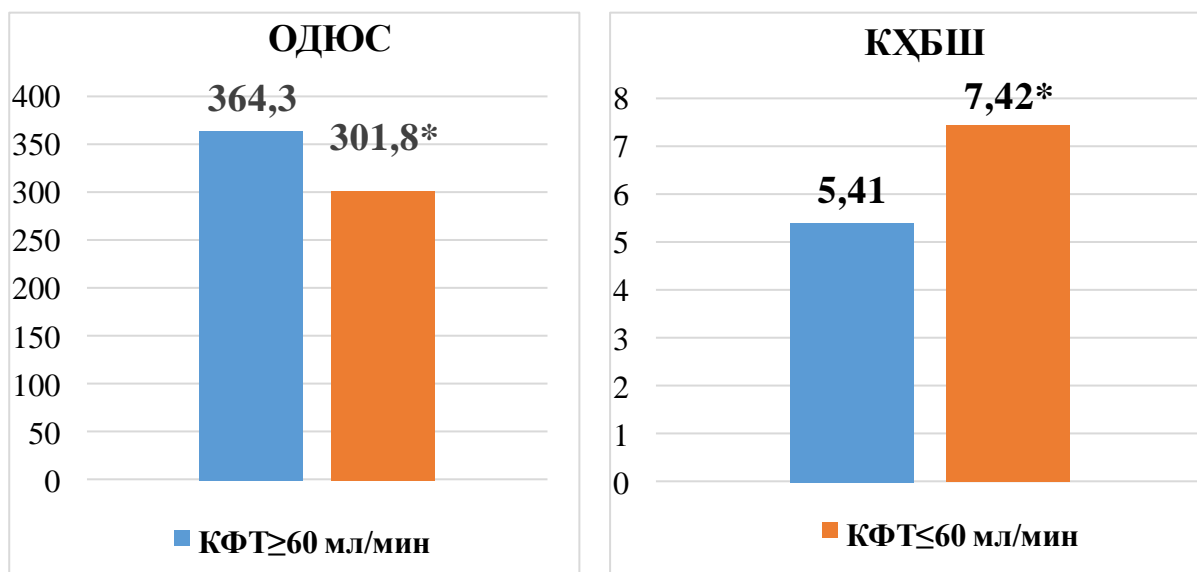
Барча беморларга ЭКГ, клиник ва биокимёвий текширувлар комплекси ўтказилди. Эндотелиал функцияси биокимёвий усул билан NO синтаза ва унинг метаболитлари NADPH-диафараза (eNOS), нитрит редуктаза (iNOS), оксидатив стресс кўрсаткичлари – малон диальдегид (МДА), ацилгидроперекись (АГП) ва антиоксидант ферментлар – супероксидисмутаза (СОД), каталазалар аниқланди. Эндотелин -1 иммунофермент усул билан «Бест Вектор» (Россия) реагентларидан фойдаланиб аниқланди. КФТ ҳисоблаш йўли билан СКД – EPI формуласи бўйича аниқланди. Ферментурияни баҳолаш учун биокимёвий усул билан сийдикда аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартаттрансфераза (АСТ) ва ишқорий фосфатаза (ИФ) миқдори аниқланди. Молекуляр-генетик текширув эндотелиал NO синтаза (eNOS, NOS3) генининг T-786C промотори полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕ ли 117 нафар беморда ва 94 соғлом донорларда ишлаб чиқарувчилар қўлланмасига мувофиқ CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) дастурланган термоциклерларда полимераз занжир реакцияси усулида ўтказилди (Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва ҳужайра технологияси илмий бўлими). Якуний нукталар 1 йилдан сўнг куйидаги кўрсаткичлар бўйича аниқланди: қайта шифохонага ётишлар, такрор фатал ва нофатал миокард инфаркти (МИ) ривожланиши, ўлим кўрсаткичлари. Истисно мезонлари куйидагилардан иборат бўлди: ўпка, жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар мавжудлиги, мураккаб аритмиялар, қандли диабет, анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар дисфункциясини касаллик клиник кечишида ўрни» деб номланган учинчи бобида сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик кечишини буйраклар дисфункцияси кўрсаткичи билан боғлиқлиги таҳлили келтирилган.

Текширилган СЮЕ I ФСли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилик ОДЮС натижаларига кўра $423,9 \pm 17,1$ метрни ташкил қилди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилик СЮЕ I ФСли беморлар ОДЮС натижаларидан 15% ва 27%га пасайганлигини кўрсатди ва

мос равишда $343,2 \pm 20,5$ ва $210,3 \pm 22,8$ метрларни ташкил этди. СЮЕ I ФС да клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ)нинг дастлабки кўрсаткичлари мос равишда $4,7 \pm 1,21$ баллни ташкил этди. СЮЕ II ФС да беморлар клиник ҳолатининг ёмонлашуви қайд этилди, бу СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан КХБШ кўрсаткичларининг билан ифодаланди ва $6,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) баллни ташкил этди. СЮЕ III ФС да ушбу кўрсаткич – $8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) баллга тенг бўлди.

Тадқиқотга киритилган СЮЕли беморларда СКД-ЕРI бўйича аниқлаш 54 (42,5%) та беморда ҳКФТ кўрсаткичининг 60мл/дақ дан паст эканлигини кўрсатди. ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида ОДЮС, КХБШ кўрсаткичларининг таҳлили ҳКФТ > 60 мл / дақиқа бўлган беморларнинг ушбу кўрсаткичлари билан солиштирилганда сезиларли фарқларни кўрсатди: ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи мос равишда 15,3% га ($p < 0,005$) паст эканлиги ва КХБШ натижалари эса 18,3% га ($p < 0,005$) юқори эканлиги аниқланди (1-расм). ҳКФТ кўрсаткичининг ОДЮС ва КХБШ натижалари билан ишончли корреляцион боғлиги қайд этилди ($r = 0,56$ ва $r = -0,51$).



Изоҳ: * - $p < 0,05$ ҳКФТ > 60 мл/дақ. беморлар гуруҳига нисбатан

1-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ОДЮС ва КХБШ кўрсаткичларини ҳКФТ билан боғлиқлиги

СЮЕ билан касалланган беморларда ЭхоКГ кўрсаткичларини таҳлиliga кўра, чап қоринча (ЧҚ) нинг систолик дисфункцияси (отиш фракцияси (ОФ) $< 40\%$) 42 (33%) беморда, 50 (39,4%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг оралиқ пасайиши (40-49%) кузатилди. Қолган 35 (27,6%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юқори эди.

СЮЕ билан касалланган беморларда ҳКФТнинг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси

кўрсаткичларини хКФТ кўрсаткичи билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, хКФТ ≤ 60 мл/дақ. гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли 14,9% ($p < 0,05$) паст эканлиги, охириги диастолик ҳажм ва охириги систолик ҳажм кўрсаткичларининг 15,3% ва 12,7% га ($p < 0,05$) ишончли юқори эканлиги қайд этилди ва диастолик дисфукциясининг рестриктив тури аниқланган беморларда корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди.

Гиперферментурия, маркер сифатида, буйракдаги гломеруляр ва каналча аппаратларнинг дисфукциясини тавсифлайди. Бизнинг тадқиқотимизда буйракларнинг функционал ҳолатини, уларнинг тубулоэпителиал тизимини баҳолаш учун биз пешобдаги ферментлар АЛТ, АСТ ва ИФ даражасини аниқлаш усулидан фойдаландик. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, буйрак каналчаларининг функционал ҳолатини тавсифловчи пешобдаги ферментлар даражаси СЮЕ зўрайиши билан пешобда АЛТ, АСТ, ИФ нинг ишонарли даражада ошиши ($p < 0,05$) билан бирга кечади. Пешобдаги АЛТ, АСТ ва ИФ ферментлари даражасининг дастлабки кўрсаткичларини назорат гуруҳлари билан солиштирганда СЮЕ I ФС бўлган беморларда 12,5%, 13,6% ва 24,5% га ($p < 0,01$), СЮЕ II ФС бўлган беморларда - 15,6%, 16,1% ва 31,4% ($p < 0,01$), СЮЕ III ФС бўлган беморларда - 32%, 34,8% ва 40,4% ($p < 0,001$) га ошишини кўрсатди.

Ферментурия кўрсаткичи хКФТ кўрсаткичи билан боғлиқ таҳлил қилинганда бу кўрсаткичларнинг хКФТ ≤ 60 мл/дақ. гуруҳдаги беморларда АЛТ, АСТ, ИФ кўрсаткичларининг буйраклар дисфукцияси бўлмаган беморларга нисбатан 33,8%, 38,6% ва 45,2%га ($p < 0,001$) юқори эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг «СЮЕ билан хасталанган буйрак дисфукцияси бўлган беморларда NO-синтаза тизими ва унинг T786C гени полиморфизми хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида NO-тизими кўрсаткичлари ва NO-синтаза T786C гени полиморфизми хусусиятлари келтирилган.

СЮЕ мавжуд беморларда касаллик асосий патогенетик механизмларидан бири сифатида NO синтези пасайиши кузатилиши мумкин. Томир деворида NO этишмовчилиги сабаби сифатида, бир томондан маъсул фермент - эндотелиал NO - синтаза (eNOS) экспрессияси тормозланиши оқибатида унинг синтези камайиши, иккинчи томондан оксидатив стресс жараёнининг асосий бўғини ҳисобланган супероксид аниони ҳосил бўлиши NO молекуласини кимёвий бетарафлигига сабаб бўлади. СЮЕ мавжуд бўлган беморларда эндотелиал дисфукция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан кечади. Бу I ФС беморларида eNOS нинг 14,9% ($p < 0,05$) га, II ФС да 29,9% ва III ФСда 38,6% ($p < 0,01$) га камайганлиги билан ифодаланди ва у NO метаболитлари (NO₂-NO₃) камайиши билан бирга кечди. I ФС беморларида бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 14,9% ($p < 0,05$) га пастлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФС беморларида бу кўрсаткичнинг пасайиши соғлом шахслар гуруҳига нисбатан мос равишда 31,5 ($p < 0,05$) ва 39,4% ($p < 0,001$) ни ташкил этди. Бундан ташқари, нитрат редуктаза - iNOS миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига

нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 2,1 маротаба, II ФСда 3,4 маротаба ва III ФСда 4,2 маротаба ортиши кайд этилди.

СЮЕ билан хасталанган беморлар эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан характерланди ва назорат гуруҳига нисбатан eNOSнинг xKFТ <60мл/дақ. беморлар гуруҳида 42,7%га (p <0,001) ва xKFТ >60мл/дақ беморларда 24,7% (p <0,05) га камайиши аниқланди ҳамда улар 6,29±0,07 ва 8,31±0,09 мкмоль/дақ/л ни ташкил этди (1-жадвал). Бу ўз навбатида нитрит редуктаза кўрсаткичи – iNOSнинг ортиши билан характерланди: xKFТ<60мл/дақ. беморлар гуруҳида бу кўрсаткич миқдори назорат гуруҳига нисбатан 3,4 маротаба ошиши кузатилди ва 2,04±0,05 мкмоль/дақ/л ни ташкил этди. xKFТ >60мл/дақ. беморларда бу кўрсаткич 1,57±0,07 мкмоль/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробар ортиши билан характерланди. Эндотелин - 1 кўрсаткичи миқдори назорат гуруҳига нисбатан КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида 2,3 баробарга (p <0,01) ва xKFТ >60мл/дақ беморларда 1,6 баробарга (p <0,05) га ошиши кузатилди. Бунда СЮЕли беморлар гуруҳида xKFТ кўрсаткичи ва эндотелин 1 кўрсаткичлари орасида юқори даражадаги корреляцион боғланиш аниқланди (r=-0,64, p <0,05).

1 - жадвал

СЮЕ билан хасталанган беморларда NO тизими кўрсаткичларини xKFТ билан боғлиқлиги (M±SD)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=34)	xKFТ >60мл/дақ (n=54)	xKFТ <60мл/дақ (n=73)
NADPH-диафорида (eNOS), мкмоль/дақ/л	10,91±0,65	8,31±0,09**	6,29±0,07***
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/дақ/л	0,68±0,07	1,57±0,07*	2,04±0,05**
Эндотелин -1, пг/мл	5,4±0,56	8,8±0,34*	10,3±0,29*

Изоҳ: * - p <0,05; ** - p <0,01 xKFТ>60 мл/дақ беморлар гуруҳига нисбатан ишончли

Текширилувчи беморларда оксидатив стресс жараёнлари кучайиши малон диалдегиди (МДА) ва ацилгидропрекись (АГП) миқдорини ошиши билан тавсифланиб, I ФСда назорат гуруҳига нисбатан МДА миқдори ошиши 29,7% ни (p <0,05) ташкил этиб, II ва III ФС да бу кўрсаткич соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан мос равишда 2,5 ва 3 маротаба юқорилиги тасдиқланди ва улар мос равишда 3,94±0,13 и 4,88±0,08 нмоль/мл ни ташкил этди (p<0,01). СЮЕ I ФСда АГП миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 17,7% (p<0,05), II ва III ФСда 60,3% ва 85,4% (p<0,01)га юқорилиги аниқланди. Пероксинитрит ONOO⁻ ҳосил бўлиши соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 1,9 маротаба (p <0,05), II ФС 2,5 маротаба, III ФСда 3,1 (p <0,01) маротаба ортиши кўпгина ферментлар тизими, шу билан

бирга антиоксидант тизим ферментлари супероксидисмутаза (СОД) ва каталазалар тўқима структурасида ушланиб қолинишига олиб келади. СЮЕ беморларида СОД кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан мос равишда, I, II, III ФСларда 19,4; 34,5 ва 38,7% га пасайганлиги аниқланди.

Антиоксидант тизим фаоллиги пасайишини каталаза миқдорини СЮЕ I, II, III ФС беморларида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 34,5; 51,9 ва 58,3% га пасайиши орқали кузатиш мумкин. СЮЕ беморларида эндотелин 1 ва eNOS кўрсаткичи орасида ($r=-0,73$, $p<0,001$) ва ONOO- ўртасида ($r=0,84$; $p<0,001$) юқори корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Юқори корреляцион алоқа оксидатив стресс кўрсаткичлари ва СЮЕ ФС лари билан ҳам аниқланди ($r=0,71$; $p<0,001$).

СЮЕли беморларда оксидатив стресс жараёнларини КФТ билан боғлиқ ҳолатда ўрганиш шуни кўрсатдики, КФТ <60 мл/дақ беморлар гуруҳида МДА миқдори ишончли юқори ва антиоксидант ферментлар миқдори ишончли паст бўлди (2-жадвал).

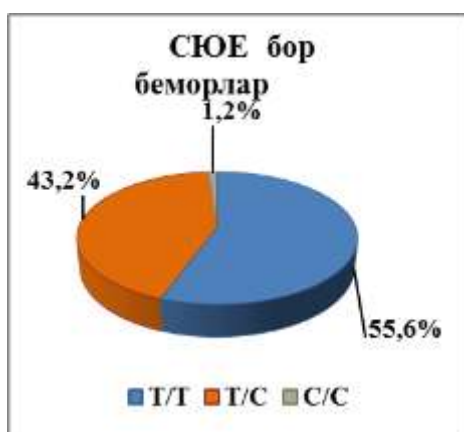
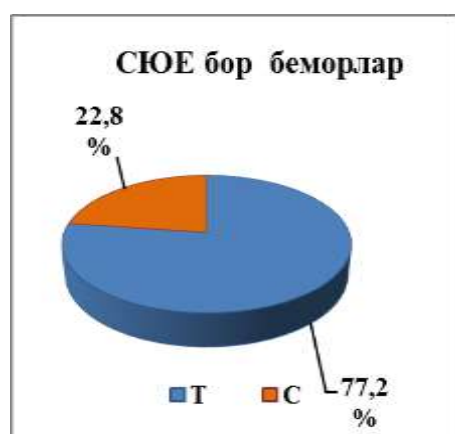
2-жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда оксидатив стресс кўрсаткичларини КФТ билан боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	хКФТ \geq 60 мл/дақ	хКФТ $<$ 60 мл/дақ	р
АГП, E ₂₃₃ /мл	2,27 \pm 0,17	2,89 \pm 0,14	$>0,05$
МДА, нмоль/мл	2,46 \pm 0,13	4,51 \pm 0,15	$<0,05$
СОД, УЕ/мл	1,43 \pm 0,075	1,18 \pm 0,07	$<0,05$
Каталаза, мкмоль/л	12,2 \pm 0,34	8,23 \pm 0,20	$<0,01$
Пероксинитрит (ONOO), мкмоль/л	0,29 \pm 0,02	0,40 \pm 0,02	$<0,05$

Эндотелий дисфункцияси ривожланишини генетик детерминантлари - эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бўлган 114 беморда ўрганилганда олинган натижалар T аллеллар 77,2% ва C аллеллар 22,8% ни ташкил этди. Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар гуруҳида T аллеллар 85,3%ни ташкил этди (2-расм). СЮЕли беморларда T786C промоторнинг T/T генотиби 55,6%, T/C генотиби 43,2% ва C/C генотиби 1,2% беморларда аниқланди. Натижалар таҳлили СЮЕли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/T генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (55,6% беморлар гуруҳида ва 70,7% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; OR=0.5; 95% CI 0.302-0.907). T786C -T/T генотип СЮЕ I ФС беморларида 66,6% ни, II ФС беморларида – 50% ни ва III ФСда – 56,4% ни ташкил этишини кўрсатди (2-расм). T/C генотип СЮЕI ФС

беморларида – 33,3% ни, II ФСда – 46,6% ни ва III ФС беморларида - 43,6% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: Т/Т – 70,7% ва Т/С – 29,3% ни ташкил этди. Т аллеллар СЮЕ I ФС беморларида 83,3% ҳолатда, II ФС беморларида 73,3% ва III ФС СЮЕ беморларида 78,2% ҳолларда учраган. Назорат гуруҳида популяцион учраш таҳлили кўрсатишича: Харди Вайнберг мувозанати (ХВМ) бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.85$; $C=0.15$; назорат гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар кутилаётган сони тақсимланиши: $T/T=0.73$; $T/C=0.25$; $C/C=0.022$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган сони: $T/T=0.71$; $T/C=0.29$; $C/C=0.0$. ($X^2=2.2$; $P=0.1$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) ни ташкил этди. СЮЕ беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш сони $T=0.77$; $C=0.23$ ни ташкил этди. ХВР бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган сони: $T/T=0.59$; $T/C=0.36$; $C/C=0.05$ ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган сони: $T/T=0.56$; $T/C=0.43$; $C/C=0.01$ ни ташкил этди (ишонччилик: $X^2=4.1$; $P=0.04$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) (3-жадвал).



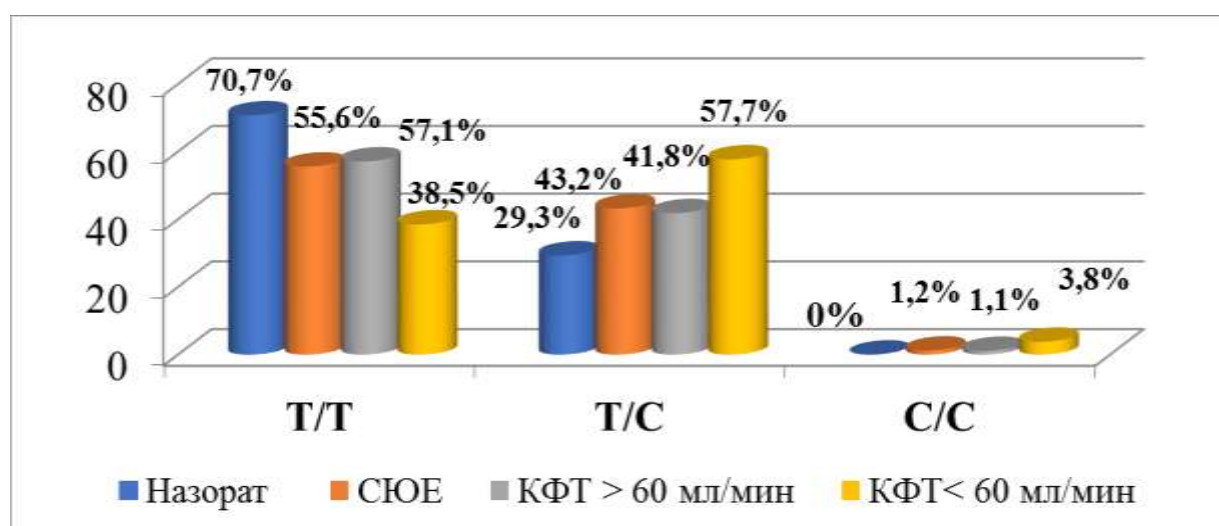
2-расм. Эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотип ва аллеллари тақсимланиши

3-жадвал

ХВР бўйича NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг СЮЕда тақсимланиши

Алеллар	Алеллар учраши				
T	0.73				
C	0.23				
Генотиплар	Генотиплар учраши		χ^2	P	df
	Кузатилаётган	Кутилаётган			
T/T	0.56	0.59	0,365	<0.01	1
T/C	0.43	0.36	2,266		
C/C	0.01	0.05	3,518		
Ҳаммаси	1,00	1,00	6,150		

NO-синтаза гени T786C полиморфизмини СЮЕда буйрақлар дисфункцияси билан боғлиқ ҳолда ўрганишда КФТ > 60 мл/дақ беморлар гуруҳида T аллель учраши 78%ни ташкил этди, КФТ <60 мл/дақ беморларда 67.3%ни ташкил этди. C аллель КФТ <60 мл/дақ беморлар гуруҳида 1.5 марта кўпроқ учради ва 32.7% ҳолатда ҳамда КФТ > 60 мл/дақ беморлар гуруҳида 22%да аниқланди. КФТ <60 мл/дақ беморларда T/C генотип учраши 41.8%ни ва КФТ > 60 мл/дақ гуруҳ беморларида 57.7%ни ташкил этди. Нисбат коэффициент бўйича нохуш T/C генотип учраши буйрақлар дисфункцияси ривожланиш хавфини 1,8 марта оширади ($\chi^2=4.3$; P=0.04 (95% CI 1.02- 3.09), шу сабабли уни буйрақлар дисфункцияси ривожланиш хавфи прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин (3- расм).



3-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотипларининг учрашининг КФТ билан боғлиқ тақсимланиши

Юқоридаги кўрсаткичларнинг СЮЕ ФСга боғлиқ равишда таҳлили куйидагиларни кўрсатдики: СЮЕ I ФС ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши сони: T=0.83; C=0.17ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши

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

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

Шундай қилиб, NO-синтаза гени T786C 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. Натижалар СЮЕ ФС II ва ФС III нинг ривожланиши билан боғлиқ ҳолда T/T генотипининг ҳимоя фаоллигининг пасайишини аниқ кўрсатиб турибди. Бу шуни англатадики, юқори статистик аҳамиятга эга бўлган NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/C генотипини СЮЕда буйрақлар дисфункцияси ривожланиши хавфини оширувчи маркер деб қараш мумкин.

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган беморларда генетик модель асосида NO-синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида NO-синтаза ва эндотелин-1 миқдори орасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди: T/T генотипли беморларда эндотелин-1 миқдори $9,34 \pm 0,24$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, T/C генотипда бу кўрсаткич 60%га юқори бўлиши билан намоён бўлди. Нитрит редуктаза (iNOS) ва NADPH-диафараза (eNOS), кўрсаткичлари ҳам T/C генотипли СЮЕли беморларда T/T генотипли беморлардан ишончли фарқ қилиши аниқланди (4-жадвал).

4 - жадвал

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларининг NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотиплари билан боғлиқлиги

Кўрсаткич	T/T n=61	T/C n=53	p
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/дак/л	$2,46 \pm 0,18$	$4,02 \pm 0,21$	$< 0,01$
NADPH-диафараза (eNOS), мкмоль/дак/л	$1,88 \pm 0,21$	$3,21 \pm 0,12$	$< 0,05$

Эндотелин-1	9,34±0,24	14,12±0,36	< 0,01
-------------	-----------	------------	--------

Шундай қилиб, СЮЕ билан касалланган беморлар NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотда СЮЕ I ФС ривожланиш хавфи ва бу геннинг предиспозицион аллель ва генотипик полиморфизм вариантларининг тарқалиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги ва бу СЮЕ I ФС ривожланиш хавфини тахмин қилиш учун маркер сифатида фойдаланиш имконини бермаслиги маълум бўлди ($\chi^2 < 4.25$; $p > 0.05$).

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар бир йил давомида кузатувга олинди. Бир йиллик кузатувдаги беморларни таҳлил натижаларини баҳолаш 30 та бемор такрорий шифохонага ётганлигини кўрсатди, улардан 13та беморда такрорий нофатал МИ ва 5та фатал МИ қайд этилди (5 -жадвал). СЮЕ билан такрорий шифохонага ётқизилганлар сони кўпроқ КФТ <60 мл/дақ. бўлган беморларда кузатилди: 10та беморда нофатал миокард инфаркти ва 4та беморда фатал МИ. Ўлим кўрсаткичи 11тани ташкил этди ва 6та ҳолатда тўсатдан ўлим қайд этилди. Прогноз кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 64,3% нофатал МИ, 80% фатал МИ ва 81,8%да ўлим кўрсаткичи Т/С генотипли беморларда содир бўлгани аниқланди.

Генетик модель асосида СЮЕ беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидagi ахамиятини баҳолаш буйрақлар дисфункцияси учун нохуш прогностик омил сифатида Т/С генотип эканлиги аниқланди.

5- жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда 1 йиллик прогноз таҳлили

Прогноз кўрсаткичлари	Т/Т (n=21)	Т/С (n=37)
Такрорий госпитализация (n= 30)	14 (46,7%)	16 (53,3%)
Такрорий МИ нофатал (n= 13)	4 (31,8%)	9 (69,2%)
Такрорий МИ фатал (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Ўлим (n=10)	2 (18,2%)	8 (81,8%)
Тўсатдан ўлим (n=5)	2(40%)	3 (60%)

СЮЕ кечишини буйрақлар ҳолатини ҳисобга олган ҳолда эрта прогнозлаш мақсадида касаллик клиник-функционал мезонлари комплекс баҳолаб, ҳар бир мезоннинг диагностик қиймати ва прогностик ахамиятини ҳисобга олган ҳолда эҳтимоллик назариясига асосланган ёндашув асосида прогностик матрица яратилди ва унинг асосида беморнинг индивидуал хавф-стратификациясини баҳолаш учун хатосиз прогноз эҳтимолини аниқлайдиган ва касаллик кечишини башоратлайдиган дастур-калькулятор ишлаб чиқилди (4-расм).

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАР ФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТИНИ АНИКЛАШ УЧУН ДАСТУР

Лаборатор кўрсаткичлар:

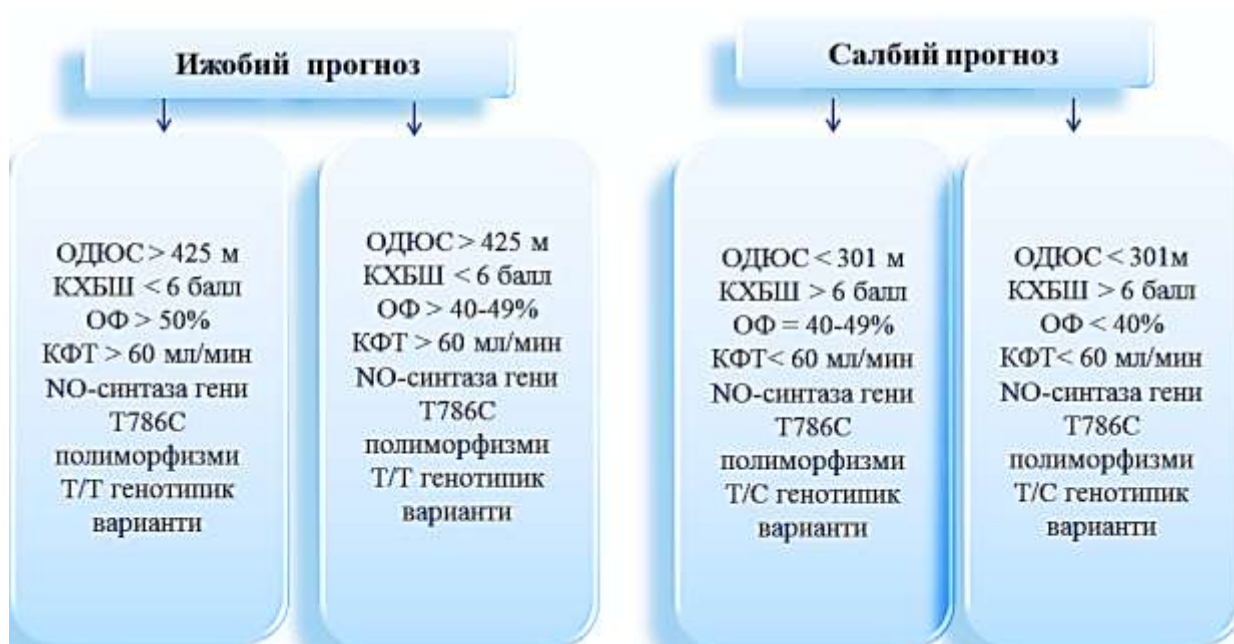
Креатинин, мкмоль/л: <input checked="" type="radio"/> 80дан кам <input type="radio"/> 81-100 <input type="radio"/> 101-120 <input type="radio"/> 121дан юкори	КФТ, мл/дак: <input checked="" type="radio"/> 90дан юкори <input type="radio"/> 90-60 <input type="radio"/> 59-45 <input type="radio"/> 44-30 <input type="radio"/> 30дан кам	Эрталабки сийдикда SG миқдори: <input checked="" type="radio"/> 1020 дан юкори <input type="radio"/> 1020-1015 <input type="radio"/> 1015 дан кам <input type="radio"/> 1010 дан кам
Эрталабки сийдикда Ал/Кр миқдори, мг/ммоль: <input checked="" type="radio"/> < 3,4 <input type="radio"/> 3,4-33,9 <input type="radio"/> > 33,9	Ферментурия: <input checked="" type="radio"/> Йўқ <input type="radio"/> Бор	

Балл: Натижаларни баҳолаш:

Дастур муаллифлиги ҳукуки билан ҳимояланган ©

4 – расм. Буйраklar дисфункцияси билан кечувчи СЮЕ беморларда прогнозни аниқлаш дастур-калькулятор

Шунингдек олинган клиник-функционал, иммунофермент ва генетик тадқиқотлар натижасида СЮЕ клиник кечишини прогнозлаш алгоритми яратилди (5-расм).



5-расм. СЮЕ клиник кечишини прогнозлаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш ва прогнозлаш» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларнинг 42,5 фоизда буйраклар дисфункцияси аниқланди ва касаллик зўрайиши хКФТ пасайиши билан асоцирланди. СЮЕ нинг эрта прогностик предикторлари сифатида хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа пасайиши ҳамда буйрак коптокчалари ва найчалари зарарланиши кўрсаткичлари бўлган ферментурия даражасининг ошиши аниқланди.

2. Буйраклар дисфункцияси СЮЕ клиник кечишининг ёмонлашиши ва зўрайиши билан боғлиқ: хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа бўлган беморларда хКФТ ≥ 60 мл / дақиқа бўлган беморларга нисбатан ОДЮС кўрсаткичи 24,3% га паст, КХБШ 17,3% га юқори бўлиб, улар орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди - хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа ва ОДЮС ($r = 0,56$) ҳамда КХБШ ($r = -0,51$).

3. СЮЕ нинг зўрайиши NO синтаза экспрессиясининг пасайиши билан бирга кечди, бу эндотелиал NO синтаза, NO метаболитлари (NO₂-NO₃), антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайиши ва индукцияланган NO синтаза даражасининг, оксидатив стресс кўрсаткичлари - МДА, АГПнинг ошиши билан тавсифланди ва бу жараён КФТ < 60 мл/дақ паст бўлган беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлди.

4. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан касалланган беморларда генетик моделлар асосида NO–синтаза гени T786C полиморфизмининг T/C генотипини ташувчилик сонини ошиши касалликнинг КФТ < 60 мл /дақ. паст бўлган оғир кечиш хавфини оширади ва бу генотипни СЮЕ билан касалланган беморларда буйракларнинг оғир дисфункциялари билан боғлиқ бўлган мустақил генетик маркер деб ҳисоблаш имконини беради.

5. Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган беморларда генетик модель асосида NO–синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик прогнозидаги аҳамиятини баҳолаш T/C генотипининг аниқланиши СЮЕда нохуш прогноз ривожланишидан далолат беради. Буйраклар дисфункцияси кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ нинг кечишини прогнозлашнинг математик усули бу беморларда юрак-қон томир хавфини ўз вақтида баҳолаш ва уларни профилактика қилиш ҳамда даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЛИКУЛОВ ИХТИЁР ТИЛОВКОБИЛОВИЧ

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИСФУНКЦИИ
ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.4.PhD/Tib2199.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Камилова Умида Кабировна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Собиров Максуд Атабаевич**
доктор медицинских наук, профессор
Рахимова Дилором Алимовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в «_____» часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2021 года).

А.Г.Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А.Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л.Аляви
Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, академик

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 Всемирной организации здравоохранения «... от ССЗ в год умирают 17,9 миллиона человек, что составляет 30% всех случаев смерти в мире...»¹. Согласно данным многоцентровых исследований, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Наличие почечной дисфункции у больных ХСН является предиктором неблагоприятного клинического исхода, а снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза: при СКФ < 60 мл/мин риск смертности увеличивается в 2,1 раза, снижение СКФ на 5 мл/мин повышает кардиоваскулярный риск на 26%. Раннее выявление клинических особенностей заболевания с использованием чувствительных клинико-лабораторных и генетических методов, 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 ранней диагностики дисфункции почек с применением клинико-генетических методов у этих больных, а также разработка методов раннего 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...»². 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.

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

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и в других нормативно-правовых документах.

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. В последние годы ряд исследований были посвящены изучению патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний (Wakefield B.J. 2018; Беленков Ю.Н., 2020). Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе этих заболеваний показана в ряде многоцентровых исследованиях (Kramer F., 2017; Суг А.Р., 2020). Оценка эндотелиальной функции и ее генетического полиморфизма, являющихся важным фактором формирования, течения и прогноза хронической сердечной недостаточности, имеет важное значение при разработке лечебно-профилактических мероприятий (Incalza M.A., 2018; Povysil G., 2021; Терещенко С.Н., 2020).

Увеличение уровня креатинина (Кр) и снижение показателя СКФ как неблагоприятного прогностического фактора у больных ХСН показаны в ряде работ (Joseph M.S., 2019; Арутюнов Г.П., 2019). Гиперферментурия, характеризующая дисфункцию тубулярного аппарата изучена в ряде научных работ, посвященных к развитию дисфункции эндотелия как при сердечно-сосудистых, так и при других заболеваниях (Rangaswami J., 2018; Бабинцева А.Г., 2016). Обоснованы патогенетические механизмы кардиоренального синдрома (Ronco C., 2018; Mullens W., 2020).

В Узбекистане были проведены ряд научных исследований по изучению эндотелиальной дисфункции в развитии и патогенезе ХСН и определения роли их генетического полиморфизма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, включая следующие: ранняя диагностика и лечение эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности (Абдуллаева Ч.А., 2016; Курбанов Р.Д. 2019), оценили специфичность изменения полиморфизма генов-кандидатов в развитии дисфункции эндотелия и почек (Курбанов А.К., 2018; Гадаев А.А., 2019; Камилова У.К., 2019). Однако, не проводились работы, направленные на научное обоснование роли NO – системы и ее генетических особенностей в развитии дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности.

Учитывая вышесказанное, актуальным и практически важным является обоснование новых аспектов нейрогуморальных факторов, совершенствование 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 рамках плана научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии №011100158 «Поиск новых путей диагностики и повышения эффективности лечения заболеваний внутренних органов. Рациональные пути профилактики».

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

Задачи исследования:

определить показатели дисфункции почек и эндотелиальной функции у больных ХСН;

оценить параметры NO – системы и окислительного стресса во взаимосвязи с дисфункцией почек у больных с ХСН;

оценить роль полиморфизма T786C гена NO – синтазы в развитии и прогрессировании ДП у больных ХСН;

определить ранние прогностические предикторы полиморфизма T786C гена NO – синтазы развития дисфункции почек у больных ХСН;

совершенствование методов прогнозирования развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек

Объектом исследования явились 127 пациента с функциональной сердечной недостаточностью I-III функционального класса, находящиеся на стационарном лечении в 1 клинике Ташкентской медицинской академии

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 показателей NO синтазы в развитии дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью;

впервые выявлены молекулярно-генетические детерминанты гена T786C NO синтазы в развитии дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности у лиц узбекской национальности;

установлена роль T/C генотипа гена T786C NO синтазы как маркера развития тяжелой хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек;

усовершенствован подход к раннему прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

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

определены предикторы прогрессирования заболеваний, основанный на клинико-функциональных и молекулярно-генетических критериях;

разработаны предложения по повышению эффективности раннего прогнозирования течения заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью с учетом дисфункции почек.

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 обосновании значения нарушения эндотелиальной функции и генетических особенностей полиморфизма NO синтазы в развитии и прогнозировании дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к ранней диагностике и прогнозированию нарушению функции почек у больных хронической сердечной недостаточности.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов для раннего прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек:

утверждена методическая рекомендация «Способ ранней диагностики и прогнозирования дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью», разработанная на основании результатов научных исследований по ранней диагностике хронической сердечной недостаточности (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/284 от 19 августа 2021 г.). Эти методические рекомендации дали возможность ранней диагностики и прогнозированию дисфункции почек 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, многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии, Центральной многопрофильной поликлинике Шайхантахурского района г.Ташкента (Заключение Министерства здравоохранения № 08-09/19183 от 6 декабря 2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило выявить развитие заболевания, прогнозировать клиническое течение хронической сердечной недостаточности с дисфункцией почек.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 7 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских

диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 5 в Республике и 2 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов и списка использованных литературы. Объем диссертации составляет 118 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 **«Эндотелий и его генетические детерминанты в патогенезе развития дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности»**, анализируется патогенез развития дисфункции почек при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, роль эндотелиальной дисфункции, его генетические детерминанты.

Во второй главе диссертации **«Методология определения дисфункции почек и эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью»** описаны клиническая характеристика больных, объекты и методы исследования, а также примененные статистические методы.

Были обследованы 127 больных узбекской национальности в возрасте 35-60 лет получавших стационарное лечение в 1 клинике Ташкентской медицинской академии, средний возраст которых составил $54,6 \pm 7,6$ года. Пациенты были разделены на группы согласно тесту с шестиминутной ходьбой (ТШХ) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В группу I ФК вошли 27 больных, II ФК вошли 56 и в ФК III - 44 больных. Контрольную группу составили 34 здоровых лиц.

Структура оптимальной медикаментозной терапии состояла: ингибиторы АПФ - 56% больных, БРА - 44%, БАБ - 100%, диуретики - 42%, спиронолактон - 48%, эплеренон - 34%, аспирин - 100%, нитраты - 23%, статины получали 93% больных.

Всем пациентам проведен комплексное обследование: тест шестиминутной ходьбы, шкала оценки клинического состояния (ШОКС), ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией, биохимические исследования с определением NO синтазы и ее метаболитов - NADPH-диафоразы (eNOS), нитрит редуктазы (iNOS), показателей оксидативного стресса – малоновый диальдегид (МДА), ацилгидроперекиси (АГП) и антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутаза (СОД), каталазы. Эндотелин -1 определяли иммуноферментным методом с использованием реагентов «Бест Вектор» (Россия). СКФ определили расчетным путем по формуле СКД – EPI. Ферментурию определяли биохимическим методом

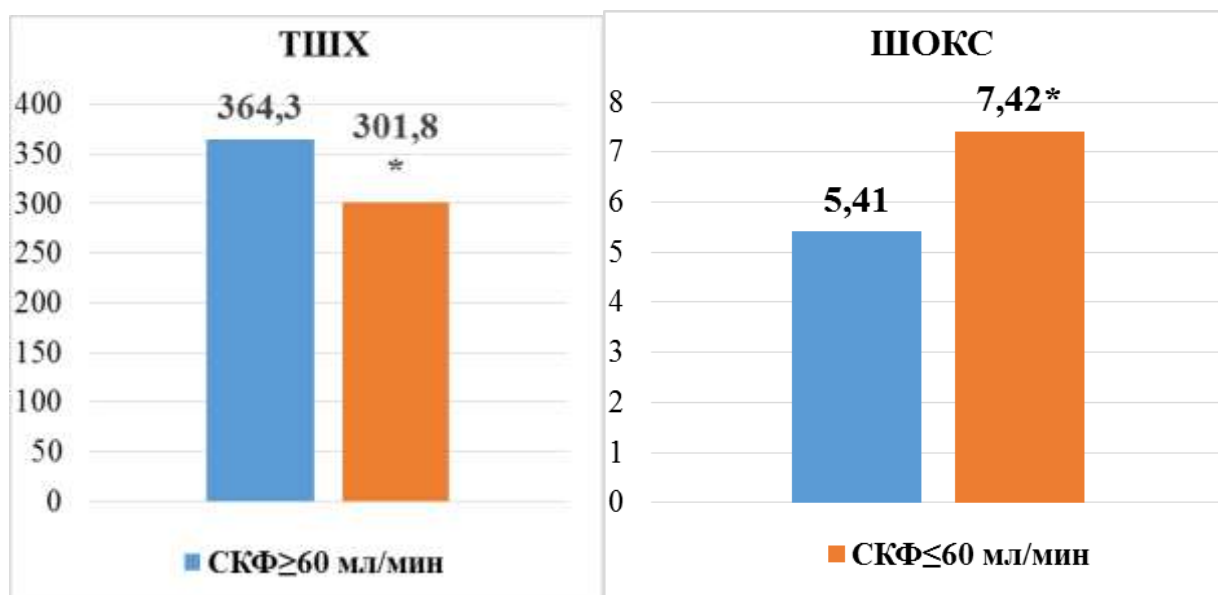
с определением показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Молекулярно-генетические исследования полиморфизма T-786C промотора NO синтазы (eNOS, NOS3) проводились у 117 больных ХСН и 94 лиц узбекской национальности методом ПЦР по рекомендациям на программированных термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (США) (РСНПМЦ гематологии, научный отдел молекулярная медицина и клеточная технология). Конечные точки изучались через 1 год по следующим показателям: повторная госпитализация, повторный нефатальный и фатальный инфаркт миокарда (ИМ), показатель летальности.

Критерия исключения: наличие заболеваний, связанных с нарушением печени и почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сложные нарушения ритма сердца, сахарный диабет, в анамнезе перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения.

В третьей главе диссертации **«Место дисфункции почек в течение заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью»** содержится анализ характеристик течения заболевания во взаимосвязи с дисфункцией почек у больных хронической сердечной недостаточностью.

Анализ показателей толерантности к физической нагрузке по показателю ТШХ показал, что у больных I ФК ХСН данный показатель составил $423,9 \pm 17,1$ метров. У больных II и III ФК толерантность к физической нагрузке снизилась на 15% ва 27% соответственно и составил $343,2 \pm 20,5$ и $210,3 \pm 22,8$ метров. У больных I ФК показатель ШОКС составил $4,7 \pm 1,21$ баллов, а у больных II ФК наблюдалось ухудшение данного параметра по сравнению с I ФК, который составил $6,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) баллов. У больных с III ФК ХСН он составил $-8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) баллов.

Оценка рСКФ по СКД-ЕРІ показал, что среди всех больных с I-III ФК ХСН у 54 больных (42,5%) показатель рСКФ был ниже 60 мл/мин. Анализ показателей клинического течения ХСН - ТШХ, ШОКС у больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин показал достоверные различия ТШХ и ШОКС по сравнению с этими показателями у больных с рСКФ > 60 мл/мин. У больных с рСКФ ≤ 60 мл/мин показатель ТШХ был 15,3% ниже ($p < 0,05$) и сумма баллов ШОКС были на 18,3% выше ($p < 0,05$) соответственно (рис.1). Была выявлена корреляционная связь рСКФ и с показателями ТШХ и ШОКС ($r = 0,56$ и $r = -0,51$).



Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к больным с $rСКФ > 60$ мл/мин

Рисунок 1. Показатели ТШХ и ШОКС у больных с рСКФ менее и более 60 мл/мин/1,73м²

По анализу данных ЭхоКГ нарушения систолической функции характеризовались снижением фракции выброса (ФВ) <40% у 42 (33%). У 50(39,4%) больных ХСН наблюдалось промежуточная ФВ (40-49%). У остальных 35 (27,6%) больных ХСН ФВ была выше 50%.

У больных ХСН изучение параметров ФВ во взаимосвязи с рСКФ установила ассоциацию между этими параметрами. В группе больных ХСН $rСКФ \leq 60$ мл/мин показатели ФВ был в 14,9% ($p < 0,05$) ниже, конечно-диастолического и систолического объемов в 15,3% и 12,7% га достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с $rСКФ > 60$ мл/мин и имелась корреляция с рестриктивным типом диастолической дисфункции ЛЖ.

Ферментурия, характеризует функциональное состояние канальцев почек. В связи с этим нами были изучены такие показатели как АЛТ, АСТ и ЩФ. Анализ результатов показал, нарастание уровня ферментурии с прогрессированием заболевания, у больных с I ФК ХСН по сравнению с группой контроля наблюдалось их увеличение на 12,5%, 13,6% и 24,5%, у больных со II ФК ХСН - 15,6%, 16,1% и 31,4% ($p < 0,01$) и у больных III ФК ХСН - 32%, 34,8% ва 40,4% ($p < 0,001$) соответственно.

Изучение показателей ферментурии у больных с ХСН в зависимости от функционального состояния почек выявило, что у больных с $rСКФ < 60$ мл/мин показатели АЛТ, АСТ, ЩФ были на 33,8%, 38,6% и 45,2% ($p < 0,001$) выше по сравнению с группой больных $rСКФ > 60$ мл/мин.

В четвертой главе диссертации «**Особенности системы NO-синтазы и T786C полиморфизма ее гена у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек**» представлены результаты по изучению NO-системы и T786C полиморфизма гена NO-синтазы.

Оценка эндотелиальной дисфункции у больных ХСН характеризовалась снижением экспрессии NO-синтазы, о чем свидетельствует снижение eNOS на 14,9% ($P < 0,05$) у больных I ФК, на 29,9% у больных II ФК и на 38,6% у больных III ФК ХСН ($p < 0,001$), сопровождающиеся уменьшением метаболитов NO (NO₂-NO₃) (таб.3). У больных с I ФК данный показатель был на 14,9% ниже по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,05$). У больных со II и III ФК ХСН снижение данного показателя составили 31,5 ($p < 0,05$) и 39,4% ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц, соответственно. При этом уровень нитрит редуктазы – iNOS увеличился у больных с I ФК ХСН в 2,1 раза, а у больных со II ФК в 3,4 раза и III ФК ХСН в 4,2 раз по отношению показателя контрольной группы.

Эндотелиальная дисфункция у больных ХСН характеризуется снижением экспрессии NO-синтазы, в группе больных с рСКФ < 60 мл/мин снижалась на 42,7% ($P < 0,001$) и в группе больных с рСКФ > 60 мл/мин на 24,7% ($P < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы и составили $6,29 \pm 0,07$ и $8,31 \pm 0,09$ мкмоль/мин/л (табл.1). Это сопровождалось увеличением показателя нитрит редуктазы – iNOS: у больных рСКФ < 60 мл/мин данный показатель был в 3,4 раза выше по сравнению с контрольной группой и составил $2,04 \pm 0,05$ мкмоль/мин/л соответственно. У больных в группе с рСКФ > 60 мл/мин этот параметр составил $1,57 \pm 0,07$ мкмоль/мин/л и был в 2,6 раз выше по сравнению с контрольной группой. Показатель эндотелина - 1 в группе больных с рСКФ < 60 мл/мин в 2,3 раза ($P < 0,01$) и в группе с рСКФ > 60 мл/мин в 1,6 раза ($P < 0,05$) выше по сравнению с показателями контрольной группы соответственно. Установлена корреляционная связь между показателем эндотелина -1 и рСКФ ($r = -0,64, p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели NO системы во взаимосвязи с показателем рСКФ у больных хронической сердечной недостаточностью (M±SD)

Показатели	Контрольная группа (n=34)	рСКФ >60мл/мин (n=54)	рСКФ <60мл/мин (n=73)
NADPH-диафороза (eNOS), мкмоль/мин/л	$10,91 \pm 0,65$	$8,31 \pm 0,09^{**}$	$6,29 \pm 0,07^{***}$
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/мин/л	$0,68 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,07^*$	$2,04 \pm 0,05^{**}$
Эндотелин -1, пг/мл	$5,4 \pm 0,56$	$8,8 \pm 0,34^*$	$10,3 \pm 0,29^*$

*Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ достоверно по отношению к больным с рСКФ > 60 мл/мин*

Снижение экспрессии NO-синтазы способствует интенсификации процессов оксидантного стресса (ОС). Изучение показателей ОС у больных ХСН

характеризовалась увеличением уровня МДА и АГП: у больных I ФК увеличение уровня МДА по сравнению с контрольной группой составляло 29,7 % ($p < 0,05$), у больных со II и III ФК данный показатель был в 2,5 раза и 3 раза выше по сравнению с показателями здоровых лиц и составили $3,94 \pm 0,13$ и $4,88 \pm 0,08$ нмоль/мл, соответственно ($p < 0,01$). Усиление процессов окислительного стресса характеризовались также повышением уровня АГП: у больных I ФК ХСН данный показатель превышал показатели контрольной группы на 17,7% ($p < 0,05$), у больных со II и III ФК на 60,3% и 85,4% ($p < 0,01$) и усиленным образованием ONOO⁻: у больных с I ФК данный показатель был в 1,9 раз выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы, тогда как у больных со II ФК ХСН в 2,5 раза и III ФК 3,1 раз ($p < 0,01$) выше по сравнению с показателями здоровых лиц, соответственно. Показатель СОД был снижен на 19,4; 34,5 и 38,7 % у больных с ХСН с I; II и III ФК соответственно, по сравнению с контрольной группой. О снижении активности антиоксидантной системы свидетельствует также снижение уровня каталазы на 34,5; 51,9 и 58,3% у больных с I, II и III ФК ХСН по сравнению с контрольной группой соответственно. У больных ХСН установлена корреляционная связь высокой степени между показателями эндотелина 1 и eNOS ($r = -0,73$, $p < 0,001$) и ONOO⁻ ($r = 0,84$; $p < 0,001$) юкори корреляцион алока мавжудлиги аниқланди. Выявлена корреляционная связь высокой степени между показателями окислительного стресса и ФК ХСН ($r = 0,73$; $p < 0,001$).

Изучение показателей оксидативного стресса у больных ХСН во взаимосвязи с рСКФ показал достоверное увеличение МДА и снижение уровня антиоксидантных ферментов у больных рСКФ < 60 мл/мин (табл.2).

Таблица 2

Показатели оксидативного стресса во взаимосвязи с показателем рСКФ у больных хронической сердечной недостаточностью (M±SD)

Показатели	рСКФ ≥ 60 мл/мин	рСКФ < 60 мл/мин	p
АГП, E ₂₃₃ /мл	2,27±0,17	2,89±0,14	>0,05
МДА, нмоль/мл	2,46±0,13	4,51±0,15	<0,05
СОД, УЕ/мл	1,43±0,075	1,18±0,07	<0,05
Каталаза, мкмоль/л	12,2±0,34	8,23±0,20	< 0,01
Пероксинитрит (ONOO ⁻), мкмоль/л	0,29±0,02	0,40±0,02	<0,05

Изучение генетических детерминант развития ДЭ – аллели и генотипы T786C гена эндотелиальной NO-синтазы у 114 больных ХСН узбекской национальности выявило следующее распределение генотипов: частота распределения T аллелей у больных ХСН составила 77,2% и C аллелей 22,8%. В группе здоровых лиц T аллель составил 85,3%. T/T генотип встречался у 55,6%, T/C генотип у 43,2% и C/C генотип у 1,2% больных ХСН. Анализ результатов исследования показал достоверное снижение уровня T/T генотипа по

сравнению с группой сравнения (55,6% в группе больных и 70,7% в группе сравнения, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; $OR=0.5$; $95\%CI 0.302-0.907$). При этом у обследованных больных частота аллелей в зависимости от ФК ХСН характеризовалась следующим образом: Т аллели встречались в 83,3% случаях у больных I ФК ХСН, в 73,3% у больных II ФК и 78,2% у больных III ФК ХСН. При этом распределение генотипов по ФК ХСН характеризовалось: Т/Т - у больных I ФК ХСН составил 66,6%, у больных II ФК – 50% и III ФК – 56,4%. Т/С генотипы составили у больных I ФК – 33,3%, II ФК – 46,6% и III ФК ХСН – 43,6%. (рис.2).

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

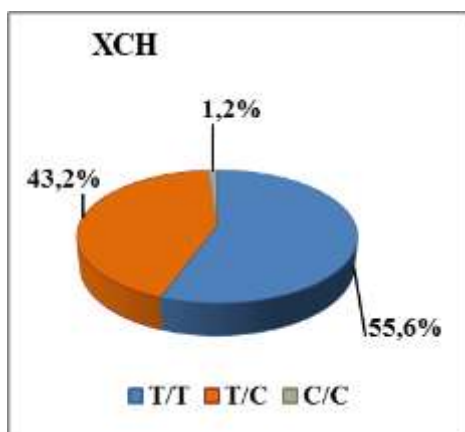
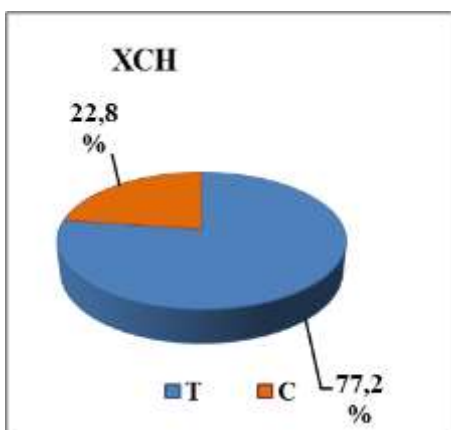


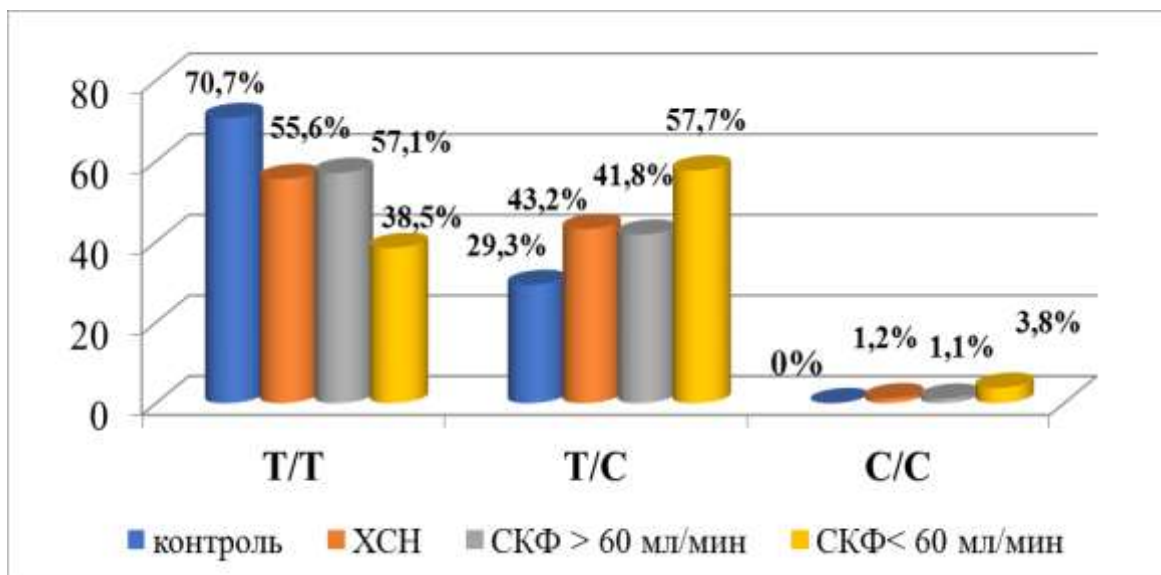
Рисунок 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов T786C полиморфизма гена NO-синтазы

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма- T786C гена NO-синтазы у больных ХСН по ХВР

Аллели	Частота распределения аллелей				
T	0.73				
C	0.23				
Генотипы	Частота распределения генотипов		χ^2	P	df
	Наблюдаемые	Ожидаемые			
T/T	0.56	0.59	0,365	0.01	1
T/C	0.43	0.36	2,266		
C/C	0.01	0.05	3,518		
Всего	1,00	1,00	6,150		

Результаты исследования показали, что у больных ХСН T786C полиморфизм гена NO-синтазы показало T аллель встречался в группе больных СКФ > 60 мл/мин в 78% случаях, а в группе СКФ <60 мл/мин в 67.3%. C аллель в группе СКФ <60 мл/мин встречался в 1,5 раз больше и составил 32.7% по сравнению с показателями 22% больных СКФ > 60 мл/мин. У больных со СКФ <60 мл/мин частота встречаемости T/C генотипа составил 57.7% и у больных со СКФ > 60 мл/мин 41.8% соответственно. Согласно коэффициенту соотношения шансов при увеличении T/C генотипа риск развития дисфункции почек был в 1.8 раза выше ($\chi^2=4.3$; $P=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), в связи с чем данный генотип можно отнести к прогностическим критериям повышения риска дисфункции почек (рис.3).



Примечание: * $p=0,04$ по сравнению с контрольной группой; * $p=0,01$ по сравнению с группой СКФ более 60 мл/мин

Рисунок 3. Доля распределения частот генотипов полиморфизма T786C гена NO-синтазы в зависимости от СКФ

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

Таким образом, анализ генетических детерминант гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН выявил ассоциацию между T/C генотипом T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы и тяжестью ХСН. Выявленное, в тоже время, статистически значимое высокое различие в частоте распределения неблагоприятного генотипа T/C T786C гена NO-синтазы среди пациентов ХСН также играет важную роль в развитии самостоятельного генетического маркера дисфункции почек.

На основании генетической модели оценка прогностической значимости T786C полиморфизма гена NO-синтазы у больных а ХСН узбекской национальности выявил ассоциацию между уровнем эндотелин-1: у больных T/T генотипом уровень эндотелина-1 составил $9,34 \pm 0,24$ пг/мл, при носительстве T/C генотипа данный показатель был на 60% выше. Показатели нитрит редуктазы (iNOS) и NADPH-диафоразы (eNOS) также достоверно различались у больных ХСН T/C генотипом.

Таблица 4

Зависимость показателей эндотелиальной дисфункции у больных ХСН узбекской национальности от генотипов T786C полиморфизма гена NO-синтазы

Показатели	T/T	T/C	p
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/мин/л	2,46±0,18	4,02±0,21	0,01
NADPH-диафораза (eNOS), мкмоль/мин/л	1,88±0,21	3,21±0,12	0,05
Эндотелин-1	9,34±0,24	14,12±0,36	0,01

Больные включенные в исследование наблюдались в течении года. Оценка результатов одногодичного прогноза показало, что 30 больных были повторно госпитализированы, из них у 13 больных был повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и у 5 больных фатальный ИМ (5 -таблица). Случаи повторной госпитализации наблюдались у пациентов с исходной рСКФ ниже <60 мл/мин: 10 больных повторным нефатальным ИМ и 4 случая фатальным ИМ. Показатель смертности составил 11, 6 случаев внезапной смерти. Анализ прогностических параметров показал, что 64,3% нефатального ИМ, 80% фатального ИМ и 81,8% летальности наблюдалось у больных с T/C генотипом ХСН.

На основании генетической модели оценкой прогностической значимости T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO – синтазы установлено, что генотип T/C является неблагоприятным прогностическим маркером дисфункции почек и прогноза.

Таблица 5

Одногодичный прогноз у больных ХСН

Прогностические показатели	T/T (n=61)	T/C (n=53)
Повторная госпитализация (n= 30)	14 (46,7%)	16 (53,3%)
Повторный ИМ (n= 13)	4 (31,8%)	9 (69,2%)
Повторный ИМ (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Летальность (n=10)	2 (18,2%)	8 (81,8%)
Внезапная смерть (n=5)	2(40%)	3 (60%)

Для ранней диагностики прогнозирования течения ХСН с дисфункцией почек разработана прогностическая матрица для комплексной оценки риска неблагоприятного прогноза с учетом клинико-функциональных и генетического полиморфизма, включающий оценку диагностической ценности и прогностической значимости отдельных диагностических критериев с построением математической модели признаков и на основании ее разработана программа - калькулятор для оценки индивидуальной риск-стратификации больного с использованием метода, основанный на теории распознавания признаков с вероятностным подходом (рис.4).

ПРОГРАММА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Признаки:

Креатинин, мкмоль/л: <input checked="" type="radio"/> < 80 <input type="radio"/> 81-100 <input type="radio"/> 101-120 <input type="radio"/> 121 и выше	pСКФ, мл/мин: <input checked="" type="radio"/> > 90 <input type="radio"/> 90-60 <input type="radio"/> 59-45 <input type="radio"/> 44-30 <input type="radio"/> <30	SG в утренней моче: <input checked="" type="radio"/> Более 1020 <input type="radio"/> 1020-1015 <input type="radio"/> менее 1015 <input type="radio"/> Менее 1010
Ал/Кр в утренней моче, мг/ммоль: <input checked="" type="radio"/> < 3,4 <input type="radio"/> 3,4-33,9 <input type="radio"/> > 33,9	Ферментурия: <input checked="" type="radio"/> Нет <input type="radio"/> Есть	

Баллы: Оценка результатов:

Программа защищена авторским правом ©

Рисунок 4. Программа для прогнозирования течения ХСН у больных с дисфункцией почек

На основании клинико-функциональных, иммуноферментных и генетических исследований нами был разработан алгоритм прогнозирования течения ХСН (рис.5).



Рисунок 5. Алгоритм прогнозирования течения ХСН у больных с дисфункцией почек

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы по теме: «Ранняя диагностика и прогнозирование дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью» можно сделать следующие выводы:

1. Дисфункция почек была выявлена у 42,5% больных и по мере прогрессирования заболевания наблюдалось усугубление нарушений функционального состояния почек, характеризующееся в снижении $\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин и ранними предикторами дисфункции почек у больных ХСН наряду со снижением СКФ, явились и показатели ферментурии, характеризующиеся повышением уровня ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в моче, как показатели повреждения гломерулярного и тубулярного аппарата почек.

2. Дисфункция почек ассоциировалась с ухудшением клинического течения и прогрессированием ХСН: у больных с $\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин – показатель ТШХ был на 24,3% ниже, а ШОКС – на 17,3% выше по сравнению группой больных $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73м² и выявлена корреляционная зависимость между показателями pСКФ и ТШХ ($\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин ($r=0,56$) и ШОКС ($r=-0,51$)).

3. Прогрессирование ХСН сопровождалось снижением экспрессии NO синтазы, о чем свидетельствуют уменьшение активности эндотелиальной NO синтазы, метаболитов NO (NO₂-NO₃), антиоксидантных ферментов и увеличение уровня индуцибельной NO синтазы, показателей оксидативного стресса - МДА, АГП и этот процесс был высокодостоверным в группе больных с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин.

4. На основании генетических моделей у больных ХСН узбекской национальности определен вклад Т/С генотипа Т786С полиморфизма гена NO-синтазы повышает риск прогрессирования заболевания в группе больных $\text{pСКФ} < 60$ мл /мин и дает возможность определения данного генотипа как самостоятельного маркера тяжелой дисфункции почек у больных ХСН.

5. Оценка прогностической значимости Т786С полиморфизма гена NO-синтазы на основе генетической модели у больных ХСН узбекской национальности увеличение частоты встречаемости Т/С генотипа является предиктором неблагоприятного прогноза. Разработанный математический способ прогнозирования неблагоприятного течения ХСН с учетом показателей дисфункции почек дает возможность своевременно оценивать сердечно-сосудистый риск и разработать пути профилактики и повышения эффективности терапии.

**THE RESEARCH COUNCIL DSc.04 / 30.12.2019.Tib.30.02 ON AWARDING
DOCTORS OF SCIENCE DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ALIKULOV IXTIYOR TILOVKOBILOVICH

**EARLY DIAGNOSTICS AND PREDICTIONS OF KIDNEY DYSFUNCTION
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

14.00.05 – Internal Medicine Diseases

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

TASHKENT – 2021

The dissertation topic of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2021.4.PhD/Tib2199.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (rezume)) languages on the website Scientific Council at (www.tma.uz) and Information educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Kamilova Umida Kabirovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Sobirov Maksud Atabaevich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Rakhimova Dilorom Alimovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers**

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021 at « ____ » at the meeting of the Scientific Council DSc.04 / 30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy St. 2. Tel. / Fax: + 998971-150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under the number ____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Faroby 2. Tel. / Fax: + 99871-150-78-25.

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

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

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medicine, professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medicine

A.L.Alyavi
Chairman of the One-time Scientific Seminar at the One-Time Scientific Council for the award of academic degrees Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of the research is the improvement of methods for identifying clinical and genetic predictors in early diagnosis and predicting the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure.

The object of the research there were 127 patients with functional heart failure of I-III functional class at the age of 35-60 years.

The subject of the study was a scale for assessing the clinical state, the results of functional, biochemical, enzyme immunoassay and molecular genetic studies.

Research Methods. During the research, the methods of clinical, laboratory-functional, molecular-genetic and statistical analysis were used.

The scientific novelty of the research is as follows:

the prognostic value of NO synthase indices in the development of renal dysfunction in patients with chronic heart failure was established;

for the first time the molecular genetic determinants of the T786C NO synthase gene in the development of renal dysfunction in chronic heart failure in persons of Uzbek nationality were revealed;

the role of the T / C genotype of the T786C NO synthase gene as a marker of the development of severe chronic heart failure with renal dysfunction was established;

improved approach to early prediction of the course of chronic heart failure, taking into account renal dysfunction.

Implementation of the research results: Based on the scientific results obtained for the early prediction of the course of chronic heart failure, taking into account renal dysfunction:

approved the methodological recommendation «A method for early diagnosis and prediction of renal dysfunction in patients with chronic heart failure», developed on the basis of the results of scientific research on the early diagnosis of chronic heart failure (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 284 dated August 19, 2021). These guidelines provided an opportunity for early diagnosis and prognosis of renal dysfunction in patients with chronic heart failure.

the scientific results obtained on the early detection and prediction of the course of chronic heart failure were introduced in practical health care, including in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy, the Central Multidisciplinary Polyclinic of the Shaykhantakhur District of Tashkent (Ministry of Health No.08-09/19183-dated December 6, 2021).. The implementation of the obtained scientific results into practice made it possible to identify the development of the disease, to predict the clinical course of chronic heart failure with renal dysfunction.

Publication of research results: 27 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 7 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.

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 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Алиқулов И.Т. Сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда ферментурия кўрсаткичларини ўрганиш // Терапевтический вестник Узбекистана. –Тошкент, 2013. –№1. – С.31-33. (14.00.00, №7)
2. Алиқулов И.Т. Предикторы дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Биологический журнал Узбекистана –Ташкент, 2013. –№1 – С.6–7. (14.00.00, №5)
3. Алиқулов И.Т. Оценка показателей окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Биологический журнал Узбекистана – Ташкент, 2014. –№1 – С.8-11 (14.00.00, №5)
4. Алиқулов И.Т. Буйраклар дисфукцияси бор сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда юракнинг ремоделланиш жараёни // Ўзбекистон врачлар ассосиацияси бюллетени – Тошкент, 2014 –№2 – Б.30-34. (14.00.00, №17)
5. Камилова У.К., Алиқулов И.Т. Оценка показателей дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Ж.Кардиоваскулярная терапия и профилактика – Москва, 2014. –№2 – С.51-54. (14.00.00, №59)
6. Алиқулов И.Т. Буйраклар дисфукцияси бор сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда юракнинг ремоделланиш жараёни // Доктор ахборотномаси – Самарқанд, 2020 –№3.1 – Б.11-14. (14.00.00, №20)
7. Alikulov I.T., Kamilova U.K. Studying the T-786C polymorphism NO Synthase Gene of Chronic Heart Failure with Kidney Dysfunction // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Vol.11, №11. – P.843-846. (14.00.00 № 2)

II бўлим (II часть, II part)

8. Алиқулов И.Т. Ранние маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Журнал доклады Академии наук – Ташкент, 2013 –№2 – С.66-67. (01.00.00, №7)
9. Мавлянов И.Р., Абдуллаева Ч.А., Мирзаева С.М., Алиқулов И.Т. Оценка показателей окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием Журнал Профилактическая медицина, 2011 – №4. Вып.2, – С.32.
10. Камилова У.К., Алиқулов И.Т, Абдуллаева Ч.А., Пулатов О.Я. Диагностическое значение показателей окислительного стресса и ферментурии у больных с хронической сердечной недостаточностью. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» – 2011 – №10. – С.138.

11. Камилова У.К., Мавлянов И.Р., Абдуллаева Ч.А., Мирзаева С.М., Аликулов И.Т. Показатели окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Российского национального конгресса кардиологов Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» – 2011 – №10. – С.138.

12. Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б., Нурматова Д.Б. Раннее выявление дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью.// Московский Международный Форум Кардиологов – Москва, Россия – 2012. – С.49.

13. Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б., Абдуллаева Ч.А. Оценка состояния тубулоэпителиальной системы почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. // Московский Международный Форум Кардиологов – Москва, Россия – 2012. – С.50.

14. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Alikulov I., Rashidova G.B. Kidney disfunction early determination in the patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure // Abstracts of the 3d World Heart Failure Congress Istanbul, Turkey 2012. J. Cardiovascular Therapeutics.Vol30, Issue s1. – P.64

15. Абдуллаева Ч.А., Аликулов И.Т., Камилова У.К., Рахмонов Р.Р. Показатели окислительного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. Сборник тезисов – 2012. – С.48.

16. I.Alikulov, Z.Rasulova State of renal tubuluepithelial system in patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure. Heart Failure 2013, Abstracts Publication. – 2013. – P.620.

17. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Состояние тубулоэпителиальной системы почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский Национальный Конгресс Кардиологов «Кардиология: от науки к практике» Материалы Конгресса, Санкт-Петербург, Россия – 2013. – С.249.

18. Аликулов И.Т., Камилова У.К. Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйрак дисфункцияси // Сборник тезисов «Терапевтический вестник Узбекистана» Ташкент, Узбекистан – 2013 – №4. – С.137.

19. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Течение заболевания и качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Тезисы докладов V Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук».Тюмень-2014. – С.89-90.

20. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Прогноз жизни у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией сердца // Российский Национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» 2014 г. 24-26 сентября Казань,Россия – 2014 – С.220.

21. Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т. Оценка сравнительной эффективности лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью // IVМеждународный форум кардиологов и терапевтов. Материалы форума. Москва,Россия – 30 марта – 1 апреля – 2015 – С.98.

22. Камилова у.К., Аликулов И.Т., Расулова З.Д. Изучение эффективности лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. Москва, Россия – 22-25 сентября – 2015 – С.305.

23. U.Kamilova, I.Alikulov Markers for identification of renal dysfunction in the patients with chronic heart failure // Abstract Book of: Frontiers in Cardiovascular Biology 2016 Florence 8th-10th July Journal Cardiovascular Research. 2016 . Vol.111. Sup.1. Abstract S115.

24. Машарипова Д.Р., Камилова У.К., Аликулов И.Т., Расулова З.Д. Оценка эффективности лизиноприла на маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология Узбекистана Ташкент, Узбекистан – 2016 – №1-2 (39-40) – С.119.

25. Камилова У.К., Аликулов И.Т. Оценка нефропротективной эффективности лизиноприла у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы форума. 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца» 21-23 апреля 2016, Россия. Г.Санкт-Петербург Российский кардиологический журнал, 2016; 4(132), приложение 1. – С.38.

26. Аликулов И.Т., Камилова У.К., Икрамова Ф.А. Особенности клинического течения у больных хронической сердечной недостаточностью при нарушениях функции почек // «Ички касалликлар долзарб муаммолари» халқаро терапевтлар форуми тезислари 24-25 сентябрь 2021йил, Тошкент, Ўзбекистон – С.13.

27. Камилова У.К., Икрамова Ф.А., Бекназарова С.С., Машарипова Д.Р., Аликулов И.Т. Оценка прогностических критериев неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, 21–23 октября 2021 года| Санкт-Петербург, Россия – 2021 – С.807

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2021 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 50. Буюртма: № _____.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.