

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

ALIQULOV IXTIYOR TILOVQOBILOVICH

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BOR BEMORLARDA
BUYRAKLAR DISFUNKSIYASINI ERTA TASHXISLASH VA
PROGNOZLASHNING XUSUSIYATLARI
(monografiya)

Toshkent-2025

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

“TASDIQLAYMAN”

Sog‘liqni saqlash vazirligi

Ilmiy-texnik kengash raisi

_____ **Sh.K.Atadjanov**

“ _____ ” _____ 2025 y.

ALIQULOV IXTIYOR TILOVQOBILOVICH

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BOR BEMORLARDA

BUYRAKLAR DISFUNKSIYASINI ERTA TASHXISLASH VA

PROGNOZLASHNING XUSUSIYATLARI

(monografiya)

Toshkent-2025

UO‘K: (575.1) 616.12-008.46:616-008.64-07-08

KVK: Monografiya oilaviy shifokorlar, kardiolog, terapevt, nefrolog mutaxassislari, magistratura va klinik ordinatura talabalari uchun tavsiya etiladi.

Ushbu monografiya mutaxassislarga surunkali yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda buyraklar disfunksiyasini erta aniqlash va kasallik oqibatini prognozlashda yordam beradi.

Aliqulov Ixtiyor Tilovqobilovich

TTA 1-son ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası dotsenti, PhD

Taqrizchilar:

Tuxtayeva N.X.

– 2-son ichki kasalliklar propedevtikasi kafedrası dotsenti, DSc

Abdullayev A.X.

– Respublika ixtisoslashtirilgan Terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy - amaliy tibbiyot markazi reabilitologiya laboratoriyasi rahbari, tibbiyot fanlari doktori

MUNDARIJA

QISQARTMALAR RO‘YXATI.....	5
KIRISH	7
I BOB ADABIYOTLAR SHARHI.....	9
1.1. Surunkali yurak yetishmovchiligida buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishi..	9
1.2. Buyrak disfunktsiyasi bilan kechuvchi surunkali yurak yetishmovchiligi da endoteliy disfunktsiyasi.....	15
1.3. Surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishida genetik omillarning roli.	22
II BOB. KLINIK TADQIQOTLARNI XUSUSIYATLARI VA QO‘LLANGAN TEKSHIRISH USULLARI.....	28
III BOB. SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI	38
3.1. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda buyraklar disfunktsiyasini kasallik kechiishi bilan bog‘liqligini o‘rganish.....	38
3.2. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda NO - tizimi holati va oksidativ stress ko‘rsatkichlarini baholash.....	45
3.3. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishida NO–sintaza geni T786C polimorfizmining ahamiyati.....	50
XOTIMA.....	62
XULOSALAR.....	81
AMALIY TAVSIYALAR.....	83
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI	84

QISQARTMALAR RO‘YXATI

AG	Arterial gipertenziya
AQB	Arterial qon bosimi
AAF	Angiotenzinga aylantiruvchi ferment
Al	Aldosteron
ARA	Angiotenzin II retseptorlari antagonistlari
BD	Buyraklar disfunksiyasi
GK	Gipertoniya kasalligi
GTB	Glyukozaga tolerantlikni buzilishi
GXS	Giperxolesterinemiya
DAB	Diastolik arterial bosim
DLP	Dislipidemiya
JSST	Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti
IR	Insulinrezistentlik
KA	Kalsiy antagonistlari
KFT	Koptokchalar filtratsiyasi tezlashi
MI	Miokard infarkti
MNUP	Miya natriyuretik peptidi
MS	Metabolik sindrom
MXO	Modifikatsiyalanuvchi xavf omillari
NUP	Natriyuretik peptid
OF	Otilish fraksiyasi
RAAT	Renin-angiotenzin-aldosteron tizimi
RAT	Renin-angiotenzin tizimi
SAB	Sistolik arterial bosim
SAT	Simpatiko-adrenal tizim
SBK	Surunkali buyrak kasalligi
SYuE	Surunkali yurak yetishmovchiligi
TVI	Tana vazni indeksi
XO	Xavf omili

XS	Xolesterin
FS	Funksional sinf
ChQ	Chap qorincha
YuIK	Yurak ishemik kasalligi
YuUS	Yurak urish soni
YuQTA	Yurak-qon tomir asoratlari
YuQTK	Yurak-qon tomir kasalliklari
NYHA	Nyu York kardiologlar jamiyati

KIRISH

Yurak qon-tomir kasalliklari (YuQTK) dunyo miqyosida eng ko'p tarqalgan bo'lib, nogironlik va o'limning asosiy sababi ekanligicha qolmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining ma'lumotiga ko'ra «... YuQTK dan har yili 17,9 million kishi vafot etadi, bu esa dunyodagi barcha o'limlarning 30%ini tashkil qiladi...» . Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuE) ko'pgina YuQTK natijasida yuzaga kelib, salbiy prognoz bilan tavsiflanadi. Bu bemorlarda buyraklar disfunktsiyasi mavjudligi noxush klinik oqibat prediktori bo'lib hisoblanadi, koptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT)ning pasayishi esa salbiy prognostik mezon sifatida baholanadi: $KFT < 60$ ml/daq. bo'lganda o'lim havfi 2,1 marotabaga ortadi, KFTni 5/ml/daq. pasayishi kardiovaskulyar xavfni 26% ga oshiradi.

Jahonda surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarda klinik-tashxisot asoslari va ularni davolashni takomillashtirishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlarga alohida e'tibor berilgan holda, unda buyrakning klinik-funksional xususiyatlarini baholash; turli klinik shakllarda kechishida klinik-gemodinamik hamda funksional markerlarni aniqlash; kasallik rivojlanish xavfini genetik usullarini qo'llagan holda erta aniqlash va prognozlash tartibini ishlab chiqish bo'yicha ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Shular bilan bir qatorda bu bemorlarda buyraklar disfunktsiyasini erta aniqlashda klinik-genetik jarayonlarni baholash usullarini takomillashtirish hamda kasallik rivojlanishini bashoratlash uslublarini ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etmoqda.

Oxirgi yillarda qator tadqiqotlar yurak qon-tomir kasalliklari patogenetik mexanizmlarini o'rganishga bag'ishlangan (Wakefield B.J. 2018; Belenkov Yu.N., 2020). Bu kasalliklar patogenezida endoteliy funksiyasining buzilishi o'rni bir qator ko'p markazli tadqiqotlarda qayd etilgan (Kramer F., 2017; Cyr A.R., 2020). Surunkali yurak yetishmovchiligining shakllanishi, klinik kechishi va prognozida muhim omil bo'lgan endoteliy disfunktsiyasini va uning genetik polimorfizmini baholash terapevtik va profilaktika choralarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega (Incalza M.A., 2018; Povysil G., 2021; Terechenko S.N., 2020).

SYuEda KFTning pasayishi va kreatinin (Kr) miqdorining oshishi noxush prognozning mustaqil belgilari sifatida ko'rsatilgan (Joseph M.S., 2019; Arutyunov G.P., 2019). Giperfermenturiya esa buyraklar tubulyar apparatlari disfunktsiyasini tavsiflaydi, bu holat uning disfunktsiyasiga olib keluvchi bir qator yurak bilan bog'liq kasalliklarda va buyraklar xastaliklarida baholangan (Rangaswami J., 2018; Babinseva A.G., 2016). Kardiorenal sindromning patogenetik mexanizmlari asoslangan (Ronco C., 2018; Mullens W, 2020).

I. BOB. ADABIYOTLAR SHARHI

1.1. SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGIDA BUYRAKLAR FUNKSIONAL HOLATI

Yurak qon-tomir kasalliklari (YuQTK) butun yer yuzida o'lim ko'rsatkichining yetakchi sababchisi bo'lib qolmoqda, ular yiliga 17,3 mln. o'lim dunyo aholisi orasida o'lim ko'rsatkichini 31,5% ni va yurak qon tomir, onkologik, bronx-o'pka va qandli diabet (QD)ni o'z ichiga oluvchi 4ta gurux kasalliklardan iborat noinfekcion kasalliklardan (NIK) barcha o'lim ko'rsatkichining 45%ni tashkil etadi. SYuE rivojlanishi miokard ishemiyasi, arterial gipertenziya hisobiga rivojlanadigan murakkab biokimyoviy mexanizmlar bilan bog'liq bo'lib, neyrogumoral tizim ta'sirida vazokonstriksiya va vazodilatatsiya muvozanatining buzilishi natijasidir, bu jaayonlar molekular o'zgarishlar bilan ham bevosita chambarchas bog'liq. Neyrogumoral nomutanosiblik miokard remodellashuv jarayonlarini jadallashtirish va yurak tomonidan ChQ qisqarish funksiyasining buzilishiga va quvvatsizligiga olib keladi. So'nggi ko'p markazli randomizatsiyalashgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki SYuE da ChQ disfunktsiyasi rivojlashining erta bosqichlarida neyrogumoral tizimlar faollashadi. SYuE ning rivojlanishida renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAT) va simpato-adrenal tizim (SAT) faolligi bir necha marta ortadi, bu esa doimiy vazokonstriksiyaga, nafas qisishi, periferik shish, taxikardiya, gipotenziya, gipervolemiya bilan namoyon bo'ladigan gemodinamik buzilishlarga olib keladi.

SYuEda buyraklar disfunktsiyasini kuzatilishi turli tekshiruvlarda 25%dan 60%gacha uchrashi ko'rsatib o'tilgan. SYuE va SBK birga kelganda «surunkali kardiorenal sindrom 2-tip» atamasi bilan yuritiladi.

Yurak qon-tomir kasalliklari populyatsiyasida ko'ptokcha filtratsiyasi tezligi (KFT)ning pasayishi noxush prognoz markyori sifatida baholanadi. $KFT < 60 \text{ ml/daq./1,73m}^2$ bo'lganda o'lim havfi 2,1 marotabaga ortadi, buyrak yetishmovchiligi (BE) mavjudligida ChQ sistolik funksiyasi pasayishi bemorlar o'limi havfini 3,8 martaga oshiradi, sistolik funktsiya o'zgarmaganida 2,9 martaga

oshadi. SYuE prognozini, hamda kreatinin miqdorini aniqlovchi, ChQ disfunktsiyasining asosiy ko'rsatkichi bo'lgan, SYuEdagi ChQning HFsi BD salbiy prognozining mustaqil pridektori hisoblanadi. Proteinuriya va KFTning pasayishiga YuQTK salbiy prognozining markyori sifatida qaraladi, bu esa kardioresnal o'zaro munosabatlarning tasdiqlangan konsepsiyasiga mos keladi. Proteinuriya angiotenzin II, endotelin va o'sishning profibrinogen omillari sintezining oshishini chaqiradi, masalan mezenximal i tubulyar hujayralar bilan transformatsiyalanadi. Hoorn tekshiruvlari shuni ko'rsatadiki 50 dan 75 yoshgacha bo'lgan bemorlarda KFT xar 5ml/daq pasayganida yurak-qon tomir o'lim xavfi 26%ga oshadi. KFT 20ml/daq pasayganida yurak-qon tomir patologiyasidan o'limni deyarli ikki baravar oshishiga olib keladi.

Davolash fonida subklinik buyrak disfunktsiyasining saqlanib qolishi xatto xavf omillari nazorati va organlar shikastlanishining regressiyasiga erishilsa ham, bemorning prognoziga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Buyraklarning funksional holatini baholash profilaktika va davolash choralarini tanlashda muhim ahamiyatga ega.

SYuE bor bemorlarda kardioresnal sindrom(KRS)ni shakllanishi organ darajasida funksional o'zaro bog'liq jarayonning tabiiy namoyon bo'lishidir. Bundan tashqari buyraklar funksiyasining buzilishi – simptomsiz va/yoki klinik namoyon bo'luvchi SYuE bor bo'lgan bemorlar populyatsiyasida kasallik zo'rayishining, yurak qon-tomir holatlari va o'limining yuqori chastotali rivojlanishining keng tarqalgan va mustaqil omilidir, bu esa ishemik genezli SYuE bor bo'lgan bemorlarda KRS shakllanishining patogenetik xususiyatlari bilan xarakterlanadi. Buyraklar-organizm mikrosirkulyator tizimini ajralmas tarkibiy qismi bo'lib, turli xil metabolism va gumoral regulyatsiya jarayonlarida muxim o'rin tutadigan organdir.

SYuE II–IV FS NYHA bor bo'lgan bemorlarda paydo bo'luvchi SBK yurak ChQ disfunktsiyasi bo'lgan shaxslarda rivojlanuvchi surunkali KRS ning klinik ko'rinishi hisoblanadi. Uning shakllanishida SAS ning ortiqcha faollashuvi va gemodinamikaning buzilishi, sirkulyatsiyalanuvchi RAAT va buyrak to'qimalari

RATi, bu buyraklardagi koptokchalar, kanalchalar va tubulointerstitsial to'qimalarning zararlanishining neyrogumoral va mikrosirkulyator mexanizmlarini keltirib chiqaradi. CBKning o'zi koronar tomirlarni aterosklerotik zararlanishiga, YuIK rivojlanishiga, yurakning qisqarish xususiyatini buzilishiga va yurakni patologik dezadaptiv qayta tiklanishiga olib keladi. CBK ning SYuE bilan og'rigan bemorlarning prognoziga ta'siri buyrak funksiyasi zararlanishining og'irligi bilan chambarchas bog'liq bo'lib, u hisoblangan KFT darajasining pasayishi bilan namoyon bo'ladi. Zamonaviy tavsiyalarga ko'ra yengil BDli shaxslar guruhiga KFT 60–70 ml/daq miqdoridagi bo'lgan bemorlar kiradi.

80098 ambulator va SYuE I–IV FS NYHA bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlar klinik tadqiqotlari natijalarining meta-tahlili bemorlarning 63% ida yengil buyrak disfunksiyasi va 29% ida yaqqol namoyon bo'lgan buyraklar funksiyasining buzilishi bor edi, deb ko'rsatdi. Kuzatish muddati kamida bir yilni tashkil etdi. Bu davr mobaynida bemorlarning 38% i birinchi guruhda va 51% i ikkinchi guruhda vafot etdi. Yengil BD bo'lgan shaxslar guruhida umumiy o'limning nisbiy xavfi 1,56 marta ($p < 0.001$) va ikkinchi guruhda 2,31 marta oshdi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, SYuE bilan og'rigan bemorlarning umumiy populyatsiyasida o'lim qon zardobida kreatinin miqdorini har bir keyinchalik 44,3 mkmol/l (0,5 mg/dl)ga oshishida 15%ga oshadi, 88,6 mkmol/l dan boshlab, va 10 ml/daq/1,73 m²ga hisoblangan KFT darajasining navbatdagi pasayishida 7%ga oshadi.

So'nggi vaqtlarda nefropatiyani aniqlash uchun buyrak kanalchalari shikastlanishi biomarkerlaridan foydalanilmoqda. Turli kelib chiqishidagi SBK bilan bo'lgan 550 mingga yaqin bemorlarni o'z ichiga olgan 85 nazorat tadqiqotlardan olingan ma'lumotlarning retrospektiv tahlili shuni ko'rsatdiki, yurak va tomirlarni zararlanishi uchun kritik bo'lib, taxminan 75 ml/daq/1,73m² darajasidagi KFT hisoblanadi, undan pastida yurak-qon tomir kasallanishi va o'limning o'sib boruvchi oshishi boshlanadi. Shu munosabat bilan, SBK bosqichlari bo'yicha bemorlarni ajratish uchun va, binobarin, SYuE bilan bo'lgan bemorlarda umumiy va yurak qon-tomir o'lim xavfini baholash shakllangan

nefropatiyaning og'irligini aks ettiruvchi asosiy ko'rsatkich sifatida KFTni hisoblash aniqligi muhim ahamiyatga ega bo'ladi. Odatda bu maqsadda Kokroft–Gault va MDRD formulasi ishlatilgan.

Oxirgi vaqtda CKD-EPI formulasiga asoslangan yangi yondashuv qo'llaniladi, u kreatininni gender farqlarini hisobga oladi va qon zardobida kam miqdorda kreatinin bo'lganda KFT ning katta qiymatini beradi. Ushbu formula nisbatan saqlanib qolgan buyrak funksiyasi va SYuEda eng ko'p tarqalgan SBKning erta (2–3a) bosqichlari bo'lgan shaxslarda KFTni baholash uchun afzaldir. SYuE bilan bo'lgan 20,754 bemorlarni o'z ichiga olgan, 25 yirik istiqbolli tadqiqotlar natijalarini tahliliga ko'ra, CKD-EPI va MDRD formulasi KFT qiymatini yanada aniqroq aks ettiradi va umumiy va yurak-qon tomir o'lim xavflarini baholash imkonini beradi. SBKning dastlabki belgilaridan biri MAU bo'lib, uning asosiy sababi glomerulyar kapillyarlari endoteliysining disfunktsiyadir, bu SYuE II–III FS NYHA bilan kasallangan bemorlarning ko'pchiligida paydo bo'ladi. Bu, ayniqsa, katta arterial tomirlar va venalar, koronar tomirlar, o'pka tomirlari va periferik mikrosirkulyator oqim tomirlarining endotelial disfunktsiyasi bilan birga kechuvchi ishemik kelib chiqishiga ega SYuE bo'lgan shaxslarga tegishli. Glomerulyar kapillyarlar endoteliysi manfiy zaryadlarining yo'qolishi va glomerulyar filtr o'tkazuvchanligi oshishini chaqiruvchi tizimli oksidativ stress, sirkulyatsiya qiluvchi yallig'lanish sitokinlarini oshishi yetakchi rol o'ynaydi. BD ning yana bir sababi glomerulyar gipertenziya bo'lib, u YuE rivojlanishining dastlabki bosqichida aniqlanadi va buyrak gemodinamikasi buzilishi bilan bog'liq. Glomerulyar kapillyarlarda bosimning hosil bo'lishi endoteliy, glomerulyar bazal membrana va podotsitlarning mexanik shikastlanishiga olib keladi va koptokchalar filtri o'tkazuvchanligining qo'shimcha oshishiga olib keladi.

Xozirgi kunda KFT pasayishi va siydikda albumin ekskresiyasini oshishi kardioresenal kontinuumda “buyrak”ning noxush prognozi markerlari sifatida qaraladi. Shu sababli klinitsistlarning e'tibori birinchi navbatda buyrak koptokcha apparati zararlanishiga qaratiladi. Oxirgi yillardagi tadqiqotlarda buyraklar va

tubulointerstitsial to'qimaning holatini baholash bo'yicha olib borilgan ilmiy izlanishlar natijasi yurak qon tomir kasalliklaridagi patologik jarayonlarda buyrakning koptokchalari ham ishtirokini ko'rsatdi. Ma'lumki proteinuriya sababi nafaqat oqsilning glomerulyar filtratsiyasini oshishi, balki oqsil tubulyar reabsorbsiyasini buzilishi ham bo'lishi mumkin. QD bor bo'lgan bemorlarning 75%ida, proteinuriya kuzatilmaganda, qon zardobida proksimal kanalchalar chiyotkasimon o'yma epiteliy nefritogen fraksiyasi antigeniga antitelolarni aniqlanishi haqida ma'lumotlar bor.

Buyrak naychalari disfunktsiyasini ko'rsatuvchi giperfermenturiya klinik yaqqol ifodalangan diabetik nefropatiya vaqtida 66-100%, proteinuriyasiz qandli diabetli bemorlarda 15-65% holatlarda aniqlanadi. Hayvonlarda o'tkazilgan tajriba naychalardagi buzilishlar koptokchalardagi maxsus buzilishlardan avval yuzaga kelishini ko'rsatdi.

Bir qator tadqiqodchilar ilgari QD, buyrak kasalliklari, revmatoid artrit, AGli bemorlarda buyrak naychalari funksional holatini baholash maqsadida fermenturiyadan foydalanishgan. Epitelial kanalchalar hujayralari cho'tkasimon o'ymasining enzimlari – leysinaminopeptidaza (LAP) va ishqoriy fosfataza (IF), hamda sitoplazma fermentlari (laktatdegidrogenaza (LDG), aldolaza, ALT, AST, leysinaminopeptidaza)ning faolligi siydikda aniqlandi. Ma'lumki, naychali epiteliy zararlanganda hujayra ichidagi turli xil fermentlar birin ketin siydikka chiqadi. Shunday qilib, lizasomatrof moddalar reabsorbsiyasining kuchayishi giperenzimuriyaga olib keladi. Tajriba shuni ko'rsatadiki, buyrak naychalarining epiteliy hujayralarida endotsitoz jarayonlarining kuchayishi tufayli lizosomalarning funksional faolligi oshadi va epiteliy hujayralarining vakuolizatsiyasi va shishi bilan tavsiflanadigan "osmotik nefropatiya" paydo bo'lishi mumkin. Shu bilan birga, lizosoma fermenti N-asetil b-D glyukozaminidaza(NAG) ning katta miqdori siydikga chikishi mumkin. Tadqiqodchilarning ma'lumotiga ko'ra, lizosomal fermentlar faolligini oshishi proksimal naychalarning shikastlanganligiga xosdir. Fermenturiyaga olib keluvchi boshqa mexanizm epiteliyal kanalchalar hujayralari chiyotkasimon o'yiqchasining zararlanishi bo'lishi mumkin, masalan oqsil

makromolekulalari, detergentlar bilan zararlanishi va u bilan assotsirlangan fermentlarning chiqib ketishi. Bu fermentlar guruhidan eng ko'p o'rganilgani LAP va IF. Fermenturiyaning muxim mexanizmi epiteliy hujayralaring nekrozi bo'lib, bu sitozolik moddalarni siydikka ajralib chiqishiga olib keladi, masalan LDG va mitoxodrial fermentlar. Yuqoridagilarga asoslanib, buyrak naychalari disfunksiyasini erta tashxislash uchun ferment testlaridan foydalanish istiqbolli deb taxmin qilish mumkin.

Shu munosabat bilan, Yevropa kardiologiya jamiyati tavsiyalariga ko'ra SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyrak holatini baholash kasallik kechishida, davolash tamoyillarini aniqlashda katta ahamiyatga ega.

1.2. BUYRAK DISFUNKSIYASI BILAN KECHUVCHI SYUEDA ENDOTELIY DISFUNKSIYASI

Oxirgi ikki o'n yillikda YuQTK patogenezida endoteliy disfunktsiyasi alohida o'rin tutishi isbotlangan. Yurak qon-tomir kasalliklari patogenezining ko'p yillik tadqiqotlari ko'rsatishicha, tomir gomeostazi ko'p jihatdan tomir endoteliysi ya'ni tizimli qon oqimini tomir devori ichki strukturasidan ajratib tutuvchi nozik yarim o'tkazuvchi membrananing normal ishiga bog'liqdir. Qator yirik tadqiqotlar natijalari yurak qon tomir kasalliklari xususan, AG, YuIK, IKKS bilan xastalangan bemorlarda endoteliy disfunktsiyasi mavjudligi kasallikni nomaqbul kechishi, yomon prognoz, yurak qon tomir asoratlari rivojlanishining yuqori xavfi va yakuni o'lim ekanligini ko'rsatdi. Keyingi tadqiqotlar endoteliy qon va to'qima orasidagi passiv barer emas, u faol a'zo, uning disfunktsiyasi ateroskleroz, gipertoniya, YuIKlarini o'z ichiga oluvchi deyarli barcha yurak qon tomir kasalliklari, shuningdek yallig'lanish reaksiyalari, autoimmmun jarayonlar, qandli diabet, tromboz, sepsis, xavfli o'smalar o'sishi va b. patogenezining albatta shart bo'lgan komponenti ekanligini isbotladi. Endoteliy disfunktsiyasi deganda bir tomondan vazodilatatsiyalovchi, antiproliferativ omillar (NO, prostasiklin, plazminogenning to'qima aktivatori, natriyuretik peptidning S-tipi, endotelial giperpolyarlovchi omil) va boshqa tomondan vazokonstriktiv, protrombotik, proliferativ omillar (endotelin, superoksid-anion, tromboksan A2, plazminogenning to'qima aktivatori ingibitori) ishlab chiqarishi o'rtasidagi disbalans tushuniladi. Shunday qilib, tomir devori endoteliysi gemostazning maxalliy jarayonlari, proliferatsiya, tomir devoriga qon xujayralarining migratsiyasi, tomir tonusini boshqaradi. Tomir endoteliysining asosiy funksiyasi azot oksidi, endotelin, angiotenzin I-AI, prostasiklin, tromboksan kabi vazoaktiv agentlarni ishlab chiqish va ajratish hisoblanadi. Endoteliyda tabiiy dezagregantlar, plazminogenning to'qima aktivatori – azot oksidi (NO) va prostasiklin hosil bo'ladi. Endoteliy hujayrasi yuzasida trombomodulin oqsili ekspressiyasi trombin va geparinsimon glikozaminoglikanlarni bog'lanishiga olib keladi. Tomir endoteliysi shuningdek

immun jarayonlar immunokompetent hujayralar antigenlarini ifodalaydi va interleykin-1 ishlab chiqaradi. Endoteliy endotelial o'sish omili sekresiyasi yo'li bilan silliq mushak hujayralari regulyatsiyasida ishtirok etadi va ularni vazokonstriktor ta'sirdan himoyalaydi. Ilk bor tomir tonusi regulyatsiyasida endoteliyning mustaqil rolga izolirlangan arteriyani markaziy (neyrogumoral) mexanizmlar ishtirokisiz asetilxolinga javob tarzida mushak tonusini mustaqil o'zgarishi ishora bo'ldi. Bu esa vazodilatatsiyalovchi substansiya – endoteliy relaksatsiyalovchi omilni ochilishiga olib keldi. Keyinroq u azot oksidi NO sifatida identifiqlangan va tomir devori kengayishida azot oksidi (NO) rolini aniqlagan - fiziologiya sohasida eng muhim asr yangiligi sifatida 1998 yil tibbiyot bo'yicha Nobel mukofotiga sazovor bo'lgan.

Meyorida ishlovchi endoteliy L-arginindan endotelial NO –sintaza yordamida –tomir bazal tonusini meyorida ushlab turish uchun muhim bo'lgan NO ni uzluksiz bazal ishlab chiqarilishi bilan farqlanadi. NO angioprotektiv xususiyatga ega bo'lib, tomir silliq mushaklari va monotsitlar proliferatsiyasini tormozlab, tomir remodellashuvi jarayoni –tomir devori patologik qayta qurilishiga qarshi xarakat qiladi. Azot oksidi yana antioksidant xususiyatiga ega bo'lib, trombositlar agregatsiyasi va adgeziyasi, monotsitlar migratsiyasini ingibirlaydi va lipoproteidlar va monotsitlar uchun endoteliy normal o'tkazuvchanligini qo'llab quvvatlaydi, subendoteliyga past zichlikdagi lipoproteidlar oksidlanishini tormozlaydi. NO tomir tonusini boshqaruvchi kuchli vazodilatator hisoblanib, siklik GMF miqdorini oshirish orqali tomir relaksatsiyasiga olib keladi, tomir bazal tonusini quvvatlaydi va turli stimullarga ya'ni qon siljishi tarangligi, asetilxolin, serotoninlarga javoban vazodilyatatsiyani amalga oshiradi. NO o'zi sintezlangan hujayraning membranasidan hujayralararo bo'shliqqa tez singadi va shunday oson, xatto retseptorlar ta'sirisiz nishon-hujayraga kiradi va bu NO ni neyrotransmitter sifatidagi xususiyatini aniqlab beradi. Shunga bog'liq ravishda NO bir hujayrada hosil bo'ladi, membranadan o'tadi va boshqa hujayra funksiyasini boshqaradi, ko'pgina hayot uchun muhim fiziologik jarayonlarda ishtirok etadi. Universal modulyator sifatida uning roli organizmning turli xil funksiyalari ya'ni

neyronlararo kommunikatsiya, sinaptik plastiklik, retseptorlar holati, signalning hujayra ichida uzatilishi, boshqa neyrotransmitterlar ajralishida hisoblanadi. NO ayrim hujayralarda va butun organizmda fiziologik va metabolik jarayonlarning universal regulyatori hisoblanib, hujayralararo o'zaro xarakatni amalga oshiradi, insonning deyarli barcha to'qima va a'zolarida signal molekula sifatida xizmat qiladi.

Zamonaviy fundamental kardiologiyada endoteliy shikastlanishi jarayonida asosiy rolni hujayra ichida erkin radikallarni to'planishi, hujayra funksiyasi va butunligiga noqulay salbiy ta'sir qiluvchi oksidlanuvchi stress deb ataluvchi jarayonga beradi (oksidlanuvchi stressdan tashqari past zichlikdagi lipoproteinlar va nikotin mustaqil salbiy ta'sir qilishi mumkin). SYuEda o'tkir gipoksiya sharoitida hujayrada erkin radikallarning to'planishi oksidlanish fosforillashning uzilib qolishi va oksigenazaning aktivatsiyasi hisobiga autokatalitik jarayon yuz beradi. Erkin radikal jarayoniga qarama qarshi ravishda organizmda antioksidant tizim (AOT) mavjud bo'lib, organizmda gomeostazni saqlash va qo'llab quvvatlashga yo'naltirilgan hujayra, to'qima, a'zo va tizimlar himoya mexanizmi yig'indisi hisoblanadi. Bu ikkala qarama qarshi tarkiblar o'rtasidagi muvozanat fiziologik optimum xolati - perekisli oksidlanish jarayonini ma'lum past darajada ushlab turadi, zanjirli oksidlanish jarayonini rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va organizmning antioksidant statusini xarakterlaydi. Antioksidant tizim kuchsizlanishi qo'shilib kelganda organizmda oksidlanuvchi stress deb ataladigan xolat rivojlanadi. Oksidlanish stress markerlarining zardobdagi yuqori miqdori miokardial disfunktsiya, holatning og'irligi va funksional sinf (FS), buyraklar funksiyasi, S-reaktiv oqsilning zardobdagi darajasi ortishi (SRO) va NT-pro-BNP-miya natriy uretik peptid oxirgi fragmenti kabi ma'lum noxush prognostik markerlar bilan o'zaro korrelyatsion bog'langan bo'ladi. Oksidativ stress kuchayganda hosil bo'ladigan kislorodning faol shakllari tomir endoteliysini shikastlaydi va azot oksidi (NO) sekresiyasini kamaytiradi, bu esa endoteliy disfunktsiyasini chuqurlashtirib, vazokonstriksiya, giperkoagulyatsiya va silliq mushak hujayralarini proliferatsiyasi oshiradi.

Shunday qilib, endoteliy disfunktsiyasi – yetarlicha ko‘p qirrali jarayondir. Uning asosiy ko‘rinishi endotelial NO- sintaza (L-arginindan NO sinteziga javobgar ferment) ekspressiya/inaktivatsiyasining susayishi, NO sinteza kamayishi, NO biofaolligi buzilishi, endotelial xujayra yuzasidagi retseptorlar zichligini pasayishi hisoblanadi. Normada retseptorlarni ta’sirlanishi hujayra ustida angiotenzin aylantiruvchi ferment hosil bo‘lishi va aktivatsiyasi, endoteliy hujayralari tomonidan endotelin-1 va boshqa vazokonstriktor substansiyalar ishlab chiqarilishini kuchayishiga olib keladi. Endoteliyning og‘ir shikastlanishida uning butunligi buziladi, intimada endotelial qoplamasiz soxalar paydo bo‘ladi. Bu holatda neyrogormonlar bevosita silliq mushak xujayralari bilan o‘zaro ta’sirlashib uning qisqarishiga olib keladi.

Endoteliy funksional holatini tekshiruvchi yuqori sezgirlikdagi va maxsus usullarni takomillashtirish yurak qon tomir tizimi kasalliklari klinik ko‘rinishi va rivojlanishi patogenetik mexanizmlarida endoteliy disfunktsiyasining rolini tushunish, norma va patologiyada tomir endoteliy qoplamasi vazifalarining nozik mexanizmlarini aniqlash imkonini tug‘diradi.

SYuEda endoteliy disfunktsiyasi rivojlanishi simpatoadrenal va renin-angiotenzin-aldosteron tizimi giperraktivatsiyasi, shuningdek yallig‘lanish oldi sitokinlari giperproduksiyasi, vazodilatatsiyalovchi maxsulotlar pasayishi va vazokonstriktiv moddalar sintezi ortishiga olib keladi. Endoteliy metabolik ehtiyojlarni qondirish uchun NO ishlab chiqarishi kamayadi, endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiya zararlanadi, asetilxolin, bradikininga nisbatan NO ni stimullangan ajralishi pasayadi. Uning ishining buzilishi tomir vazomotor tonusi pasayishi, maxalliy va tizimli spastik reaksiyalar, trombozlar, tomir remodellashuviga olib keladi. Vazodilatatsiyalovchi samara buzilishi siklik GMFga nisbatan silliq mushakli hujayralar javobini aniqlovchi guanilatsiklaza tizimi defektiga muvofiq generallashtirilgan tusga kiradi. SYuE rivojlanishida angiotenzin aylantiruvchi fermentning (AAF) asosiy qismi endotelial hujayra membranasida joylashganligi ulkan ahamiyatga ega bo‘ladi. Tomir tonusini regulyatsiyasida AAF ishtiroki tomirlar silliq mushak xujayrasi AT1-retseptorlarini stimulyatsiyasi orqali kuchli

vazokonstriktiv ta'sir ko'rsatuvchi angiotenzin II sintezi orqali amalga oshirilishi va endoteliy disfunktsiyasi bilan yana ham yaqin boshqa mexanizm AAFning bradikinin degradatsiyasini kuchaytirish xususiyatlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Endotelial hujayra yuzasida joylashgan AAF faolligining oshishi bradikinin parchalanishini tezlashtiradi va uning nisbiy yetishmovchiligini chaqiradi va endoteliy xujayrasi bradikinin retseptorlarining adekvat stimulyatsiyasi yo'qligi NO sintezini pasayishi va tomir tonusini oshishiga olib keladi.

SYuEda endoteliy funksiyasining ahamiyatli buzilishi endotelin-1ning ekspressiyasi, sintezi va miqdorining oshishi bilan bog'liq bo'lib, u keskin yaqqol tomirlarni toraytiruvchi xususiyatga ega, miokard gipertrofiyasi rivojlanishida ishtirok etadi, yurak mushagida fibroz rivojlanishi va kollagen sintezini stimullaydi, kardiomiotsitlar apoptoziga ta'sir ko'rsatadi. Bu jarayonda trombositlar-tomir gemostazining xam ahamiyati katta bo'lib, tromboz rivojlanishi, tomir spazmi va endoteliy disfunktsiyasi rivojlanishida uning muhim rolini belgilab beradi. EDsida trombositlar xususiyatlari – ularning adgeziya, aktivatsiya, granular sekresiyasi, agregatsiya kuchayadi va bu xolatda kollagen, ADF, erkin radikallar stimullovchi omil bo'lib xizmat qiladi.

Trombositlar bilan tomir devori o'zaro ta'siri mexanizmlarini o'rganish shuni aniqladiki, EDsida trombositlar massiv yopishishi va agregatsiyasi rivojlanadi, ular faollashib, vazokonstriksiyaning kuchaytiruvchi moddalar ishlab chiqaradi va bu esa SYuE bo'lgan bemorlarda tomir spazmi, ishemiya va tromblar xosil bo'lishi bilan xarakterlanuvchi ED yaqqolligini yanada chuqurlashtiradi. IKKSli bemorlarni tekshirish ADF indutsirlangan - trombositlar agregatsiyasi sog'lom shaxslarga nisbatan 1,2 barobar balandligi aniqlandi.

Erkin radikallar prostasiklin xosil bo'lishini tormozlaydi va trombositlar agregatsiyasiga to'sqinlik qiluvchi endotelial relaksatsiyalovchi omilni parchalaydi. Ma'lumki, intakt tomir endoteliysi turli qon komponentlarini ozgina bo'lsa xam faollashuviga olib kelmaydi. Tomir devori butunligi buzilishida uning bazal membrananing mikrofibrillalari va kollagenni o'z ichiga oluvchi

subendotelial strukturalari yalang'ochlanib qoladi. Qonda aylanib yurgan trombotsitlar yalang'och kollagen tolalar bilan o'zaro ta'sirlashib, shikastlangan yuzaga yopishadi va bu jarayonga trombotsitlar yuzasini qoplovchi VIII omil kompleksining yuqori molekular polimerlar va fibronektin yordam beradi. VIII omil kompleksi tarkibiga shikastlangan subendotelial strukturalarga aylanib yuruvchi trombotsitlarning boshlang'ich adgeziyasida faol ishtirok etuvchi fon Villebrand omili (FVO) kiradi. Endoteliyga adgeziyadan keyin trombotsitlar o'zaro yopishadi va agregatlar hosil qiladi. Trombotsitlar faollashuvi ko'p miqdordagi gemostatik omillar jumladan endoteliy shikastlanganda ajraladigan to'qima tromboplastini va endoteliy ishlab chiqaradigan endotelin-1 trombotsitlar o'sish omiliga bog'liq bo'ladi.

NO-sintaza azot oksidi (NOS) fermenti ta'sirida hosil bo'ladi. NO-sintaza uchta asosiy izoforma ko'rinishida mavjud, ular o'zini nomini ilk bor aniqlangan xujayra tipi bo'yicha olgan: neyronal NO-sintaza (nNOS yoki NOS I), endotelial NO-sintaza (eNOS yoki NOS III) va makrofaglar NO-sintazasi yoki indutsibel NO-sintaza (iNOS yoki NOSII). Neyronal va endotelial NO sintazalar muqim faollikdagi fermentlar hisoblanadi, makrofagal yoki indutsibel NO-sintazalar faolligi ko'proq sitokinlar orqali boshqariladi. Endotelial NO-sintaza endoteliy hujayralarida muqim ekspressirlanadi. Endotelial disfunksiya, ko'p kasalliklarning patogenetik mexanizmida ishtirok etuvchi oksidativ stress bilan ham bog'liq. NADFN-oksidaza (Nox) buyrak kasalliklari rivojlanishida oksidativ stressning asosiy ko'rsatkichi sifatida namoyon bo'lib, diabetik nefropatiya va surunkali buyrak kasalligida Nox4 i Nox2 oshishi bilan tavsiflanadi. Oksidativ stress - zamonaviy fundamental kardiologiyada endoteliy shikastlanishi jarayonida asosiy rolni xujayra ichida erkin radikallarni to'planishi, hujayra funksiyasi va butunligiga noqulay salbiy ta'sir qiluvchi oksidlanuvchi stress deb ataluvchi jarayonga beradi. SYuEda o'tkir gipoksiya sharoitida xujayrada erkin radikallarning to'planishi oksidlanish fosforillashning uzilib qolishi va oksigenazaning aktivatsiyasi hisobiga autokatalitik jarayon yuz beradi. Erkin radikal jarayoniga qarama qarshi ravishda organizmda antioksidant tizim (AOT) mavjud bo'lib, organizmda gomeostazni

saqlash va qo'llab quvvatlashga yo'naltirilgan hujayra, to'qima, a'zo va tizimlar himoya mexanizmi yig'indisi hisoblanadi. Bu ikkala qarama qarshi tarkiblar o'rtasidagi muvozanat fiziologik optimum holati - perekisli oksidlanish jarayonini ma'lum past darajada ushlab turadi, zanjirli oksidlanish jarayonini rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va organizmning antioksidant statusini xarakterlaydi. Antioksidant tizim kuchsizlanishi qo'shib kelganda organizmda oksidlanuvchi stress deb ataladigan holat rivojlanadi.

Shunday qilib, endoteliy qator yurak qon-tomir kasalliklari, jumladan buyraklar disfunksiyasi rivojlanishida muhim rolini o'ynaydi, yopiq xalqa hosil qilib, endoteliy relaksatsiyalovchi omil ishlab chiqarilishini pasaytiradi, vazokonstriksiya, angiotenzin aylantiruvchi ferment, trombositlar-tomir gemostazi, endotelin-1 ni faollashtiradi, ishemiya, tromb hosil bo'lishi, nekroz va apoptoz jarayonlariga ta'sir qiladi, bu esa uning erta diagnostikasi va davolashga yondashuv bo'yicha strategiya ishlab chiqishni taqozo etadi.

1.3. SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI RIVOJLANISHIDA GENETIK OMILLARNING ROLI

Tibbiyotni «genetizatsiya»si molekular tibbiyot yaratilishiga olib keldi. Bu o'z navbatida tibbiyot fanlarining yangi yo'nalishlarini ochib beradi, ulardan biri prediktiv (bashorat) tibbiyoti bo'lib, qaysiki u potensial mavjud patologiyani o'z vaqtida korreksiya qilish maqsadida insonni o'z organizmiga erta bosqichlarda faol ta'sirini ko'rib chiquvchi yo'nalishdir.

Yurak qon-tomir patologiyasi genetik xavf omillarini identifikatsiyasi va kasallik rivojlanishiga uning hissasini baholash - molekular kardiologiyaning asosiy vazifalaridan biridir. Genetik xavf omillari – bu konkret kasallikning patogenezi metabolik sikllarida qatnashuvchi genlarning polimorf allellari, mahsulotlaridir, ya'ni oqsillar. Genetik xavf omillari qidiruvining asosiy tamoyillari quyidagilardir: ushbu genlar allellari chastotasi populyatsiyaga nisbatan, bemorlar orasida ishonarli yuqori bo'lishi lozim. Ilmiy tadqiqotlarda ushbu maqsadda bemorlar guruhi (tanlangan) va nazorat guruhi tekshiriladi. Genetik xavf omillari, klinik, biokimyoviy, tashqi muxit va boshqa xavf omillaridan farqli ravishda modifitsirlanmaydi. Moyillik genlarini aniqlash avvalom shifokor nazorati ostida ushbu xavf darajasini pasaytirishga qaratilgan davolash-profilaktik chora-tadbirlarni o'tkazish maqsadida yurak qon-tomir xavfi yuqori shaxslar guruhini shakllantirish imkoniyatini yaratadi. Biror kasallikka genetik moyillikni aniqlash klinik simptomlar paydo bo'lgunga qadar o'tkaziladi va bu uning rivojlanishini samarali oldini olish yoki manifestatsiya muddatini surish ikonini tug'diradi. Shu bilan birga molekular-genetik tekshiruv xar bir bemorda eng ko'p uchraydigan yurak qon tomir kasalliklar kechishi xarakteri va etiopatogenezi xususiyatlarini aniqlash imkonini yaratadi. Ma'lumki xar bir inson ma'lum, talabchan individual nasliy konstitutsiyaga ega va genlarning ko'p miqdori polimorfizmi turli tumanligiva mutatsiyasi mavjudligi bilan aniqlanadi. Gen tarkibidagi o'zgarishlar ular bilan kodlanadigan oqsillar faolligi o'zgarishi xavf omillari ta'sirida amalga oshuvchi patologik jarayon rivojlanishiga moyillikni

shakllanishiga olib keladi. Xar bir multifaktorial kasallikka uning etiologiya va patogenezi haqidagi bilimlar asosida gen to‘rini tuzib chiqish, undagi markaziy gen va gen-modifikatorlari identifikatsiyasi, genlararo va gen-muxit o‘zaro ta’sirini tekshirish, xar bir patsient uchun davolash va profilaktik chora-tadbirlar kompleksini ishlab chiqish yangi tez rivojlanuvchi yo‘nalish prediktiv tibbiyot strategik asosini tashkil qiladi.

Oxirgi yillarda endotelial disfunksiya rivojlanishida keng muxokama qiliniyotgan genlardan biri endotelial NO-sintaza (eNOS) hisoblanadi. Endotelial NO-sintaza (eNOS) geni azot oksidi (NO) sinteziga javobgar bo‘lib va qon tomir tonusi regulyatsiyasida, tomir devori silliq mushak faoliyatida va tromb hosil bo‘lish jarayonlarida kalit fermenti hisoblanadi. eNOS kodlanuvchi gen, 7q35-36 xromosomasida joylashadi, 26 ekzonlardan tashkil topgan va 1203 aminokislotadan iborat 135 kD mol. massali oqsil bilan kodlanadi. eNOS geni promotori bir nechta domenlarni saqlaydi, ya’ni transkripsiyaning bir qator omillari bilan boshqariladi.

4a/b 4-chi intron polimorfizmi, 7-chi ekzon G894T (Glu298Asp) polimorfizmi va eNOS geni T-786S promotori ko‘proq o‘rganilgan. eNOS geni ekzon va intronlarida uchta polimorf maydonlar eng ahamiyatli bo‘ladi. Bu 4 (4a/b polimorfizm eNOS) intron minisatellit takror G/T transversiyasi eNOS geni 894 nukleotid ketma ketligi pozitsiyasida, 298-oqsil ketma ketligi holatida mutatsiyaga olib keladi, glutamin kislotani asparaginga (Glu-Asp298) almashinuviga olib keladi va eNOS geni T-786S promotori polimorfizmi kuzatiladi. 4-chi intron polimorfizmi 27 nukleotiddan iborat, ab fragmentlar turli miqdorlar takrorlanishi bilan bog‘lanadi: 5 ta shunday takrorlanish mavjud bo‘lgan b fragment, 4 takrorlanish mavjud bo‘lgan a fragmentdan iborat. Ushbu polimorfizm tarkibiy bo‘lmay, NO hosil bo‘lish faolligiga ta’sir qiladi.

NO-sintetaza geni polimorfizmini tomir patologiyasiga ta’siriga bag‘ishlangan ko‘plab ishlarda eNOS kodlanuvchi gen polimorfizmi mavjudligi

haqida tahminlar keltirilgan, azot oksidi sintezi nasliy farqiga bog'liqlik va bu bilan ateroskleroz rivojlanishiga turli moyillikni tushuntiradi. T786C polimorfizmi muhim nuqtali mutatsiya bo'lib, timin sitozi bilan almashadi va T786C eNOS geni promotori faolligini pasaytiradi. Vizualizatsiya bilan tasdiqlangan aterosklerozli bemorlarda TC genotip bemorlar guruhida va nazorat guruhida ishonchli farqlanmadi. Bemorlar yoshi va jinsi bilan o'tkazilgan tahlil ham ishonchli bog'liqlikni ko'rsatmadi. Tadqiqotlar T allel va ateroskleroz jarayoni orasida ham bog'liqlikni qayd etmadi. eNOS geni polimorfizmini o'rganish 4a alleli bo'yicha gomozigot shaxslarda, qonda nitratlar va nitritlar miqdori oshishi, tomir endoteliysi azot oksidi ishlab chiqarilishi tezligi bilan bevosita bog'langanligini ko'rsatdi. 4a/4a genotipining aterosklerotik YuQTK va NO normal ishlab chiqarilishini buzilishiga olib keluvchi kasalliklar rivojlanishi xavf omili sifatida potensial roli haqida axborot beradi. Yevropa "oqlar" populyatsiyasida b allel ko'proq tarqalgan bo'lib, genotip tarqalish chastotasi mos ravishda bb-0,41, ab-0,46, aa-0,13ni tashkil etadi[6,105]. Turli tadqiqotlarda aa genotip tashuvchilarida bazal NO miqdori maksimal darajada, bb genotip tashuvchilarida esa NO miqdori taxminan 2 barobar past, geterozigot (ab) larda NO o'rtacha holatda ekanligi ko'rsatilgan. 4a allel tashuvchilari (4a/4a, 4a/4b genotiplar) ikkinchi tip qandli diabetli bemorlarda miya qon aylanishining o'tkir buzilishi, miokard infarkti bilan assotsirlanadi, bunda b allel va bb genotip ximoya xususiyatiga ega bo'ladi. YuIK bilan xastalangan bemorlarda 4a/4a va 4a/4b genotiplari bilan patsientlarda asetilxolin yuborilishiga javoban koronar tomirlar vazokonstriksiyasi oshishi kuzatilgan, 4b/4b geni tashuvchisiga nisbatan nitroglitserin bilan past vazodilatatsiya chaqirilishi aniqlangan. Ushbu ish natijalari asosida tadqiqotchilar quyidagi xulosaga kelishdi, eNOS geni 4a/4b polimorfizmi koronar arteriyalar endotelial disfunktsiyasi bilan qo'shilib kelgan. Assotsiativ tadqiqot natijalari ma'lumotlariga ko'ra yapon tanlovida 4a allel miokard infarkti rivojlanishining, Xitoy populyatsiyasida ishemik insult rivojlanishining mustaqil xavf omili ekanligi aniqlangan.

Yana bir tadqiqot ishida YuIK bilan bemorlarda sogʻlom shaxslarga solishtirilganda 4a alleli, 4a/4a va 4a/4b genotiplari uchrash chastotasining ishonchli oshishi kuzatilgan. eNOS geni 4-introni 4a/4b mini-satellitida 2 ta allel 27 juft nukleotidlar 4 yoki 5 tandemli takroridan tashkil topgan. eNOS geni 4a alleli toʻrtta takrorni oʻz ichiga oladi va 27 juft nukleotidda 4b alleli kaltaroq. eNOS geni 4b alleli Yevropa populyatsiyasida 4 takror alleliga nisbatan ahamiyatli koʻp uchrashi aniqlangan. Populyatsiyada allellar chastotasi tarqalishi mos ravishda 4b/4b – 0,41, 4b/4a – 0,46 va 4a/4a – 0,13ni tashkil etgan. Normal variant 5 takror (4b sifatida belgilanadi), mutant variant 4 takrorni oʻz ichiga oladi (4a). 4a variantini taʼsiri NOS3 geni ekspressiyasi buzilishi bogʻliq boʻlib, NO ishlab chiqarilishini pasayishiga olib keladi. Bu variant ateroskleroz, yurak ishemik kasalligi, va miokard infarkti bilan assotsiatsiyasi aniqlangan. Tomir patologiyasida organizmda NO produksiyasi darajasi va oksidativ stress oʻrtasida aniq bogʻliqlik kuzatiladi yaʼni, qon tomirda erkin radikal molekulalari toʻplanishi bilan bogʻliq azot oksidi miqdori keskin kamayishi va sintezining tormozlanishi. eNOS geni 4a alleli gomozigot tashuvchilarida hujayradan tashqari SODning ishonchli past miqdori aniqlandi. Arterial gipertoniya va chap qorincha gipertrofiyasi mavjud bemorlarda sogʻlom insonlarga nisbatan a allelning yuqori chastotasi aniqlanadi. Tadqiqotlarida NOS3 allel bilan YuIK, miokard infarkti va endotelial disfunktsiyaga moyillik assotsiatsiyasi koʻrsatilgan.

Yurak-qon tomir kasalliklari, xususan SYuE rivojlanish patogenezida endotelial disfunktsiyasi alohida oʻziga xos oʻringa ega ekanligi, kasallik rivojlanishida toʻqima va qonda aylanib yuruvchi RAAT va SAT faolligi oshishi, endotelial NO-sintaza ekspressiyasining pasayishi, qon oqimini surunkali pasayishi va “taranglik siljishiga” nisbatan tomir reaksiyasining buzilishi, yalligʻlanish oldi sitokinlari miqdorining ortishi, erkin radikallar konsentratsiyasining ortishi ishtirok etadi.

NO-sintaza geni polimorfizmini tomir patologiyasiga taʼsiriga bagʻishlangan koʻplab ishlarda eNOS kodlanuvchi gen polimorfizmi mavjudligi haqida tahminlar

keltirilgan, azot oksidi sintezi nasliy farqga bog'liqlik va bu bilan ateroskleroz rivojlanishiga turli moyillikni tushuntiradi. eNOS geni polimorfizmini o'rganish 4a alleli bo'yicha gomozigot shaxslarda, qonda nitratlar va nitritlar miqdori oshishi, tomir endoteliysi azot oksidi ishlab chiqarilishi tezligi bilan bevosita bog'langanligini ko'rsatdi. 4a/4a genotipining aterosklerotik YuQTK va NO normal ishlab chiqarilishini buzilishiga olib keluvchi kasalliklar rivojlanishi xavf omili sifatida potensial roli haqida ma'lumot beradi. Yevropa "oqlar" populyatsiyasida b allel ko'proq tarqalgan bo'lib, genotip tarqalish chastotasi mos ravishda bb-0,41, ab-0,46, aa-0,13ni tashkil etgani aniqlangani[89]. Turli tadqiqotlarda aa genotip tashuvchilarida bazal NO miqdori maksimal darajada, bb genotip tashuvchilarida esa NO miqdori taxminan 2 barobar past, geterozigot (ab) larda NO o'rtacha holatda ekanligi ko'rsatilgan. 4a allel tashuvchilari (4a/4a, 4a/4b genotiplar) ikkinchi tip qandli diabetli bemorlarda miya qon aylanishining o'tkir buzilishi, miokard infarkti bilan assotsirlanadi, bunda b allel va bb genotip himoya xususiyatiga ega bo'ladi. YuIK bilan xastalangan bemorlarda 4a/4a va 4a/4b genotiplari bilan patsientlarda asetilxolin yuborilishiga javoban koronar tomirlar vazokonstriksiyasi oshishi kuzatilgan, 4b/4b geni tashuvchisiga nisbatan nitroglitserin bilan past vazodilatatsiya chaqirilishi aniqlangan. Ushbu ish natijalari asosida tadqiqotchilar quyidagi xulosaga kelishdi, yeNOS geni 4a/4b polimorfizmi koronar arteriyalar endotelial disfunktsiyasi bilan qo'shib kelgan. Assotsiativ tadqiqot natijalari ma'lumotlariga ko'ra yapon populyatsiyasida 4a allel miokard infarkti rivojlanishining, xitoy populyatsiyasida ishemik insult rivojlanishining mustaqil xavf omili ekanligi aniqlangan.

Yana bir tadqiqot ishida YuIK bilan bemorlarda sog'lom shaxslarga solishtirilganda 4a alleli, 4a/4a va 4a/4b genotiplari uchrash chastotasining ishonchli oshishi kuzatilgan. eNOS geni 4-introni 4a/4b mini-satellitida 2 ta allel 27 juft nukleotidlar 4 yoki 5 tandemli takroridan tashkil topgan. NOS geni 4a alleli to'rtta takrorni o'z ichiga oladi va 27 juft nukleotidda 4b alleli kaltaroq. eNOS geni 4b alleli Yevropa populyatsiyasida 4 takror alleliga nisbatan ahamiyatli ko'p

uchrashni aniqlangan. Populyatsiyada allellar chastotasi tarqalishi mos ravishda 4b/4b – 0,41, 4b/4a – 0,46 va 4a/4a – 0,13ni tashkil etgan [95]. Normal variant 5 takror (4b sifatida belgilanadi), mutant variant 4 takrorni o‘z ichiga oladi (4a). 4a variantini ta’siri NOS3 geni ekspressiyasi buzilishi bog‘liq bo‘lib, NO ishlab chiqarilishini pasayishiga olib keladi. Bu variant ateroskleroz, yurak ishemik kasalligi, va miokard infarkti bilan assotsiatsiyasi aniqlangan. SYuEda bu gen allel va genotiplarini o‘rganish bo‘yicha ham bir qator ishlar amalga oshirilgan. Glu298Asp eNOS geni polimorfizmini o‘rganish, polimorf lokus Glu allel tashuvchilarida Asp allel tashuvchilariga nisbatan endoteliy bilan bog‘liq vazodilatatsiya 1,8 marotaba va endoteliy bilan bog‘liq bo‘lmagan vazodilatatsiya 1,3 raza kamligi aniqlangan.

Surunkali buyrak yetishmovchiligida NOS3 geni polimorfizmini o‘rganish, bemorlarda TS genotipning kasallik bilan yuqori assotsiatsiya borligini aniqladi: ($P = 0,032$). eNOS geni T-786C polimorfizmi va SBK orasidagi bog‘liklikni o‘rganish bo‘yicha Tayvanning shimoliy qismidagi 9 ta dializ markazida o‘tkazilgan metanalizlar 558 ta gemodializ o‘tkazgan bemor va 640 ta sog‘lom insonlardagi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki eNOS T-786C polimorfizmi va SBK orasida korrelyatsion bog‘liklik mavjud bo‘lib, osiyoliklarda minor C alleli mRNK eNOSning qondagi ekspressiyasi kamayishini va buyraklar zararlanishida uning xavfli ishtiroki mavjudligini qayd etdi ($OR = 1,39$, $95\% CI = 1,04–1,85$).

O‘zbek millatiga mansub SYuEli bemorlarda Glu298Asp va T786C eNOS geni polimorfizmini o‘rganish endotelial NO-sintaza geni T/S genotipi bilan kasallik zo‘rayib borish xavfi orasida assotsiatsiya, shuningdek Glu/Asp va T/S genotiplari bilan endoteliy disfunktsiyasi ko‘rsatkichlari o‘rtasida assotsiatsiya aniqlandi. SYuEli bemorlarda kasallikning yakuniy nuqtalari ko‘rsatkichlarini endotelial NO-sintaza geni T786C va Glu298Asp polimorfizmiga bog‘liq ravishda baholash C va Asp allellarni tashuvchilarda noxush yakunlar ko‘proq kuzatilishini aniqlangan.

II BOB. KLINIK TADQIQOTLARNI XUSUSIYATLARI VA QO‘LLANGAN TEKSHIRISH USULLARI

O‘zbek millatiga mansub SYuE bilan xastalangan 35-60 yoshdagi 127 ta bemor Toshkent tibbiyot akademiyasi ko‘p tarmoqli klinikasida statsionar davolangan bo‘lib, ularning o‘rtacha yoshi $54,6 \pm 7,6$ yoshni tashkil etdi. SYuE li bemorlar NYHA tasnifiga asosan FS guruhlariga ajratildi. I FS guruhiga 27 bemorni tashkil etdi, II FS guruhni 56 bemor va III FSni 44 bemor tashkil etdi. Nazorat guruhini 30 ta sog‘lom kishilar tashkil etdi. Bemorlar statsionar sharoitda tekshiruvdan o‘tgan, stenokardiya, yurak yetishmovchiligi, hamrox kasalliklar bo‘yicha klinik-anamnestik ma‘lumotlar baholangan. Bemorlar qabul qilgan optimal medikamentoz terapiya quyidagicha edi: angiotenzin aylantiruvchi ferment (AAF) ingibitorlarini 56% bemorlar, angiotenzin retseptorlari blokatorlarini - 44%, beta adrenoblokatorlarni - 100%, diuretiklar - 42%, spironolakton - 48%, eplerenon - 34%, aspirin - 100%, nitratlar - 23%, statinlarni 91% bemorlar qabul qilgan.

Istisno mezonlari quyidagilardan iborat bo‘ldi: jigar va buyrak funksiyalari buzilishi bilan kechuvchi kasalliklar mavjudligi, surunkali o‘pka obstruktiv kasalligi, murakkab aritmiyalar, qandli diabet, anamnezda bosh miya o‘tkir qon aylanish buzilishlari o‘tkazganligi.

Barcha bemorlarga EKG, klinik va bioximik tekshiruvlar kompleksi o‘tkazildi. Bemorlarga olti daqiqali yuoish sinamasi (ODYuS), klinik holatni baholash shkalasi (KHBSH) bo‘yicha klinik holatni baholash, hayot sifati parametrlari, exokardiografiya (ExoKG) dopplerografiya o‘tkazildi. Endotelin - 1 miqdorini immunoferment usulida aniqlandi. Oksidativ stress ko‘rsatkichlari biokimyoviy usulda o‘rganildi. Molekular-genetik tekshiruv endotelial NO sintaza (eNOS, NOS3) genining -T-786C promotori polimorfizmini polimeraz zanjir reaksiyasi usulida o‘tkazildi.

1. EKG 12 ta an'anaviy tarmoqlar.
2. SYuEni jismoniy yuklamaga tolerantlik va bemorlar FS olti daqiqali yurish sinamasi (ODYuS) yordamida aniqlanadi. ODYuS tekshiriluvchi sinov shartlari bilan tanishgandan so'ng 6 daqiqa davomida yura oladigan masofaga asoslangan(2.1-jadval).

2.1-jadval

Funksional sinfga qarab ODYuSni ko'rsatkichlari

SYuE darajalari	ODYuS masofasi, m
SYuE yo'q	>551
SYuE FS I	426-550
SYuE FS II	301-425
SYuE FS III	151-300
SYuE FS IV	<150

3. Bemorlarni klinik holati V.Yu.Mareev tomonidan 2000 yilda modifikatsiya qilingan klinik holatni baholash shkalasi (KHBSH) orqali baholandi. Bu shkalada ham bemorning asosiy shikoyatlari, ham SYuEning yaqqol ob'ektiv simptomlari ballarda baholanadi.

2.2-jadval

KHBSH ko'rsatkichlari, Mareev modifikatsiyasi 2000y

1. Hansirash: 0 – yo'q, 1 – jismoniy zo'riqishda, 2 – tinch holatda
2. Oxirgi hafta davomida tana vazni o'zgardimi: 0 – yo'q, 1 – oshgan
3. Yurak faoliyati buzilishidan shikoyatlar: 0 – yo'q, 1 – bor
4. Yotoqda qanaqa holatda yotishi: 0 – gorizontal, 1 – boshni balandroq qilib yotish (2+ yostiqa), 2 – bo'g'ilishdan uyg'onib ketish, 3 – o'tirgan holatda
5. Bo'yin venalari bo'rtishi: 0 – yo'q, 1 – yotganda, 2 – tik holatda
6. O'pkada xirillashlar: 0 – yo'q, 1 – pastki qismida (1/3qismigacha), 2 – kurakkacha (2/3qismigacha), 3 – o'pkani hamma yuzasida
7. Galop ritmining mavjudligi: 0 – yo'q, 1 – bor
8. Jigar: 0 – kattalashmagan, 1 – 5sm gacha, 2 – 5sm dan ko'p
9. Shish: 0 – yo'q, 1 – salqish, 2 – shishlar, 3 – anasarka
10. SAB darajasi: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100mm. s.u.

KHBSHga kiritilgan barcha punktlarni aniqlash uchun instrumental usullardan foydalanish shart emas, barcha savollarga javobni anamnez yig'ish va oddiy fizikal tekshiruvlar yordamida olish mumkin. Yakuniy natija barcha ballar yig'indisi asosida shakllantiriladi. Hammasi bo'lib bemor maksimal 20 ball to'plashi mumkin (terminal SYuE), 0 – ball SYuE yo'qligi belgisidir. KHBSH ballari quyidagicha mos keladi: FS I - ≤ 3 ball, FS II 4-6 ball; FS III 7- 9 ball va FS IV >9 ball (2.2-jadval).

4. Miokardning struktur-funksional holati va ChQni remodellanish jarayoni dopplerografiya ExoKG yordamida baholanadi. ExoKG «MEDISON ACCUVIX V20» (Koreya) apparatida, 3,25MGs datchiklar qo'llangan holda standart exokardiografik pozitsiyalarda, Amerika Exokardiografiya Assotsiatsiyasi (ASE) tomonidan tavsiya qilingan transtorakal usul bilan yotgan va chapga yonboshlagan holatda M- va V- rejimlarda o'tkaziladi ExoKG o'tkazganda yurakning quyidagi struktur parametrlari baholandi. Exokardiografik tekshiruvda (ExoKG) ChQ oxirgi –diastolik o'lchami (ODO'), ChQ oxirgi-sistolik o'lchami (OSO'), ChQ orqa devori qalinligi (ChQODQ), qorinchalararo to'siq qalinligi (QTQ), chap bo'lmacha o'lchami (ChBO'), ChQ bo'ylama o'lchami, ChQ orqa devori qalinligi (ChQODQ), oxirgi sistolik xajm (OSX), oxirgi diastolik xajm (ODX), otilish fraksiyasi (OF), zarb xajmi(ZX), sistola vaqtida ChQ oldingi-orqa o'lchamini qisqarish fraksiyasi(Fs), ChQ miokardi massasi indeksi (ChQMMI), ChQ devori nisbiy qalinligi (DNQ), ChQ bo'ylama o'lchami so'rg'ichsimon muskul asosidan yurak cho'qqisigacha bo'lgan masofada sistola va diastola (Ls va Ld), sistolik va diastolik sferiklik indeksi (ISs i ISd), oxirgi sistolik meridional miokardial stress (MS) baholanadi. Otilish fraksiyasi (OF) Simpson formulasi bilan oxirgi sistolik hajm (OSH), oxirgi diastolik hajm (ODH) natijalari asosida hisoblandi. ChQ miokardi massasi (ChQMM) Devereux R.B. formulasi yordamida hisoblanadi va zarb hajmi (ZH) ODO' va OSO' o'rtasidagi farqdan kelib chiqdi. O'rtacha gemodinamik qon bosimi (ABo'r) XiKema formulasi yordamida hisoblanadi. Diastolik funksiya taxlili quyidagi ko'rsatkichlarga qarab aniqlanadi: chap qorincha erta to'lishining maksimal tezligi (Ye), bo'lmacha kechki to'lishining

maksimal tezligi (A), Ye/A nisbati, DT — ChQ erta to‘lish fazasidagi oqim tezligini sekinlashish vaqti (ms), chap qorincha izovolyumetrik bo‘shashish vaqti (IVRT, ms).

Biokimyoviy usullar.

Kreatininning qondagi miqdori biokimyoviy usul bilan aniqlandi. KFT hisoblash yo‘li bilan CKD – EPI formulasi bo‘yicha aniqlandi.

NO – tizimi ko‘rsatkichlarini aniqlash.

NO miqdorini aniqlash nitrat va nitritlarning metabolit yig‘indisiga asosan (NO_2 va NO_3) amalga oshirildi. Buning uchun 0,1 ml qon zardobiga 0,05 ml 5% NH_4Cl va 1,5 ml Grissa reaktivi (1% sulfanilamid, 0,1% naftilendiamin, 2,5% fosfor kislotasi (Sigma, USA) qo‘shilib, 10 daqiqa davomida xona haroratida inkubirlandi. Standart sifatida nitrit natriydan foydalanildi. Hisoblash uchun formula:

$$A = k \cdot Ye \text{ (mkmol/l),}$$

k — hisoblash koeffitsienti, Ye —probaning ekstinksiya ko‘rsatkichi.

NADFN-diaforazalar faolligi (NOS) faolligi 0,1 ml namuna (zardob) ajratish orqali 4⁰S gacha sovutilib, 0,1 ml 0,1% glutarov aldegid qo‘shilib, 2 soat 0,1 M fosfat buferda rN 7,4 inkubirlandi. Bu sharoitda diaforaz klassidan faqatgina NADFN-diaforaza faolligi saqlab qolindi. 0,2 ml aralashmaga 0,3% tritonli X-100 "Serva" 3 ml 0,1 M fosfat bufer 0,5 mM nitroko‘k tetrazoliy (NST) "Sigma", 1 mM tiklangan nikotinamiddinukleotidfosfat (NADFN_2) "Sigma" qo‘shildi. Olingan tarkib 10 daqiqa suv xammomida 37⁰S da inkubirlandi. Keyin 0,5 ml 15% trixlorosirka kislotasi (TXUK) qo‘shilib va yana qayta 3000 ob/daq 15 daq davomida sentrifugalandi. Namunalar spektrofotometrda SF-46 (Rossiya) 546 to‘lqin uzunligida identifitsirlandi fermentlar faolligi (A) oqsilning nmol/daq/mg da namoyon qilinib, ushbu formulada hisoblandi:

$$A = \frac{\Delta E \cdot 3,0}{k \cdot V \cdot t}, \text{ (mkmol/daq/l),}$$

A – ferment faolligi, ΔY_e – nazorat (oqsilsiz) va tajriba namunasi orasidagi ekstinksiya farqi, 3,0 – substrat xajmi (ml), k – kalibr koeffitsienti, $6,52 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sm}^{-1}$, V – namuna xajmi (0,1 ml), t – inkubatsiya vaqti (10 daq).

Endotelin-1 miqdori immunoferment usul bilan «Vektor-Best» (Rossiya) reagentlaridan foydalanib aniqlandi.

Oksidativ stress ko‘rsatkichlarini aniqlash.

0,1 ml qon zardobiga 1,9 ml inkubatsiya qilish suyuqligi qo‘shiladi (50 mM tris-NSI bufer (rN 7,4)) va 10 daq. 37° S da suv xammomida inkubatsiya qilinadi, keyin 2,0 ml 30 % TXU (trixloruksus kislota), 0,2 ml 5 M NSI va 2,0 ml 0,75 % TBK (tiobarbitur kislota) qo‘shiladi. Issiq suv xammomida 15 daqiqa ushaladi va suv oqimida sovutilgandan keyin 6000 g sentrifugada aylantiriladi. Optik zichligi 535 nm sfektometrda o‘lchanadi. Ekstinksiyaning molyar koeffitsienti $K = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sm}^{-1}$.

Hisoblash:
$$A = \frac{E}{K \bullet V}, \text{ nmol/ml.}$$

V – namuna o‘lchami (0,1 ml).

Katalazani aniqlash (KT). 0,1 ml qon zardobiga 2,0 ml 0,03% N_2O_2 eritmasi quyib reaksiya boshlanadi. Bo‘sh probirkaga teng miqdorda distillirlangan suv solinadi. Reaksiyani 10 daq. so‘ng molibzat ammoniy quyib to‘xtatiladi. Bo‘yalish intensivligi spektrofotometriya usulda 410 nm to‘lqin uzunligida aniqlanadi. Katalaza faolliqi quyidagi formula bilan hisoblanadi:

$$A = \frac{(E_{xol} - Y_{eop}) \bullet V \bullet K}{m} \text{ (mkmol/l),}$$

A- katalaza faolligi (mkat/l), E_{xol} i Y_{eop} – bo‘sh va tajriba probirkasi ekstinsiyasi, V- qon zardob xajmi - 0,1 ml, K- $\text{N}_2\text{O}_2 = 22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{sm}^{-1}$ millimolyar ekstinsiya koeffitsienti.

Superoksiddismutazani aniqlash (SOD). 0,1 ml qon zardobiga 1 mg jelatin, 0,407 mM nitrom tetrazoliy, 1,8 mkM fenozinmet sulfat dan iborat inkubatsion aralashma (1mkM EDTA) qo‘shitladi. Xajmni fosfat buferi (0,15 M), rN 7,8 bilan 3,0 mlga olib borildi. Qorong‘i xonada 10 daq. xona haroratida inkubatsiya qilindi

va 10 daqiqadan so'ng 0,1 ml 1mM NADN qo'shib, 540 nm to'liq uzunligida spektrofotometriya usuli bilan aramashma taxlil qilindi. SOD faolligi quyidagi formula orqali hisoblandi:

$$A = Y \cdot 18,5.$$

va UE/ml da o'lchandi. Ye- optik zichlik UEda, 18,5 – 0,1 ml qon zardobida SOD 50% miqdorining hisoblash koeffitsienti.

Fermenturiyani baholash uchun biokimyoviy usul bilan siydikda alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST) va ishqoriy fosfataza (IF) miqdori aniqlandi.

6. Molekular-genetik usullar

Molekular-genetik tadqiqodlarning barcha bosqichlari O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining molekular tibbiyot va xujayra texnologiyalari bo'limida o'tkazildi (rahbar professor Karimov X.Ya.).

Molekular -genetik tadqiqotlar quyidagi bosqichda o'tkazildi:

1. Biomaterial olish.
2. Periferik qondagi limfotsitlardan genom DNK ajratish
3. PSR usuli NO sintaza geni –T786C polimorfizmini deteksiya qilish

Periferik qon limfotsitlaridan genom DNK ekstraksiyasi

1. 10 ml qonga 3 ml glyugitsir (antikoagulyant, 20g ikkilanma almashtirilgan gidrotsitrat Na va 30 g glyukoza 1 l da saqlaydi)

2. sitrat qonni saxaroz bufer bilan bir xil xajmda aralashtirildi. Ushbu bufer eritrotsitlar va limfotsitlarning xujayra membranasini lizis qilib, yadro membranasini intakt qoldiradi.

3. 3000 ob/daq 4⁰S da 15 daqiqa davomida Supernatant oqizib tashlanib, resuspenzirlangan yadro qoldig'i 400 mkl buferga proteinaza K ga qo'shiladi.

4. 0,5% oxirgi konsentratsiya bo'lguncha 10% SDS («Serva», Germaniya) qo'shib, proteinaza K («Sigma», SShA) bilan birga 250 mkg/ml oxirgi konsentratsiyasigacha 16 soat davomida 37⁰S da inkubirlanadi. SDS qo'shilganda

yadro membranasi lizis bo'ldi, DNK yadrodan chiqdi va eritmaning quyishqoqligi vizual oshdi. Inkubatsiyadan so'ng oqsil ekstraksiyasi qilindi.

5. 400 mkl buferlangan fenol rN 8,0 qo'shib, 10-15 daq davomida sekin aralashtirildi, 5000ob/daq 5 daqiqa sentrifugalandi.

6. Keyin yuqori fazani boshqa probirkaga o'tkazilib, 400 mkl fenol-xloroform (1:1) qo'shib, 5 daq sentrifugalan. Yuqori qismdan xloroform bilan bir xajmdagi suvlangan fenol ajratildi. DNK eritmasiga 40 mkl 3M asetat Na va 800 mkl sovutilgan 96% etanol qo'shiladi, aralashtiriladi va 14000 ob/daq da 15 daq sentrifugalanadi, presipitat 1 ml 70% etanol yuviladi. Qayta sentrifugalanib, qoldiq quritilib, 50-150 mkl buferga TE yoki deionlangan suvda DNK eritiladi.

7. DNK konsentratsiyasi va tozaligi optik zichlikni o'lchashda 260 va 280 nm to'lqin uzunligida spektrofotometrda NanoDrop 2000 (SShA) baxolandi. OD 260nm/OD 280nm nisbati 1.8 ga teng bo'lishi kerak. Eritma 1mg/ml DNK eritmasi 20 optik birlikka ekvivalent. DNK TE da -20°Sda saqlangan.

Polimeraz zanjir reaksiyasini o'tkazish (PZR).

Endotelial sintaza azotning geni (eNOS, NOS3)ning C786T polimorfizmini tekshirish dasturiy termosiklerlarda SG-1-96 «Corbett Research» (Avstraliya) va 2720 «Applied Biosystems» (SShA) zanjirli polimeraz reaksiyalarni qo'llash orqali OOO ««Medlab» (sh. Sankt-Peterburg)» va «Litex» (Moskva) naborlari bilan ishlab chiqaruvchining tavsiyalariga qarab qilindi. Bizning ishda polimorf soha saqlovchi 206 p.n. uzunlikdagi amplifitsirlangan fragmentning bo'linishdan keyingi polimorfizm alleli o'rganildi.

Tekshirilayotgan DNK genomi namunasi (250 ng) 25 mkl aralashmaga qo'shilgan, u o'z ichiga 0,67 mM tris-NSI (Serva, FRG) rN-8,8 20°S da; 16,6 mM sulfat ammoniy (Serva, FRG); 6,7 mM MgCl₂ (Serva, FRG); 6,7 mkm EDTA (Serva, FRG)ni; 6,7 mM MgCl₂ (Serva, FRG); 6,7 mkm EDTA (Serva, FRG); 10 mM 2-merkaptetanol (Ferax, FRG), 170 mkg BSA (Sigma, USA), xar biri 0,8 mM konsentratsiyada dNTP ning 4 ta asosiy aralashmasini, termostabil DNK-polimeraza 0,2 birl/mkl («Sibenzim», Novosibirsk) va xar bir oligopraymerdan 0,001 optik birlikda olgan (2.3 jadv.).

2.3 jadval

PZR o'tkazish uchun qo'llanilgan oligonukleotid praymerlar

Gen, lokalizat siyasi	Polimorfizm	Qo'llanilgan oligopraymerlar strukturasi	Manba *
NOS3	T786S	f5' - CTGTGGACCAGATGCCCAG-3' r5' - GTCATTCAGTGACGCACGCTC-3'	Dastur «Oligo v.6.31»

*bu fragmentlarni PSRini o'tkazish uchun kerakli praymerlar, «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., SShA) dasturi orqali tanlangan.

Elektroforez va natijalarni vizualizatsiyasi.

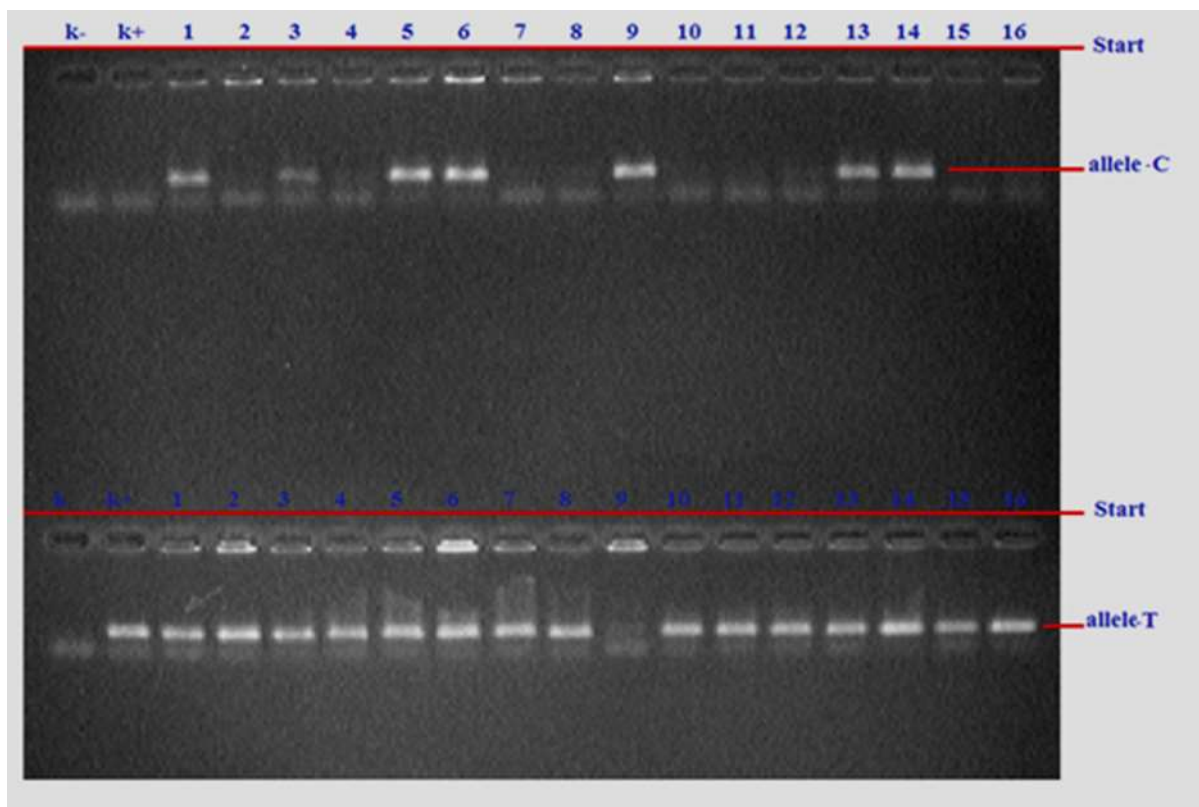
Amplifikatsiya va restriksiya mahsulotlari gorizontaal elektroforez apparatida trisborat buferida tayyorlangan 2-3% agar gelida ajratildi. Elektroforez tugagach, gel transillyuminatorning «UVT-1» («Biocom», Rossiya) shishasiga o'tkazildi va ultrabinafsha nurda ko'rildi (2.3.rasm).

Kompyuter bilan birlashtirilgan videosistema orqali gel registratsiya qilinib, natijalar qayd etildi (2.4.jadval).

2.4. jadval

NOS-3geni C-786T polimorfizmi uchun amplifikatsiya rejimi

T,C°	vaqt	sikllar
94°	Pause	
94°	1 daq	1
94°	10 sek	35
66°	20 sek	
72°	20 sek	
72°	1 daq	1
10°	Storage	



2.1 rasm. Endotelial NO sintaza geni –786T>C polimorfizmi deteksiyasi (standart PZR analizidan so‘ng).

O‘tkazilgan genetik tekshiruvlarning natijalarini statistik taxlili ECXEL 6.0 Windows-2017 jadvallari paketi yordamida IBM PC/AT tip kompyuterda bajarildi. Sifatli xarakterga ega bo‘lgan guruxlar orasidagi o‘zgaruvchilarning qiyoslanishi Pirson mezoni qo‘llanilishi, 2*2 bog‘liqlik jadvallari uchun esa Fisher mezoni qo‘llanildi. Bog‘liqlik belgilarining tahlili uchun juft korrelyatsion Pirson koeffitsenti xisoblandi (r). Sifatliy va miqdoriy belgilarni baholashda Spirmen darajali korrelyatsion koeffitsenti hisoblandi (R). Ishonarlilik mezoni $P < 0,05$. O‘rganilgan DNK polimorfizmlarining genotiplaring taqsimlanishidagi Xardi-Vaynberg muvozanati (XVM) qonunidagi og‘ishlar genetik ma’lumotlarning tahlili uchun kompyuter dasturi yordamida genetik tekshirish natijalari OpenEpi version 9.2 paket dasturi orqali amalga oshirildi.

Allellar va genotip variantlarinning chastotasini (f) formula bo‘yicha:

$$f = n/2N \text{ i } f = n/N,$$

n – variantning uchrashi (allel yoki genotip), N – tanlovning xajmi.

Allellarning chastotasini baxolash formulasi:

$$p=(2N_1+N_2)/2N, q=(2N_3+N_2)/2N,$$

r – A allel chastotasi, q – a allel chastotasi, N – umumiy tanlovning xajmi $N=N_1+N_2+N_3$, gde N_1 , N_2 , N_3 – AA, Aa va aa genotipli individlarning miqdori, tegishlicha.

“Imkoniyatlar munosabati” ni xisoblash uchun (OR – *odds ratio*) 95% li ishonarli interval bilan (CI – *confidence interval*), χ^2 va r - ko‘rsatkich uchun «OpenEpi 2009, Version 2.3» statistik dastur paketi qo‘llanildi.

Biz tomonidan o‘rganilgan genetik markerlarning prognostik samaradorligi (AUC-klassifikator) standart formula orqali aniqlandi: $AUC = (Se + Sp)/2$; Se va Sp – genetik markerning sezgirliги va spesifikligi, tegishlicha. $AUC < 0.5$ ko‘rsatkich bo‘lganda, marker – tasodifiy klassifikator; $AUC = 0.5-0.6$ – yomon; $AUC = 0.6-0.7$ – o‘rtacha; $AUC = 0.7-0.8$ – yaxshi; $AUC > 0.8$ – a‘lo klassifikator.

Statistik usullar

Tadqiqot natijalari Microsoft Office Excel-2019 dasturidan foydanilgan holda statistik ishlov o‘tkazildi. O‘rganilgan ko‘rsatkichning o‘rtacha arifmetik qiymati (M), o‘rtacha kvadratik siljish (σ), o‘rtacha qiymatning standart xatosi (m), nisbiy ko‘rsatkichlar (%)ni hisoblash yo‘li bilan parametrik va noparametrik variatsion statistika usullaridan foydalanildi. O‘rtacha qiymatlarni qiyoslash natijasida olingan ko‘rsatkichlarning statistik ahamiyati xato ehtimoli (r)ni va bosh dispersiyalar tengligi - F – Fisher mezonini hisoblagan xolda Student (t) mezoni bo‘yicha aniqlandi. Ishonchlilik darajasi $r < 0.05$ ga teng ko‘rsatkichlar statistik ahamiyatli o‘zgarishlar sifatida qabul qilindi. Sifatli qiymatlar uchun statistik ahamiyat χ^2 mezon (xi-kvadrat) va z -mezon (Glans) yordamida hisoblandi. Belgilarning o‘zaro bog‘liqligini tahlil qilish uchun Pirsonning juftlik korrelyatsiyasi koeffitsienti (r) hisoblandi.

III. BOB.3.1. SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA BUYRAKLAR FUNKSIONAL HOLATINI KASALLIK KECHISHI BILAN BOG'LIQLIGINI O'RGANISH

Tekshirilgan SYuE I FSli bemorlarda jismoniy zo'riqishlarga chidamlilik ODYuS natijalariga ko'ra $423,9 \pm 17,1$ metrni tashkil qildi. SYuE II va III FS li bemorlarda jismoniy zo'riqishlarga chidamlilik SYuE I FSli bemorlar ODYuS natijalaridan 15% va 27%ga pasayganligini ko'rsatdi va mos ravishda $343,2 \pm 20,5$ va $210,3 \pm 22,8$ metrlarni tashkil etdi. SYuE I FS da klinik holatni baholash shkalasi (KHBSH)ning dastlabki ko'rsatkichlari mos ravishda $2,9 \pm 0,21$ ballni tashkil etdi. SYuE II FS da bemorlar klinik holatining yomonlashuvi qayd etildi, bu SYuE I FS bo'lgan bemorlarga nisbatan KHBSH ko'rsatkichlarining ko'tarilishi bilan ifodalandi va $4,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) ballni tashkil etdi. SYuE III FS da ushbu ko'rsatkich – $8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) ballga teng bo'ldi (3.1 jadval).

3.1 - jadval

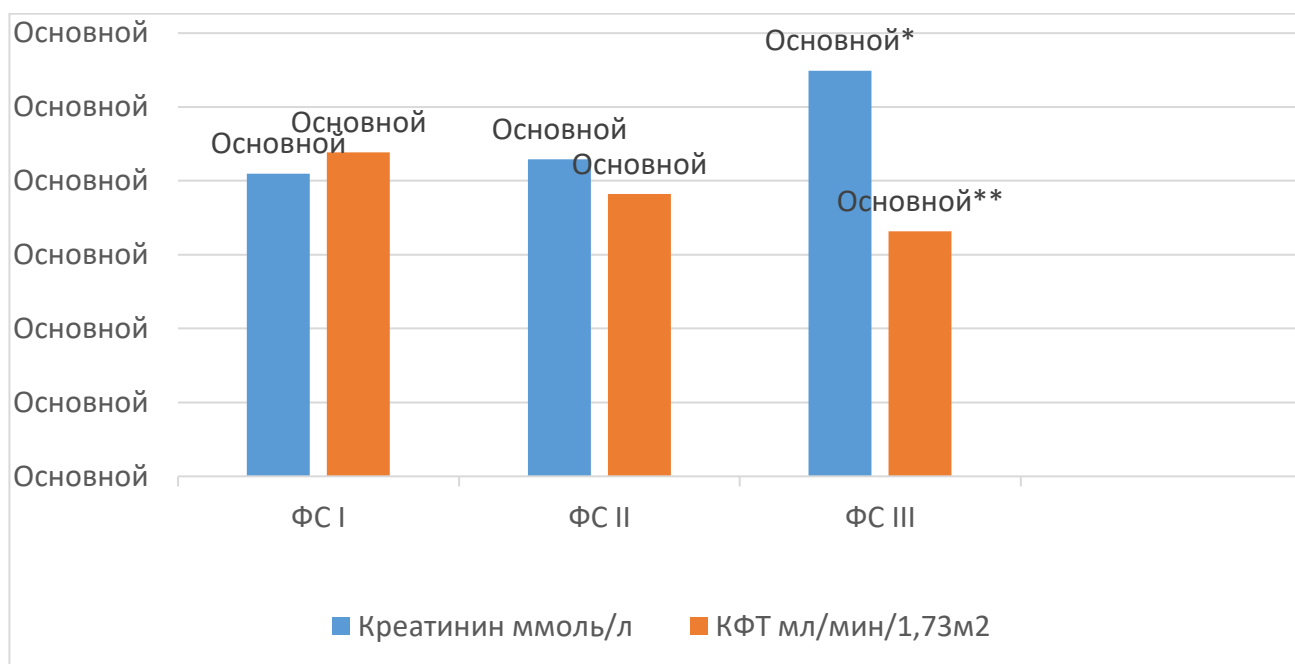
SYuE bilan xastalangan I-III FS OYuS, KHBSH va gemodinamika ko'rsatkichlari ($M \pm SD$)

Ko'rsatkichlar	SYuE FK I (n=27)	SYuE FK II (n=56)	SYuE FK III (n=44)
OYuS (m)	$423,9 \pm 17,1$	$343,2 \pm 20,5^*$	$210,3 \pm 22,8^{**}$
KHBSH (ball)	$2,9 \pm 0,21$	$4,7 \pm 1,3^*$	$8,8 \pm 1,1^{**}$
o'r. AQB	$128,2 \pm 10,4$	$119,5 \pm 12,8$	$105,5 \pm 12,4$
YuUS	$82,4 \pm 7,4$	$85,3 \pm 11,4$	$89,7 \pm 14,1$

*Izoh: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ I FS ko'rsatkichiga nisbatan*

Tadqiqotga kiritilgan SYuEli bemorlarda CKD-EPI bo'yicha aniqlash aniqlash 54 (42,5%) ta bemorda hKFT ko'rsatkichining 60ml/daq.dan past ekanligini aniqladi. Bemorlarda Kr miqdori hKFT ko'rsatkichi bemorlarning funksional sinfi bilan assotsirlandi. SYuE I FC bo'lgan bemorlarda – Kr, hKFT mos ravishda $81,9 \pm 12,2$ mkmol/l va $87,8 \pm 11,5$ ml/daqiqani tashkil etdi (3.1-rasm). SYuE II FC bo'lgan bemorlarda - Kr va hKFT mos ravishda $85,8 \pm 12,4$ mkmol/l va $76,4 \pm 14,3$ ml/daqiq; SYuE III FC bo'lgan bemorlarda mos ravishda - $109,8 \pm 14,1$

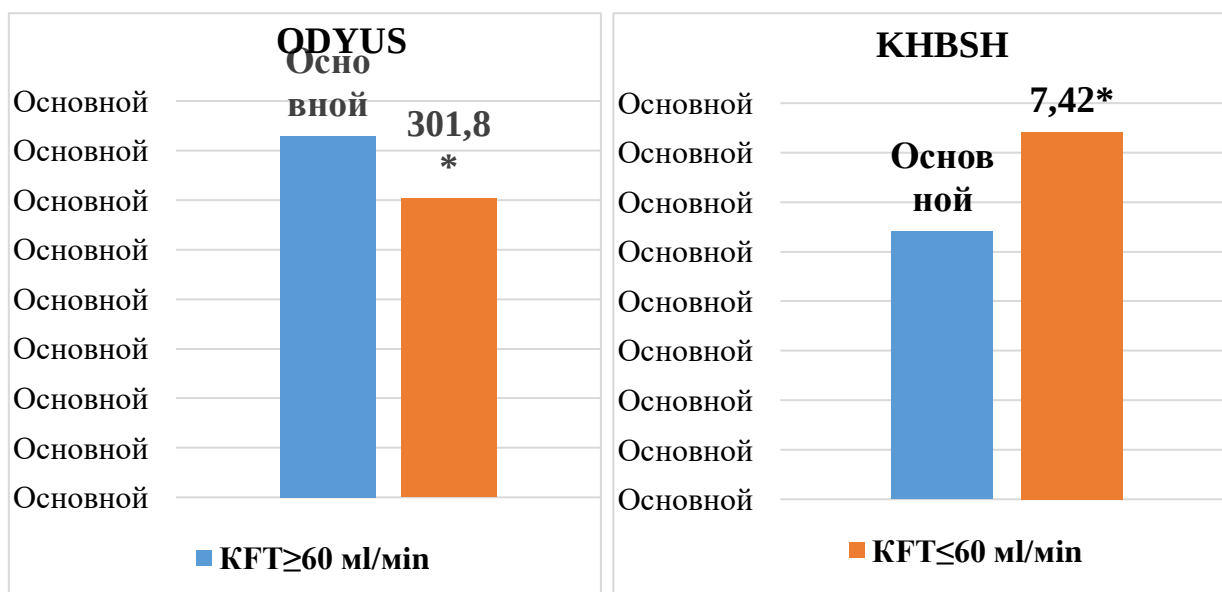
mmol/l va $66,3 \pm 12,3$ ml/daqiqani tashkil etdi va I FC bemorlariga nisbatan bu ko'rsatkichlar ishonchli farq qildi ($p < 0,05$; $0,01$).



Izoh: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ I FC bemorlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli

3.1-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda kreatinin va hKFT ko'rsatkichlari

hKFT ≤ 60 ml/daqiq bo'lgan bemorlar guruhida ODYuS, KHBSH ko'rsatkichlarining tahlili hKFT > 60 ml / daqiqa bo'lgan bemorlarning ushbu ko'rsatkichlari bilan solishtirganda ODYuS va KHBSH bo'yicha sezilarli farqlarni ko'rsatdi: hKFT ≤ 60 ml/daqiq bo'lgan bemorlarda ODYuS ko'rsatkichi mos ravishda 15,3% ga ($r < 0,005$) past ekanligi va KHBSH natijalari esa 18,3% ga ($r < 0,005$) yuqori ekanligi aniqlandi (3.2-rasm). hKFT ko'rsatkichining ODYuS va KHBSH natijalari bilan ishonchli korrelyatsion bog'ligi qayd etildi ($r = 0,56$ va $r = 0,48$).



Izoh: * - $r < 0,05$ hKFT > 60 ml/daq bemorlar guruhiga nisbatan ishonchli

3.2-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda ODYuS va KHBSH ko'rsatkichlarini hKFT bilan bog'liqligi

SYuE bilan kasallangan bemorlarda ExoKG ko'rsatkichlarini tahliliga ko'ra, ChQ ning sistolik disfunktsiyasi (otish fraksiyasi (OF) <40%) 42 (33%) bemorda kuzatildi. 50 (39,4%) bemorda ChQ ning qisqarish faoliyatining oraliq pasayishi (40-49%) kuzatildi. Qolgan 35 (27,6%) bemorda ChQ OF 50% dan yuqori edi.

Diastolik funksiyaning buzilishi quyidagicha qayd etildi. Shuningdek I tip (sekinlashgan relaksatsiya) 38,8% (49 bemor), II tip – (psevdonormal tip) 33,6% (44), III tip (restriktiv tip) – 27,6% (34) bemorlarda qayd qilingan. SYuE bilan kasallangan bemorlarda hKFTning OF ko'rsatkichlari bilan bog'liqligi tahlili, ular orasida assotsiatsiya bor ekanligini aniqladi. SYuE bilan kasallangan bemorlarda ChQ sistolik va diastolik funksiyasi ko'rsatkichlarini hKFT ko'rsatkichi bilan bog'liqligini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hKFT ≤ 60 ml/daqiga guruhdagi bemorlarda OF ishonchli 14,9% ($r < 0,05$) past ekanligi, oxirgi diastolik hajm va oxirgi sistolik hajm ko'rsatkichlarining 15,3% va 12,7% ga ($r < 0,05$) ishonchli yuqori ekanligi qayd etildi va diastolik disfuksiyasining restriktiv turi aniqlangan bemorlarda korrelyatsion bog'liqlik borligi aniqlandi.

3.2.jadval

SYuE bilan kasallangan bemorlarda KFT bo'yicha ExoKG natijalari

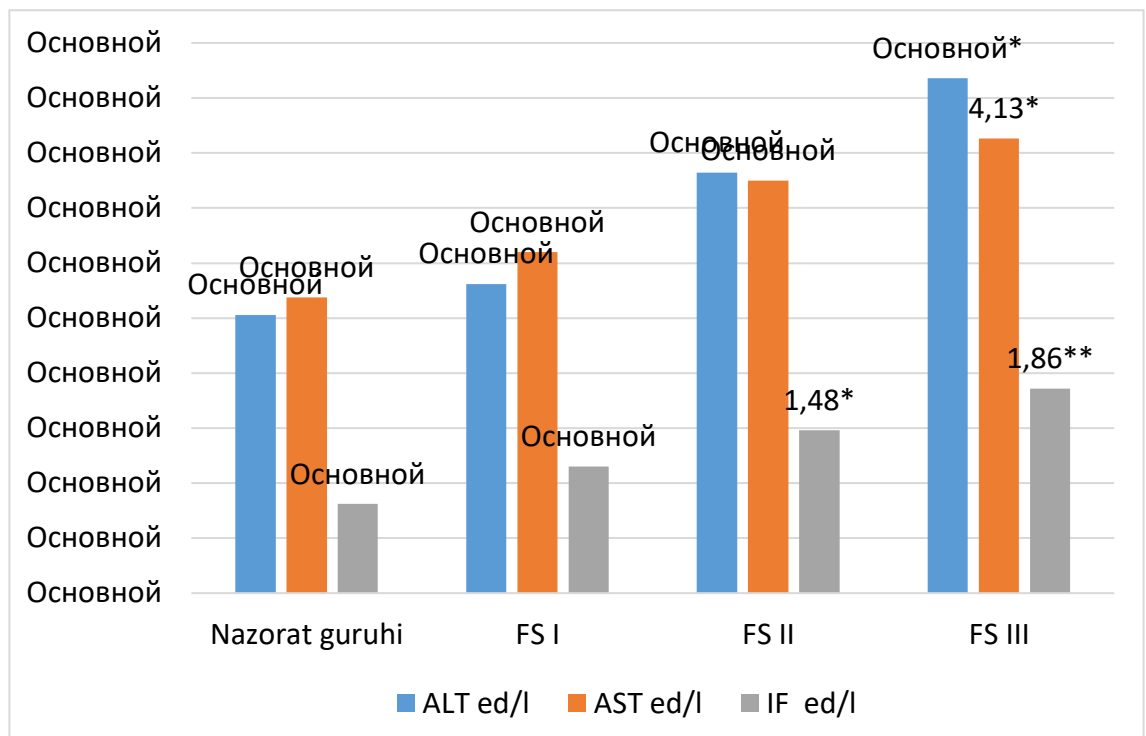
Ko'rsatkich	Umumiy n=127	KFT <60ml/daq	KFT >60ml/daq	P _{2;3}
OSO' (sm)	4,20±0,38	4,5±0,66	3,8±0,13	<0,05
ODO' (sm)	5,68±0,08	5,8±0,10	5,6±0,11	>0,05
iOSO'	2,59±0,25	2,8±0,43	2,3±0,10	<0,01
iODO' (sm/m ²)	3,5±0,06	3,6±0,07	3,4±0,10	>0,05
OS'H (ml)	73,8±3,26	79,4±4,29	66,2±4,60	<0,01
ODH (ml)	150,9±4,61	156,9±5,92	142,5±7,18	<0,05
iOS'H(ml/m ²)	45,3±2,10	48,9±2,72	40,5±3,18	<0,01
iODH(ml/m ²)	92,1±2,88	96,1±3,60	86,7±4,60	<0,01
ZH(%)	77,0±2,54	77,5±3,43	76,3±3,83	>0,05
OF(%)	51,9±1,23	50,1±1,69	54,3±1,72	<0,05
ODO'+ChQDQ (sm)	7,9±0,09	8,0±0,12	7,8±0,12	>0,05
ChQMM (g)	263,8±9,17	266,8±12,8	559,6±12,9	<0,01
iChQMM(g/m ²)	160,6±5,47	162,5±7,46	158,0±8,09	<0,05
Ye	0,716±0,020	0,737±0,02	0,688±0,03	<0,01
A	0,658±0,020	0,657±0,02	0,660±0,03	>0,05
Ye/A (shar.bir)	1,244±0,120	1,20±0,08	1,31±0,26	<0,05
NDQ (shar.bir)	0,401±0,010	0,394±0,01	0,411±0,01	>0,05

Buyrak disfunksiyasi darajasiga bog'liq holda yurak ChQ miokardining exokardiografik ko'rsatkichlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hKFT ≤60 ml/daqqa guruhdagi bemorlarning yurak remodellashuvining asosiy ko'rsatkichlari - ODX, OSX ishonchli yuqori ekanligi aniqlandi. SYuE II va III FK bo'lgan bemorlarda Intramiokardial qorinchalar taranglashuvining ortishi, yurak kamalarining kengayishiga qaramasdan, zarb hajm ko'rsatkichlari pasayish

tendensiyasi bilan me'yoriy chegarada qoldi. SYuE da FC ortishi bilan, ChQMMI va devor qalinligi ishonchli xarakterga erishmagan holda, ammo oshish tendensiyasiga ega edi. Miokardning ishemik remodellanishi natijasida ChQ miokardidagi patologik o'zgarishlar ChQ ning geometrik shaklini yo'qotib, sferik bo'lib qolganligi bilan namoyon bo'ldi. ChQ ning geometrik qayta tashkil etilishini baholash uchun quyidagi parametrlar hisoblab chiqilgan: ChQ devorining nisbiy qalinligi, ISd va ISs. hKFT ≤ 60 ml/daqqa bo'lgan bemorlar guruhida bu ko'rsatkichlar hKFT > 60 ml/daqqa bo'lgan bemorlarga qaraganda devorning nisbiy qalinligi 6,3% ga ($r < 0,05$), ISd d - 10,3% ga ($r < 0,01$)ga; ISs - mos ravishda 11,2% ga ($r < 0,01$) kamaygan.

Oxirgi sistolik bosimining oshishi SYuE hKFT < 60 ml/daqqa bemorlarda MS mos ravishda 22,9% ga ($r < 0,05$) ishonarli darajada oshishi bilan tavsiflanadi. Olingan OF ko'rsatkichlarini va ularning ODYuS bilan aloqasini tahlil qilganda, ikkala guruhdagi bemorlarda ODYuS masofasi va OF ko'rsatkichi o'rtasida yuqori bevosita korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi ($r=0,69$, $r=0,71$).

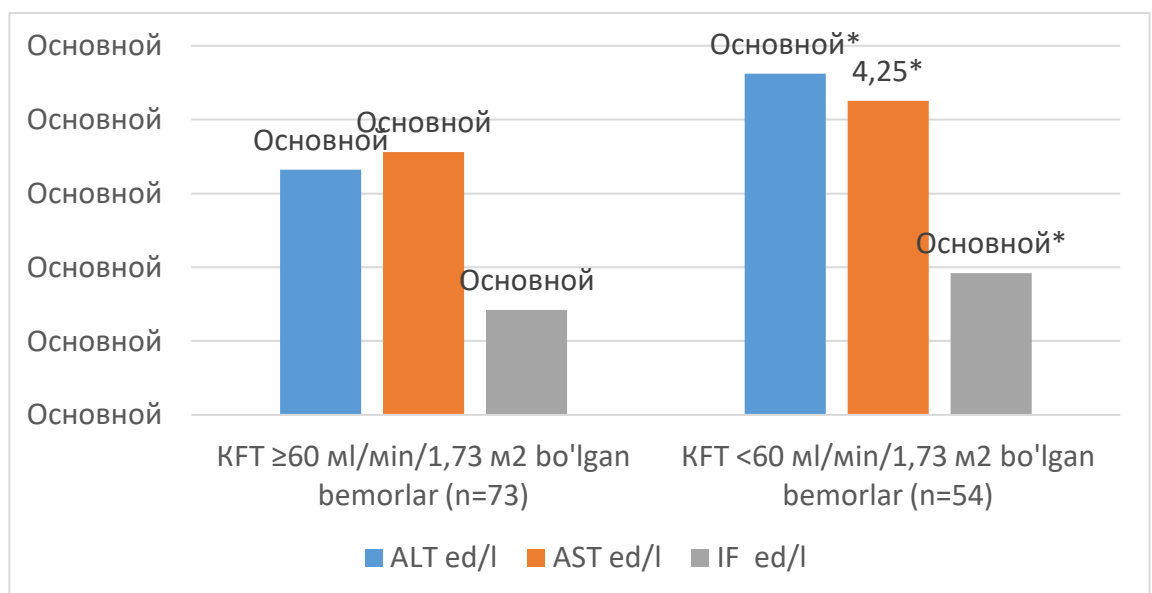
Giperfermenturiya, marker sifatida, buyrakdagi glomerulyar va kanalcha apparatlarning disfunktsiyasini tavsiflaydi. Bizning tadqiqotimizda buyraklarning funksional holatini, ularning tubuloepitelial tizimini baholash uchun biz peshobdagi fermentlar darajasini aniqlash usulidan foydalandik: ALT, AST va IF. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, buyrak kanalchalarining funksional holatini tavsiflovchi peshobdagi fermentlar darajasi SYuE zo'rayishi bilan peshobda ALT, AST, IF ning ishonarli darajada oshishi ($r < 0,05$) bilan birga kechadi (3.3.rasm). Peshobdagi ALT, AST va IF fermentlari darajasining dastlabki ko'rsatkichlarini tahlil qilish nazorat guruhlar bilan solishtirganda SYuE I FC bo'lgan 12,5%, 13,6% va 26,8% ga ishonarli o'sishni ko'rsatdi ($r < 0,01$), SYuE II FC bo'lgan bemorlarda - 14,9%, 18,4% va 33,5% ($r < 0,01$), SYuE III FC bo'lgan bemorlarda - 28,5%, 28,6% va 39,6% ($r < 0,001$)ga ishonarli oshishini ko'rsatdi.



Izoh: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ I FC bemorlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli

3.3-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda fermenturiya ko'rsatkichlari

Fermenturiya ko'rsatkichi hKFT ko'rsatkichi bilan bog'liq tahlil qilinganda bu ko'rsatkichlarning hKFT ≤ 60 ml/daqqa guruhdagi bemorlarda ALT, AST, IF ko'rsatkichlarining buyraklar disfunktsiyasi bo'lmagan bemorlarga nisbatan 33,8%, 38,6% va 45,2% ($r < 0,001$) ishonchli yuqori ekanligi aniqlandi (3.4.rasm).



Izoh: * - $r < 0,05$ hKF > 60 ml/daq bemorlar guruhiga nisbatan ishonchli

3.4-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda fermenturiya ko'rsatkichlarini hKFT bilan bog'liqligi

Shunday qilib, surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarning 42,5 foizida buyraklar disfunksiyasi aniqlandi va kasallik zo'rayishi hKFT pasayishi bilan assotsiirlandi. Buyraklar disfunksiyasi SYuE klinik kechishining yomonlashishi va zo'rayishi bilan bog'liq edi: hKFT ≤ 60 ml / daqiqa bo'lgan bemorlarda hKFT ≥ 60 ml / daqiqa bo'lgan bemorlarga nisbatan ODYuS ko'rsatkichi 24,3% ga past, KHBSH 17,3% ga yuqori bo'lib, ular orasida korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi - hKFT ≤ 60 ml / daqiqa / va ODYuS ($r = 0,56$) hamda KHBSH ($r = -0,51$). SYuE ning erta prognostik prediktorlari sifatida hKFT ≤ 60 ml / daqiqa pasayishi hamda buyrak koptokchalari va naychalari zararlanishi ko'rsatkichlari bo'lgan fermenturiya darajasining oshishi aniqlandi.

3.2. SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA NO TIZIMI XOLATI VA OKSIDATIV STRESS KO'RSATKICHLARINI BAHOLASH

SYuEli bemorlarda kasallik asosiy patogenetik mexanizmlaridan biri sifatida NO sintezi pasayishini kuzatilishi mumkin. Tomir devorida NO yetishmovchiligi sababi sifatida, bir tomondan ma'sul ferment - endotelial NO - sintaza (yeNOS) ekspressiyasi tormozlanishi oqibatida uning sintezi kamayishi, ikkinchi tomondan oksidativ stress jarayonining asosiy bo'g'ini hisoblangan superoksid anioni hosil bo'lishi NO molekulasini kimyoviy neytralizatsiyasiga sabab bo'ladi. SYuE mavjud bo'lgan bemorlarda endotelial disfunksiya NO-sintaza ekspressiyasi pasayishi bilan kechadi, bu I FS bemorlarida yeNOS ning 14,9% ($P<0,05$) ga, II FS da 29,9% va III FSda 38,6% ($P<0,01$) ga kamayganligi bilan ifodalandi va u NO metabolitlari ($\text{NO}_2\text{-NO}_3$) kamayishi bilan birga kechdi. I FS bemorlarida bu ko'rsatkich nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan 14,9% ($P<0,05$) ga pastligi aniqlandi. SYuE II va III FS bemorlarida bu ko'rsatkichning pasayishi nazorat guruhidagi ko'rsatkichlarga nimsbatan mos ravishda 29,8 ($P<0,05$) va 36,1% ($P<0,001$) ni tashkil etdi. Bundan tashqari, nitrat reduktaza - iNOS miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan SYuE I FS bemorlarida 2,1 marotaba, II FSda 3,4 marotaba va III FSda 4,2 marotaba ortishi aniqlandi.

SYuE bilan xastalangan bemorlar endotelial disfunksiya NO-sintaza ekspressiyasi pasayishi bilan xarakterlandi va nazorat guruhiga nisbatan eNOSning KFT $<60\text{ml/daq}$ bemorlar guruxida 42,7%ga ($R<0,001$) va KFT $>60\text{ml/daq}$ bemorlarda 24,7% ($P<0,05$)ga kamayishi aniqlandi hamda ular $6,29\pm0,07$ va $8,31\pm0,09$ mkmol/daq/l ni tashkil etdi (3.3-jadval).

SYuE bor bemorlarda NO sistemasi ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi (n=34)	FS I	FS II	FS III
NADPH- diaforaza (eNOS), mkmol/daq/l	9,86±0,73	7,5±0,11*	6,28±0,08**	5,19±0,05**
Nitrat reduktazy, (iNOS) mkmol/daq/l	0,56±0,058	1,32±0,06*	2,42±0,02**	2,86±0,09**
Endotelin-1	5,4±0,56	7,4±0,42	8,2±0,26*	9,1±0,31*

*Izoh: *-p<0,05; **- p<0,001 nazorat guruhi bemorlari ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli*

Bu o'z navbatida nitrit reduktaza ko'rsatkichi – iNOSning ortishi bilan xarakterlandi: KFT <60ml/daq bemorlar guruxida bu ko'rsatkich miqdori nazorat guruhiga nisbatan 3,4 marotaba oshishi kuzatildi va ko'rsatkich 2,04±0,05 mkmol/daq/lni tashkil etdi. KFT >60ml/daq bemorlarda bu ko'rsatkich 1,57±0,07 mkmol/daq/ni tashkil etib, nazorat guruhiga nisbatan 2,6 barobar ortishi bilan xarakterlandi (3.4 - jadval). Endotelin - 1 ko'rsatkichi miqdori nazorat guruhiga nisbatan KFT <60ml/daq bemorlar guruxida 2,3 barobarga (P<0,01) va KFT >60ml/daq bemorlarda 1,6 barobarga (P<0,05)ga oshishi kuzatildi. Bunda SYuEli bemorlar guruxida KFT ko'rsatkichi va endoteliy funksiyasi ko'rsatkichlari orasida yuqori darajadagi korrelyatsion bog'lanish aniqlandi (r=0,64,. p <0,05).

3.4 - jadval

SYuE bilan xastalangan bemorlarda NO tizimi ko'rsatkichlarini KFT bilan bog'liqligi (M±SD)

Ko'rsatkich	Nazorat guruhi (n=34)	KFT >60ml/daq (n=73)	KFT <60ml/daq (n=54)
NADPH-diaforaza (eNOS), mkmol/daq/l	10,91±0,65	8,31±0,09**	6,29±0,07***
Nitrit reduktaza (iNOS), mkmol/daq/l	0,68±0,07	1,57±0,07*	2,04±0,05**
Endotelin -1, pg/ml	5,4±0,56	8,8±0,34*	10,3±0,29*

*Izoh: * - $r < 0,05$; ** - $r < 0,01$ hKFT > 60 ml/daq bemorlar guruhiga nisbatan ishonchli*

Tekshiriluvchi bemorlarda oksidativ stress jarayonlari kuchayishi MDA va AGP miqdorini oshishi bilan tavsiflanib, I FSda nazorat guruhiga nisbatan MDA miqdori oshishi 29,7% ni tashkil etib, II va III FS da bu ko'rsatkich sog'lom shaxslar ko'rsatkichiga nisbatan mos ravishda 2,5 va 3 marotaba yuqoriligi tasdiqlandi. SYuE I FSda AGP miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 17,7% ($R < 0,05$), II va III FSda 60,3% va 85,4% ($R < 0,01$) ga yuqoriligi aniqlandi (3.5-jadv). ONOO-hosil bo'lishi sog'lom shaxslar ko'rsatkichiga nisbatan SYuE I FS bemorlarida 1,9 marotaba, II FS 2,5 marotaba, III FSda 3,1 marotaba ortishi ko'pgina fermentlar tizimi, shu bilan birga antioksidant tizim fermentlari SOD va katalazalar to'qima strukturasida ushlanib qolinishiga olib keladi. SYuE bemorlarida SOD ko'rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda, I, II, III FSlarda 19,4; 34,5 va 38,7% ga pasayganligi aniqlandi.

3.5. jadval

SYuE bilan kasallangan bemorlarda oksidativ stress ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi	I FS	II FS	III FS
AGP, E ₂₃₃ /ml	1,64±0,26	1,93±0,18*	2,63±0,12**	3,04±0,23**
MDA, nmol/ml	1,55±0,13	2,01±0,12*	3,94±0,13 **	4,88±0,08**
SOD, UE/ml	1,91±0,18	1,54±0,08*	1,25±0,05 **	1,17±0,05**
Katalaza, mkmol/l	17,1±1,6	11,2±0,32*	8,23±0,22**	7,13±0,1**
Peroksinitrit (ONOO ⁻), mkmol/l	0,15±0,014	0,28±0,01*	0,38±0,01**	0,46±0,01**

*Izoh: *-p<0.05; **- p<0.00 1nazorat guruhi bemorlari ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli*

Antioksidant tizim faolligi pasayishini katalaza miqdorini SYuE I, II, III FS bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda 34,5; 51,9 va 58,3% ga pasayishi orqali kuzatish mumkin. SYuE bemorlarida endotelin – 1 va eNOS ko'rsatkichi orasida ($r=0,73$, $R<0,001$) va ONOO⁻ o'rtasida ($r=-0,845$; $R<0,001$) yuqori korrelyatsion aloqa mavjudligi aniqlandi. Yuqori korrelyatsion aloqa oksidativ stress qo'rsatkichlari va SYuE FS lari bilan xam aniqlandi ($r=0,71$; $R<0,001$).

SYuEli bemorlarda oksidativ stress jarayonlarini KFT bilan bog'liq holatda o'rganish shuni ko'rsatdiki, antioksidant fermentlar miqdori KFT <60ml/daq bemorlar guruhida ishonchli past bo'ldi (3.6-jadval).

3.6-jadval

SYuE bilan kasallangan bemorlarda oksidativ stress ko'rsatkichlarini KFT bilan bog'liqligi

Ko'rsatkichlar	KFT $\geq$ 60 ml/daq	KFT<60 ml/daq	r
AGP, E ₂₃₃ /ml	2,27 $\pm$ 0,17	2,89 $\pm$ 0,14	>0,05
MDA, nmol/ml	2,46 $\pm$ 0,13	4,51 $\pm$ 0,15	<0,05
SOD, UE/ml	1,43 $\pm$ 0,075	1,18 $\pm$ 0,07	<0,05
Katalaza, mkmol/l	12,2 $\pm$ 0,34	8,23 $\pm$ 0,20	< 0,01
Peroksinitrit (ONOO ⁻), mkmol/l	0,29 $\pm$ 0,02	0,40 $\pm$ 0,02	<0,05

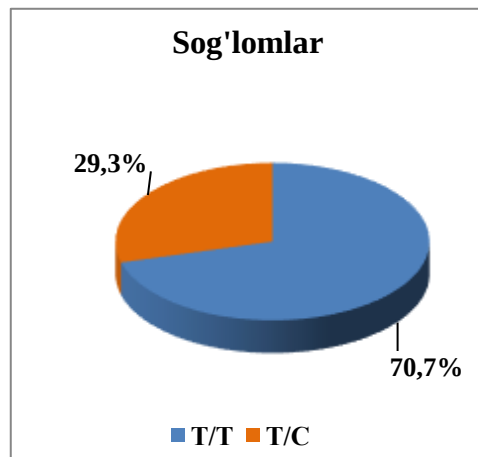
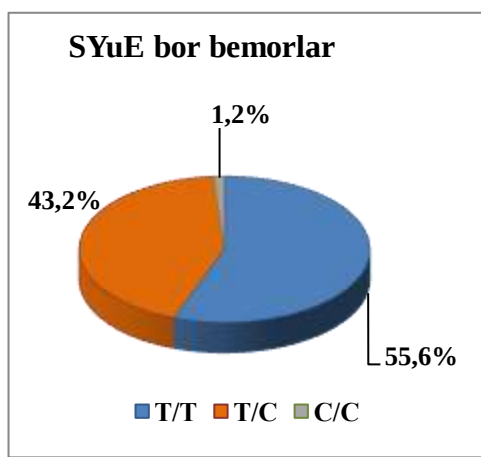
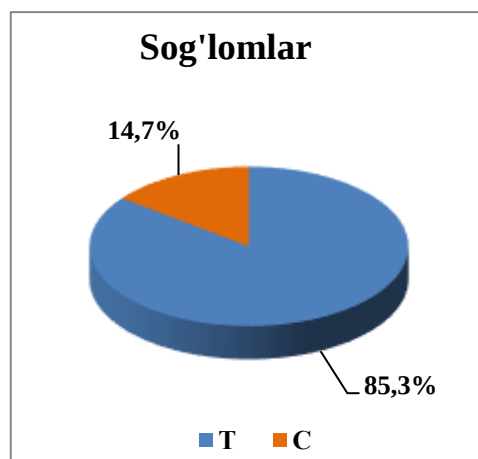
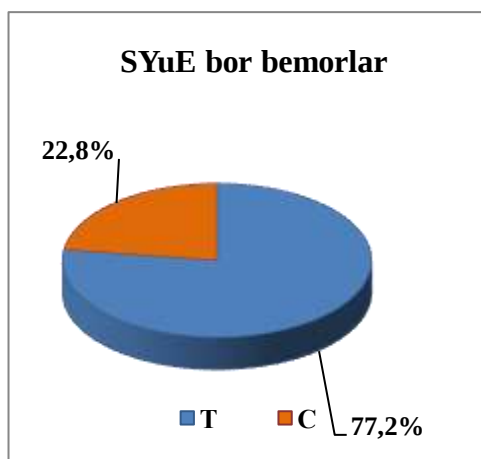
Shunday qilib, SYuE ning zo'rayishi NO sintaza ekspressiyasining pasayishi bilan birga kechdi, bu endotelial NO sintaza, NO metabolitlari (NO₂-NO₃), antioksidant fermentlar faolligining pasayishi va induksiyalangan NO sintaza darajasining, oksidativ stress ko'rsatkichlari - MDA, AGP ning oshishi bilan tavsiflandi va bu jarayon KFT <60 ml /daq past bo'lgan bemorlar guruhida ishonchli yuqori bo'ldi.

3.3. SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA NO-SINTAZA GENI T786C POLIMORFIZMINING XUSUSIYATLARI VA PROGNOSTIK AHAMIYATI

Endotelial NO-sintaza geni endoteliyda (NO) azot oksidi sinteziga javob beruvchi, qon-tomirlar tonusi regulyatsiyasida, tomir devori silliq mushaklari faoliyatida va tromb hosil bo'lishi jarayonlariga ishtirok etuvchi muhim ferment hisoblanadi. Endoteliy disfunksiyasi rivojlanishini genetik determinantlari - endotelial NO-sintaza geni T786C polimorfizmi o'zbek millatiga mansub SYuE bo'lgan 114 bemorda o'rganilganda olingan natijalar T allellar 77,2% va C allellar 22,8% ni tashkil etdi. O'zbek millatiga mansub sog'lom shaxslar guruhida T allellar 85,3%ni tashkil etdi. SYuEli bemorlarda T786C promotorning T/T genotipi 55,6%, T/C genotipi 43,2% va C/C genotipi 1,2% bemorlarda aniqlandi (3.5 – rasm).

Natijalar tahlili SYuEli bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmining T/T genotipining uchrashi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli kamayishini ko'rsatdi(55,6% bemorlar guruhida va 70,7% nazorat guruhida, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; $OR=0.5$; 95% CI 0.302-0.907).

Nazorat guruhida populyatsion chastota tahlili ko'rsatishicha: XVM bo'yicha allellar taqsimlanish chastotasi $T=0.85$; $S=0.15$; nazorat guruhida XVM bo'yicha genotiplar kutilayotgan chastota taqsimlanishi: $T/T=0.73$; $T/C=0.25$; $C/C=0.022$ ni, shuningdek genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi: $T/T=0.71$; $T/C=0.29$; $C/C=0.0$. ($\chi^2=2.2$; $R=0.1$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida) ni tashkil etdi. SYuE bemorlarida XVM bo'yicha allellar taqsimlanish chastotasi $T=0.77$; $C=0.23$ ni tashkil etdi.



3.5-rasm. Endotelial NO-sintaza geni T786C polimorfizmi genotip va allellari taqsimlanishi

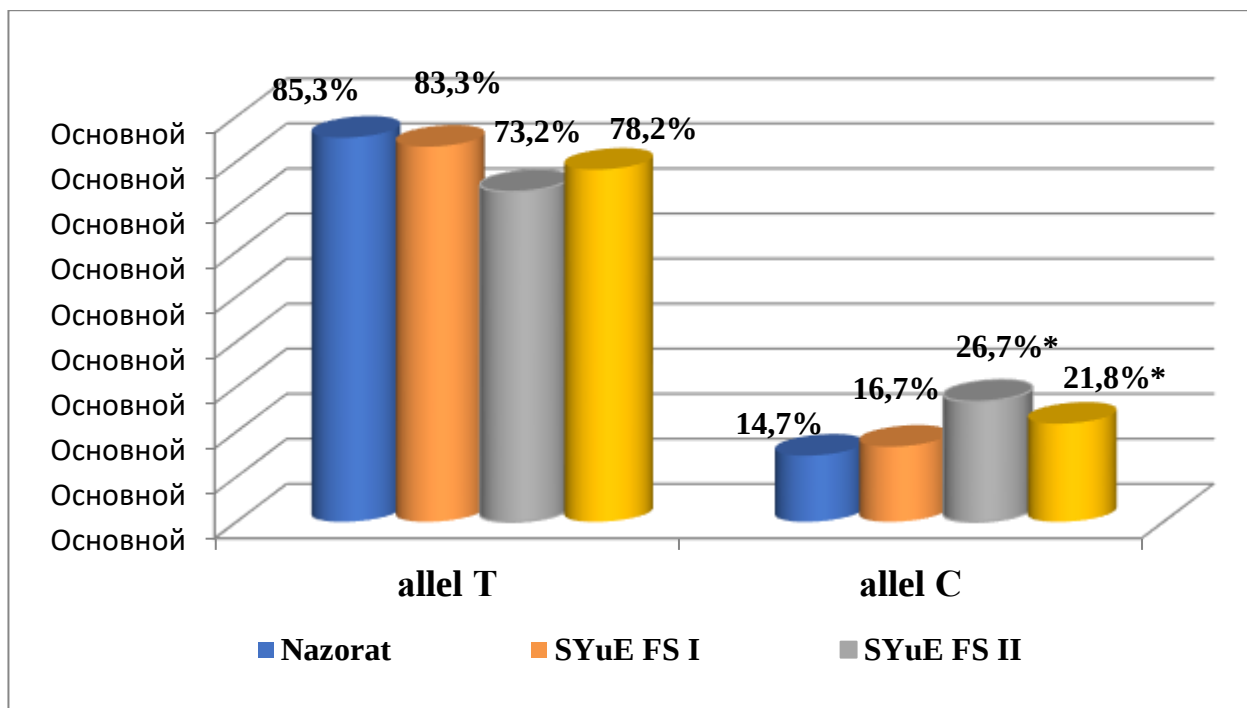
XVM bo'yicha genotiplartaqsimlanishining kutilayotgan chastotasi: $T/T = 0.59$; $T/C = 0.36$; $C/C = 0.05$ ni tashkil etdi. Bemorlar guruxida XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi: $T/T = 0.56$; $T/C = 0.43$; $C/C = 0.01$ ni tashkil etdi (ishonchlilik: $\chi^2 = 4.1$; $R = 0.04$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida). XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilishi bemorlar guruhida: $T/T = 0.53$; $T/C = 0.45$; $C/C = 0.02$ ni tashkil etdi ($\chi^2 = 6.1$; $R = 0.01$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida) (3.7 – jadv.).

XVM bo'yicha NO-sintaza geni T786C polimorfizmining SYuEda taqsimlanishi

Allellar	Allellar uchrashi				
T	0.76				
C	0.24				
Genotiplar	Genotiplar uchrashi		χ^2	R	df
	Kuzatilayotgan	Kutilayotgan			
T/T	0.56	0.59	0,365	0.01	1
T/C	0.43	0.36	2,266		
C/C	0.02	0.06	3,518		
Hammasi	1,00	1,00	6,150		

Yuqoridagi parametrlarning SYuE FSga bog'liq ravishda tahlili shuni ko'rsatdiki: SYuE I FS XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: T=0.83; S=0.17ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.69; T/C=0.28; C/C=0.03 ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.67; T/C=0.33; C/C=0.00 ni tashkil etdi ($\chi^2=0.4$; R=0.5 kutilayotgan va kuzatilayotgan oraliq'ida). SYuE II FS bemorlarida XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: T=0.73; C=0.27 ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.54; T/C=0.39; C/C=0.07ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.50; T/C=0.47; C/C=0.03. ($\chi^2=1.1$; R=0.3 kutilayotgan va kuzatilayotgan oraliq'ida). SYuE III FS XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: T=0.78; S=0.22 ni va genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.61; T/C=0.34; C/C=0.05ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: T/T=0.56; T/C=0.44; C/C=0.00 ($\chi^2=3.0$; R=0.08 kutilayotgan va kuzatilayotgan oraliq'ida).

Bemorlarda T786C polimorfizmi allel va genotiplarining kasalliknik FS bilan bog‘liq tahlili, T allellar SYuE I FS bemorlarida 83,3% holatda, II FS bemorlarida 73,3% va III FS SYuE bemorlarida 78,2% hollarda uchrashini ko‘rsatdi. S allellar mos ravishda bemorlar FS ortishi bilan ishonchli ko‘p uchrashi aniqlandi (rasm.3.6). T/T genotip SYuE I FS bemorlarida 66,6% ni, II FS bemorlarida – 50% ni va III FSda – 56,4% ni tashkil etishi aniqlandi. T/C genotip SYuE I FS bemorlarida – 33,3% ni, II FSda – 46,6% ni va III FS bemorlarida - 43,6% ni tashkil qildi. Nazorat guruhidagi bu ko‘rsatkichlar: T/T – 70,7% va T/C – 29,3% ni tashkil etdi (3.7-rasm).

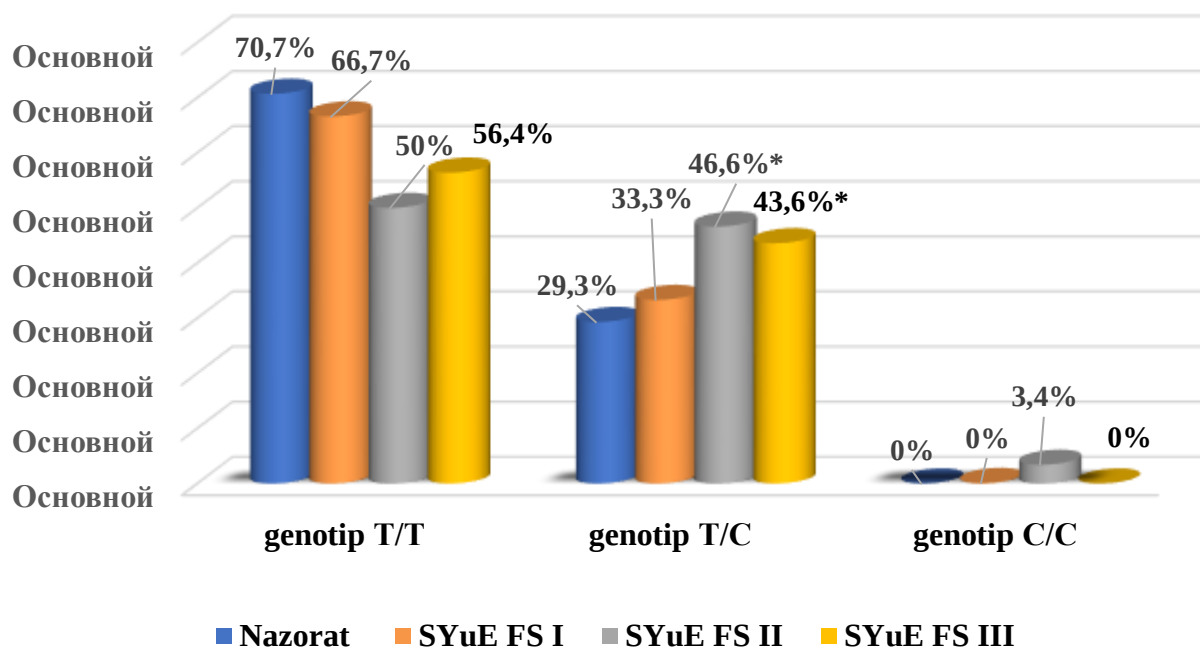


Izoh: *- $p < 0,05$ nazorat guruhi va I FS bemorlar ko‘rsatkichlariga nisbatan ishonchli

3.6-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmi allellar uchrashining FS bilan bog‘liq taqsimlanishi

Shunday qilib, endotelial NO-sintaza geni T786C allel va genotiplari taqsimlanishini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, o‘zbek millatiga mansub SYuE bemorlarida ham, sog‘lom shaxslarda ham endotelial NO-sintaza geni T786C polimorfizmi T/T va genotiplari ustunligi bilan tavsiflanadi va bu ko‘rsatkichlarni

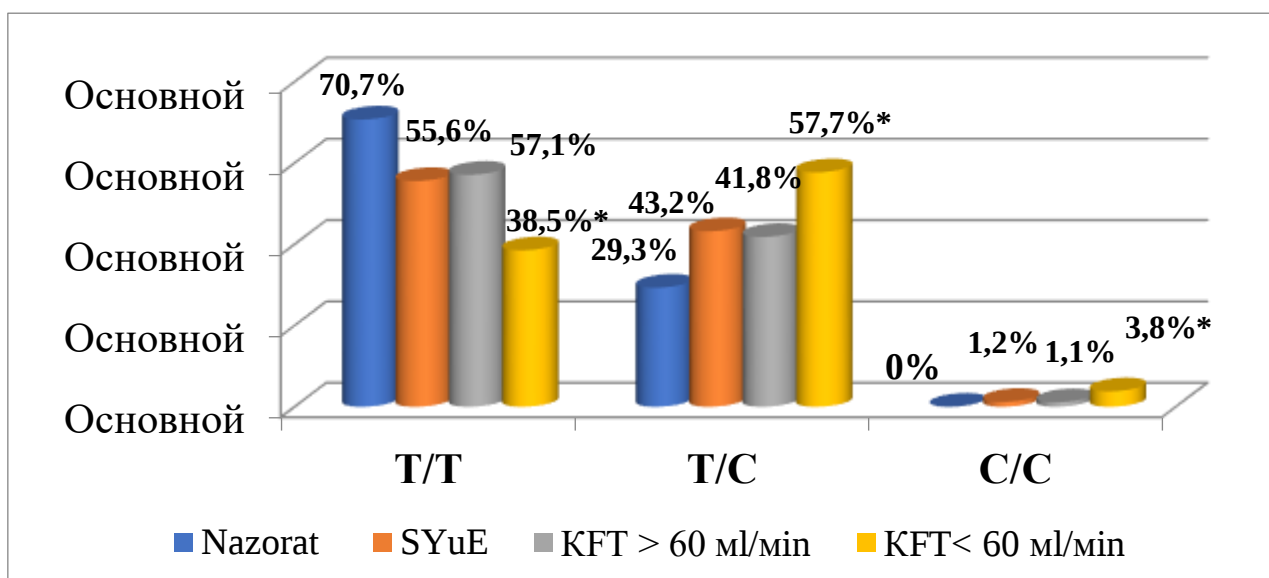
baholash SYuE rivojlanishi va zo'rayishi, shuningdek endoteliy disfunktsiyasini erta aniqlash uchun prognostik samarali marker bo'lib hisoblanadi.



Izoh: *- $p < 0,05$ nazorat guruhi va I FC bemorlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli

3.7- rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmi genotiplari uchrashining FS bilan bog'liq taqsimlanishi

NO-sintaza geni T786S polimorfizmini SYuEda buyraklar disfunktsiyasi bilan bog'liq holda o'rganishda KFT > 60 ml/daq bemorlar guruhida T allel uchrashi 78%ni tashkil etdi, KFT <60 ml/daq bemorlarda 67.3%ni tashkil etdi (3.8-rasm). C allel KFT <60 ml/daq bemorlar guruhida 1.5 marta ko'proq uchradi va 32.7% holatda hamda KFT > 60 ml/daq bemorlar guruhida 22%da aniqlandi. KFT <60 ml/daq bemorlarda T/C genotip uchrashi 57.7%ni va KFT > 60 ml/daq guruh bemorlarida 41.8%ni tashkil etdi (3.8-jadval). Nisbat koeffitsient bo'yicha noxush T/C genotip uchrashi buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfini 1,8 marta oshiradi ($\chi^2=4.3$; $R=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), shu sababli uni buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi prognostik mezoni sifatida qabul qilish mumkin.



Izoh: * - $r < 0,05$; ** - $r < 0,01$ hKFT > 60 ml/daq bemorlar guruhiga nisbatan ishonchli

3.8-rasm. SYuE bilan kasallangan bemorlarda NO-sintaza geni T786S polimorfizmi allellar uchrashining KFT bilan bog‘liq taqsimlanishi

Natijalar tahlili SYuEli bemorlarda NO-sintaza geni T786S polimorfizmining T/T genotipining uchrashi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli kamayishini ko‘rsatdi (55.6% bemorlar guruhida va 70.7% nazorat guruhida, $\chi^2=5.7$; $P<0,02$; OR=0.5; 95%CI 0.302-0.907). Nisbat koefitsient bo‘yicha noxush T/S genotip uchraganda buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi 1,8 marta oshadi $\chi^2=4.3$; $R=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), shu sababli bu genotipni buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi prognostik mezon sifatida qabul qilish mumkin.

3.8 - jadval

SYuE da NO-sintaza geni T786S polimorfizmi KFTga bog‘liq allel va genotiplarining tarqalish xususiyatlari

Allel va genotiplar	Tekshirilgan allel va genotiplar				χ^2	R	RR	95% CI	OR	95% CI
	KFT > 60 ml/min		KFT <60 ml/min							
	Abs	%	Abs	%						
T	142	78.0	35	67.3	2.5	0.1	1.5	0.92- 2.39	1.7	0.875- 3.39

S	40	22.0	17	32.7						
T/T	52	57.1	10	38.5	2.8	0.09	0.7	0.4- 1.13	0.5	0.19- 1.144
T/S	38	41.8	15	57.7	2.1	0.1	1.4	0.91- 2.08	1.9	0.786- 4.59
S/S	1	1.1	1	3.8	0.9	0.3	3.5	0.23-54.05	3.6	0.217- 59.61

O‘rganilayotgan genetik markerlar prognostik samaradorligi (AUC-klassifikator) standart formula orqali aniqlandi: $AUC = (Se + Sp)/2$; bu yerda Se va Sp – mos ravishda genetik marker sezgirliги va maxsusligi (jadval 3.9).

3.9 - jadval

Markerlar prognostik samaradorligi ko‘rsatkichlari

Genetik marker	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p
endotelial NO-sintaza geni T786C	0.44	0.71	0.57	2.0 (0.9935- 3.739)	0.05

Izoh: SE – sezgirlik; SP – maxsuslik; AUC – prognostik samaradorlik, *p – Fisherning aniq testi.

Shunday qilib, NO-sintaza geni determinantlarini o‘rganish SYuE bilan kasallangan bemorlarda T786C polimorfizmining T/C genotipi va kasallik og‘irlik darajasi bilan assotsiatsiyasi aniqlandi. Ammo SYuE bilan kasallangan bemorlar NO-sintaza geni T786C polimorfizmining xususiyatlarini o‘rganish bo‘yicha olib borilgan tadqiqotda SYuE I FS rivojlanish xavfi va bu genning predispozitsion allel va genotipik polimorfizm variantlarining tarqalishi o‘rtasida bog‘liqlik yo‘qligi va bu SYuE I FS rivojlanish xavfini tahmin qilish uchun marker sifatida foydalanish imkonini bermasligi malum bo‘ldi. Aniqlangan yuqori statistik ahamiyatga ega bo‘lgan NO-sintaza geni T786C polimorfizmining T/C genotipi SYuEda buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishi xavfini oshiruvchi mustaqil marker sifatida muhim rol o‘ynaydi.

O‘zbek millatiga mansub SYuE bilan xastalangan bemorlarda genetik model asosida NO-sintaza T786C geni polimorfizmining kasallik prognozidagi

ahamiyatini baholash natijasida NO-sintaza va endotelin-1 miqdori orasida bog‘liqlik mavjudligi aniqlandi: T/T genotipli bemorlarda endotelin-1 miqdori $9,34 \pm 0,24$ pg/ml ni tashkil etgan bo‘lsa, T/C genotipda bu ko‘rsatkich 60%ga yuqori bo‘lishi bilan namoyon bo‘ldi. Nitrit reduktaza (iNOS) va NADPH-diaforaza (eNOS), ko‘rsatkichlari ham T/C genotipli SYuEli bemorlarda T/T genotipli bemorlardan ishonchli farq qilishi aniqlandi (3.10 jadval)

Tadqiqotga jalb qilingan bemorlar bir yil davomida kuzatuvga olindi. Bir yillik kuzatuvdagi bemorlarni tahlil natijalarini baholash 30 ta bemor takroriy shifoxonaga yotganligini ko‘rsatdi, ulardan 13ta bemorda takroriy nofatal MI va 5ta fatal MI qayd etildi. O‘lim ko‘rsatkichi 10tani tashkil etdi va 5 ta holatda to‘satdan o‘lim qayd etildi. SYuE bilan takroriy shifoxonaga yotqizilganlar soni ko‘proq KFT <60 ml/daq. bo‘lgan bemorlarda kuzatildi: 10ta bemorda nofatal miokard infarkti va 4ta bemorda fatal MI.

3.10 - jadval

O‘zbek millatiga mansub SYuE bilan xastalangan bemorlarda endoteliy disfunksiyasi ko‘rsatkichlarining NO-sintaza geni T786C polimorfizmi genotiplari bilan bog‘liqligi

Ko‘rsatkich	T/T	T/C	p
Nitrit reduktaza (iNOS), mkmol/daq/l	$2,46 \pm 0,18$	$4,02 \pm 0,21$	$< 0,01$
NADPH-diaforaza (eNOS), mkmol/daq/l	$1,88 \pm 0,21$	$3,21 \pm 0,12$	$< 0,05$
Endotelin-1	$9,34 \pm 0,24$	$14,12 \pm 0,36$	$< 0,01$

Prognoz ko‘rsatkichlari tahlil qilinganda, 69,2% nofatal MI, 80% fatal MI va 70%da o‘lim ko‘rsatkichi T/S genotipli bemorlarda sodir bo‘lgani aniqlandi (3.11-jadv.).

3.11- jadval

NO sintaza geni –T786S polimorfizmi genotiplari va 1 yillik prognostahlili

Prognost ko‘rsatkichlari	T/T (n=13)	T/C (n=17)
--------------------------	------------	------------

Takroriy hospitalizatsiya (n= 30)	13 (43,3%)	17 (56,7%)
Takroriy MI nofatal (n= 13)	4 (30,8%)	9 (69,2%)
Takroriy MI fatal (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
O'lim (n=10)	3 (30%)	7 (70%)
To'satdan o'lim (n=5)	2(40%)	3 (60%)

Genetik model asosida SYuE bemorlarda endotelial NO – sintaza T786C geni polimorfizmining kasallik prognozidagi ahamiyatini baholash buyraklar disfunktsiyasi uchun noxush prognostik omil sifatida C allel va T/C genotip ekanligi aniqlandi. SYuE kechishini buyraklar holatini hisobga olgan holda erta prognozlash maqsadida kasallik klinik-funktsional mezonlari kompleks baholab, har bir mezonning diagnostik qiymati va prognostik ahamiyatini hisobga olgan holda ehtimollik nazariyasiga asoslangan yondashuv asosida prognostik matritsa yaratildi. Ko'rsatkichlarni baholash darajasini aniqlash maqsadida belgilar ehtimollikni aniqlash teoriyasiga asoslangan usuldan foydanildi. Bu usul belgilar qiymatini diagnostik koeffitsientlarini aniqlagan xolda prognozlash imkonini yaratadi.

I bosqich – belgining noxush prognozni aniqlashdagi diagnostik koeffitsientlarini hisoblash va har bir belgining axborotbardoshligini aniqlash;

II bosqich – yuqori informativ ahamiyatga ega bo'lgan belgilarni kiritib, diagnosik jadvallarni tuzish.

III bosqich – to'g'ri prognozni baholovchi diagnostik pog'onalarni tanlash (diagnostik koeffitsientlar summasi). Usulning sezgirligi, spesifikligi va prognostik ahamiyati tuzilgan matritsadagi har bir belgining prognostik ahamiyati va tuzilgan formula bilan belgilanadi. Sezgirlik (Se) –prognozni aniqlash, bunda belgini aniqlash $Se = a/(a+c) \times 100 \%$. Spesifiklik (Sp) – sog'lom odamda belgining yo'qligi $Sp = d/(b+d) \times 100 \%$.

Belgining prognostik ahamiyatini aniqlab (PV+, prognozni aniqlashda quyidagi formula bilan hisoblash: $PV+ = a/(a+b)$.

Surunkali yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda buyraklar funksional holatini aniqlash uchun ko'rsatkich va ballar

1.	Kreatinin mkmol/l:	Ballar
	<80	1
	81-100	2
	101-120	3
	>121 mmol/l	4
2.	KFT ml/daq:	
	<30	5
	30-44	4
	45-59	3
	60-90	2
	>90 ml/daq	1
3.	Fermentruriya:	
	Manfiy	1
	Musbat	2
4.	Ertalabdagi siydikda SG miqdori:	
	<1010 mm	4
	1010	3
	1015	2
	>1020	1
5.	Ertalabdagi siydikda Al/Kr miqdori mg/mmol:	
	<3,4	1
	3,4-33,9	2
	>33,9	3

Umumiy ballar yig'indisi hisoblanganda:

Umumiy ballar yig'indisi hisoblanganda:

5-10- ijobiy prognoz;

11-18- salbiy prognoz

Olingan ma'lumotlar asosida biz EHM uchun "Surunkali yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda buyraklar funksional holatini aniqlash uchun

dastur" (O'zbekiston Respublikasi intellektual mulk agentligi, №DGU02691 raqamli guvohnoma) prognostik dastur tuzildi. Bu dastur asosida bemorning individual xavf-stratifikatsiyasini baholash uchun xatosiz prognoz ehtimolini aniqlaydigan va kasallik kechishini bashoratlaydigan dastur-kalkulyator ishlab chiqildi (3.8-rasm).

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА
БУЙРАКЛАР ФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТИНИ АНИКЛАШ УЧУН ДАСТУР**

Лаборатор кўрсаткичлар:

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

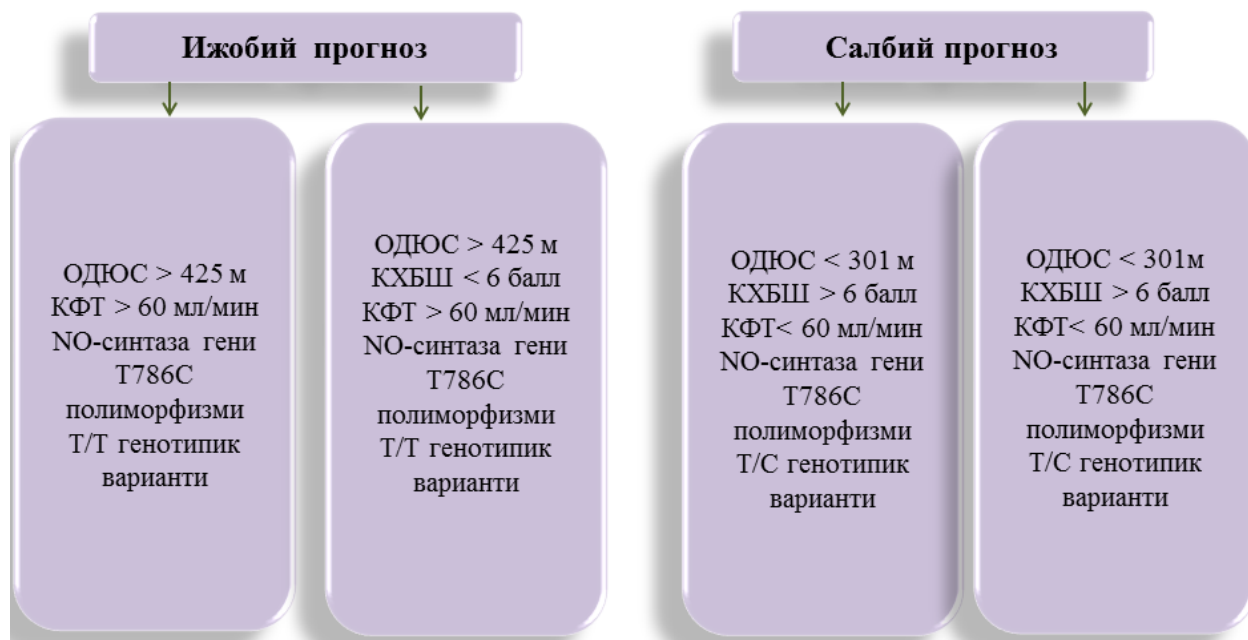
Балл: Натижаларни баҳолаш:

Дастур муаллифлиги ҳукуки билан ҳимояланган ©

3.8 – rasm. Buyraklar disfunksiyasi bilan kechuvchi SYuE bemorlarda prognozni aniqlash dastur-kalkulyator

Ishlab chiqilgan kalkulyator sog'liqni saqlash tizimi birlamchi bo'g'inida umumiy amaliyot shifokorlari, terapevtlar tomonidan qo'llashga qulay bo'lib omillarini baholagan holda buyraklar funksional holatini baholaydi, kasallik kechishi og'irlik darajasini bashoratlaydi. Ushbu kalkulyator faqatgina kompyuter orqali emas, balki mobil telefonga o'rnatilgan holda ishlatish uchun qulay. Bu kalkulyatordan shifokorlar bemorlarni uy sharoitida kuzatish uchun ham mobil versiyasidan foydalangan holda amalga oshirishlari mumkin va bemorning holatini aniqlagan holda maqsadli tavsiyalar berish imkoni yaratiladi.

Olingan klinik-funksional, immunoferment va genetik tadqiqotlar natijasida SYuE klinik kechishini prognozlash algoritmi ishlab chiqildi (3.9-rasm).



Rasm 3.9. SYuE klinik kechishini prognozlash algoritmi

XOTIMA

Surunkali yurak yetishmovchiligi kardiologiyani dolzarb muammolaridan biri bo'lib, nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy ahamiyatga ega, chunki bu uning keng tarqalganligi, kasallik zo'rayishi natijasida hospitalizatsiyalar sonining ko'pligi, noxush prognozi va yuqori o'lim ko'rsatkichlari, hamda kasallikni davolash uchun talab qilinadigan yuqori harajatlarni bilan bog'ligidir [9, 149]. SYuE barcha yurak-qon tomir kasalliklarining va yurak-qon tomir kontinuum deb ataladigan holatlar natijasidir va amaliy sog'liqni saqlashda eng muhim muammoga aylandi [17, 150].

Kelgusi 20-30 yil ichida SYuE tarqalishi 40-60% ga oshishi kutilmoqda [71]. Kasallik uchrashi bemorlarning yoshi bilan bog'liq bo'lib, 45 yoshdan oshgan aholida 2,5% ni tashkil qiladi, 65 yoshdan keyin esa bu ko'rsatkich - 6-10% ni tashkil etib, 50% bemorlar kombinatsiyalangan davolash qo'llanilishiga qaramay 5 yil ichida vafot etadi [146]. SYuE bilan kasallangan bemorlarda to'satdan o'lim xavfi yurak yetishmovchiligi bo'lmagan bemorlarga qaraganda 5 baravar yuqori [46,171].

EPOXA-XSN ma'lumotlariga ko'ra Rossiyadagi tibbiyot muassasalariga tashrif buyurgan barcha bemorlarning 38,6 foizida yurak yetishmovchiligi belgilari mavjud va SYuE bilan kasallangan bemorlarning 2/3 qismi statsionarda davolanadi. Bemorlardagi o'lim ko'rsatkichi kasallik og'irlik darajasi bilan bog'liq. Fremingem tadqiqoti natijalari bu ko'rsatkichni 20% ga yaqinligini ko'rsatadi [103,141]. SYuEning asosiy sababi YuIK (erkaklar va ayollarning 40%), undan keyin AG hisoblanadi (ayollarning 37% va erkaklarning 30%) [10,154].

So'nggi yillardagi ko'p markazli randomizatsiyalangan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SYuE patogeneza neyrohumoral tizimlar faollashadi: bir tomondan, simpatik-adrenal tizim (SAT) va uning effektorlari NA, adrenalin hamda RAAT va uning effektorlari angiotenzin II mavjudligi, shuningdek, endotelin, vazopressin, bir tomondan, va ularga qarshi natriyuretik peptid tizimi, bradikinin (BK), tomirlarni kengaytiruvchi prostanoidlar, azot oksidi (NO) va boshqalar tomonidan

qarshilik ko'rsatiladi [70, 99,126]. Bu neyrogumorra omillar bir tomondan yurakga va qon tomir tizimiga ta'sir qilib, ularning remodellashishini chaqiradi.

Oxirgi yillarda tadqiqotchilar tomonidan kardioresenal sindrom, ya'ni YuQTKda buyraklar funksiyasi buzilishi bilan kechuvchi komorbid holat muammosiga katta ahamiyat berilmoqda [158,171]. Qonda kreatinin konsentratsiyasining oshishi va KFT ning pasayishi SYuE prognozining sezilarli darajada yomonlashishiga olib kelishi adabiyotlarda qayd etilgan [38,156]. Biroq, buyraklar disfunktsiyasini baholash asosan buyraklarga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan yurakdan tashqari patologiya bilan birga kechgan SYuEda o'tkazildi [76,175]. Buyraklar patologiyasi bo'lmagan SYuEda buyraklarning funksional holati yetarli darajada o'rganilmagan. Buyraklarning funksional holatining parametrlari, buyraklar gemodinamikasi holati va ularning SYuEdagi prognostik qiymati kam o'rganilgan [98,174].

SYuE bo'yicha ko'plab tadqiqotlarga qaramasdan, ko'plab simptomlarning rivojlanish mexanizmlarini o'rganish, ularda qon aylanishi va buyraklar faoliyatining buzilishi bilan bog'liqlik muammolari dolzarb hisoblanadi.

So'nggi yillarda buyraklar funktsiyasini yaxshilash va saqlashga qaratilgan terapiya SYuE bilan kasallangan bemorlarda prognozni yaxshilashi mumkinligi aniq bo'lgan bo'lsa-da [93,108], SYuE bilan kasallangan buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishini erta aniqlash va prognozlash muhim ahamiyat kasb etadi.

Biz I–III FK SYuE bo'lgan YuIK bilan kasallangan 127 nafar bemorni bilan tekshirdik. Ularning o'rtacha yoshi $54,6 \pm 7,6$ yoshni tashkil etdi. Bemorlar olti daqiqali yurish sinamasi (ODYuS) ko'rsatkichlariga asoslanib, FS larga ajratildi: I FS guruhini - 27 bemor, II FS guruhini - 56 bemor va III FSni – 44 nafar bemor tashkil etdi. Bemorlarga optimal medikamentoz terapiya tanlandi: APF ingibitorlarini - 56% bemorlar, ARBlar -44%, BAB - 100%, diuretiklar - 42%, spironolakton - 48%, eplerenon - 34%, aspirin - 100%, nitratlar - 23%, statinlar bemorlarning 91%i qabul qilgan. Istisno mezonlari quyidagilardan iborat bo'ldi: jigar va buyrak funksiyalari buzilishi bilan kechuvchi kasalliklar mavjudligi,

surunkali o'pka obstruktiv kasalligi, murakkab aritmiyalar, qandli diabet, anamnezda bosh miya o'tkir qon aylanish buzilishlari o'tkazganligi hisobga olindi.

Tekshirilgan SYuE I FSli bemorlarda jismoniy zo'riqishlarga chidamlilik ODYuS natijalariga ko'ra $423,9 \pm 17,1$ metrni tashkil qildi. SYuE II va III FS li bemorlarda jismoniy zo'riqishlarga chidamlilik SYuE I FSli bemorlar ODYuS natijalaridan 15% va 27%ga pasayganligini ko'rsatdi va mos ravishda $343,2 \pm 20,5$ va $210,3 \pm 22,8$ metrlarni tashkil etdi. SYuE I FS da KHBSHning dastlabki ko'rsatkichlari mos ravishda $2,9 \pm 0,21$ ballni tashkil etdi. SYuE II FS da bemorlar klinik holatining yomonlashuvi qayd etildi, bu SYuE I FS bo'lgan bemorlarga nisbatan KHBSH ko'rsatkichlarining bilan ifodalandi va $4,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) ballni tashkil etdi. SYuE III FS da ushbu ko'rsatkich – $8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) ballni tashkil qildi.

Rossiya Federatsiyasida o'tkazilgan ko'pmarkazli tadqiqotlar (FASON, BEZE, SNEGOVIK) natijalari shuni ko'rsatdiki, SYuE rivojlanishi bilan jismoniy yuklamalarga chidamlilik pasayishi, KHBSH qiymatlarining yomonlashishi bilan tavsiflanadi va KHBSH kasallik FS bilan korrelyatsiyaga ekanligi ko'rsatilgan [76,104].

Bir qator retrospektiv tekshiruvlar natijasida shu narsa aniqlandiki surunkali yurak yetishmovchiligi(SYuE) va buyraklar disfunktsiyasi (BD) rivojlanishida bog'liqlik bo'lib, bemorlarning hayoti yomonlashishiga olib kelishi kuzatiladi [128,164]. Epidemiologik va populyatsion tekshiruv natijalari guvohlik bermoqdaki, buyrak funksiyasini hattoki subklinik buzilishi ham yurak - qon tomir asorati (YuQA) va o'limga olib keladigan mustaqil havf omili bo'lib hisoblanadi [133,157].

Tadqiqotga kiritilgan SYuEli bemorlarda CKD-EPI bo'yicha aniqlash aniqlash 54 (42,5%) ta bemorda hKFT ko'rsatkichining 60ml/daqdan past ekanligini aniqladi. $hKFT \leq 60$ ml/daqqa bo'lgan bemorlar guruhida ODYuS, KHBSH ko'rsatkichlarining tahlili $hKFT > 60$ ml / daqiqa bo'lgan bemorlarning ushbu ko'rsatkichlari bilan solishtirganda ODYuS va KHBSH bo'yicha sezilarli farqlarni ko'rsatdi: $hKFT \leq 60$ ml/daqqa bo'lgan bemorlarda ODYuS ko'rsatkichi

mos ravishda 15,3% ga ($r < 0,005$) past ekanligi va KHBSH natijalari esa 18,3% ga ($r < 0,005$) yuqori ekanligi aniqlandi. hKFTko'rsatkichining ODYuS va KHBSH natijalari bilan ishonchli korrelyatsion bog'ligi qayd etildi ($r = 0,56$ va $r = 0,48$).

Olingan ma'lumotlar SYuE bilan kasallangan bemorlarda 6 daqiqalik yurish masofasi to'g'ridan-to'g'ri kislorodning maksimal to'yinganligi cho'qqisiga bog'liqligini va NYNA ga ko'ra FC va SYuE og'irligiga nisbatan teskari korrelyatsion bog'liqlikka ega ekanligini ko'rsatadigan bir qator tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. ODYuS SYuE bilan kasallangan bemorlar prognozida muhim ahamiyatga ega hamda mustaqil prognostik omil sifatida ham adabiyotlarda qayd etiladi [73, 201]. SYuE klinik ko'rinishlarining og'irligini aniqroq baholash uchun klinik holatni baholash shkalasi tizimi – KHBSH taklif qilindi [100]. Uning asosiy afzalligi shundaki, shkalaga kiritilgan barcha moddalarni aniqlash instrumental usullarni qo'llashni talab qilmaydi, barcha savollarga javoblarni anamnez olish va muntazam fizik tekshiruv orqali olish mumkin [26, 162].

Miokard infarkti o'tkazish SYuE rivojlanishining asosiy sabablaridan biri hisoblanib, chap qorincha(ChQ)ning infarktdan keyingi remodelanishi: chap qorinchaning struktur-funksional qayta qurilishi va sistolik hamda diastolik funksiyalarining buzilishi bilan xarakterlanadi [74,150].

SYuE bilan kasallangan bemorlarda ExoKG ko'rsatkichlarini tahliliga ko'ra, ChQ ning sistolik disfunktsiyasi (otish fraksiyasi (OF) $< 40\%$) 42 (33%) bemorda kuzatildi. 50 (39,4%) bemorda ChQ ning qisqarish faoliyatining oraliq pasayishi (40-49%) kuzatildi. Qolgan 35 (27,6%) bemorda ChQ OF 50% dan yuqori edi.

SYuE bilan kasallangan bemorlarda hKFTning OF ko'rsatkichlari bilan bog'liqligi tahlili, ular orasida assotsiatsiya bor ekanligini aniqladi. SYuE bilan kasallangan bemorlarda ChQ sistolik va diastolik funksiyasi ko'rsatkichlarini hKFT ko'rsatkichi bilan bog'liqligini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hKFT ≤ 60 ml/daqqa guruhdagi bemorlarda OF ishonchli 14,9% ($r < 0,05$) past ekanligi, oxirgi diastolik hajm va oxirgi sistolik hajm ko'rsatkichlarining 15,3% va 12,7% ga ($r < 0,05$) ishonchli yuqori ekanligi qayd etildi va diastolik disfuksiyasining restriktiv turi aniqlangan bemorlarda korrelyatsion bog'liqlik borligi aniqlandi.

SYuE bilan kasallangan bemorlarda hKFTning OF ko'rsatkichlari bilan bog'liqligi tahlili, ular orasida assotsiatsiya bor ekanligini aniqladi. SYuE bilan kasallangan bemorlarda ChQ sistolik va diastolik funksiyasi ko'rsatkichlarini hKFT ko'rsatkichi bilan bog'liqligini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hKFT ≤ 60 ml/daqqa guruhdagi bemorlarda OF ishonchli 14,9% ($r < 0,05$) past ekanligi, oxirgi diastolik hajm va oxirgi sistolik hajm ko'rsatkichlarining 15,3% va 12,7% ga ($r < 0,05$) ishonchli yuqori ekanligi qayd etildi va diastolik disfuksiyasining restriktiv turi aniqlangan bemorlarda korrelyatsion bog'liqlik borligi aniqlandi.

Tekshirilayotgan bemorlarda SYuE klinik belgilarining ortishi ChQ bo'shlig'ining progressiv kengayishi bilan birga kechib, oxirgi sistolik va diastolik o'lchamlar va hajmlarning oshishi bilan ifodalangan. ChQ o'lchami nafaqat bo'shliqning kengayishi, devorlarning yupqalashishi, miokard qisqarishining pasayishi bilan birga ChQning strukturaviy qayta tiklanishiga, balki ChQning geometrik shaklining o'zgarishiga olib keladi - kasallikning rivojlanishi bilan ko'ndalang o'lchamlarning oshishi, va sferiklik indeksining ortishi ChQ ning sferik shaklga ega bo'lishiga olib keladi [18,88,155].

Bemorlarda yurak ChQ exokardiografik ko'rsatkichlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, hKFT ≤ 60 ml/daqqa guruhdagi bemorlarda yurak remodellashuv ko'rsatkichlaridan - ODX, OSX ishonchli darajada yuqori ekanligi aniqlandi. SYuE II va III FK bo'lgan bemorlarda Intramiokardial qorinchalar taranglashuvining ortishi, yurak kameralarining kengayishiga qaramasdan, zarb hajm ko'rsatkichlari pasayish tendensiyasi bilan me'yoriy chegarada qoldi. SYuE da FC ortishi bilan, ChQMMI va devor qalinligi ishonchli xarakterga erishmagan holda, ammo oshish tendensiyasiga ega edi. Miokardning ishemik remodellanishi natijasida ChQ miokardidagi patologik o'zgarishlar ChQ ning geometrik shaklini yo'qotib, sferik bo'lib qolganligi bilan namoyon bo'ldi. ChQ ning geometrik qayta tashkil etilishini baholash uchun quyidagi parametrlar hisoblab chiqilgan: ChQ devorining nisbiy qalinligi, ISd va ISs. hKFT ≤ 60 ml/daqqa bo'lgan bemorlar guruxida bu ko'rsatkichlar hKFT > 60 ml/daqqa bo'lgan bemorlarga qaraganda

devorning nisbiy qalinligi 6,3% ga ($r < 0,05$), ISd d - 10,3% ga ($r < 0,01$)ga; ISs - mos ravishda 11,2% ga ($r < 0,01$) kamaygan.

Oxirgi sistolik davrda miokard ichki bosimining oshishi SYuE hKFT < 60 ml/daqqa bemorlarda MS mos ravishda 22,9% ga ($r < 0,05$) ishonarli darajada oshishi bilan tavsiflanadi. Olingan OF ko'rsatkichlarini va ularning ODYuS bilan aloqasini tahlil qilganda, ikkala guruhdagi bemorlarda ODYuS masofasi va OF ko'rsatkichi o'rtasida yuqori bevosita korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi ($r=0,69$, $r=0,71$).

Shunday qilib, diastolik disfunktsiya turlarini tahlil qilish SYuE darajasining oshishi bilan DD bor bo'lgan bemorlar sonining ko'payishini, SYuE bilan kasallangan bemorlarda relaksatsiya buzilishining ustunligini va SYuE FC ning oshishi bilan diastolik disfunktsiyaning restriktiv turi bo'lgan bemorlar sonining ko'payishini ko'rsatdi.

ChQ diastolik to'lishining buzilishining restriktiv turi yurak-qon tomir o'limini va ChQ ni dezadaptiv remodellanishining eng muhim ko'rsatkichidir. NYHA ma'lumotlariga ko'ra, SYuE bilan kasallangan bemorlarda jismoniy yuklamalarga chidamlilik va HS restriktiv diastolik disfunktsiya bilan yuqori darajada bog'liq ekanligi isbotlangan va SYuEda sistolik funksiya va boshqa adaptiv va kompensator mexanizmlarning holatidan qat'i nazar, DD ning restriktiv turini aniqlash kasallikning yanada og'ir kechishini ko'rsatadi [77,122].

Bemorlarda SYuE ning zo'rayishi yurak-qon tomir tizimi funksiyasidagi o'zgarishlari bilan birga keladi, ular dastlab kompensator bo'lib, keyin patologik holga o'tadi [23]. Ushbu holat yurakdagi strukturaviy va funksional o'zgarishlar va SYuE zo'rayishi o'rtasidagi patogenetik munosabatlarni o'rganishga ilmiy qiziqishning sababi bo'lib, qon tomirlarini remodellanishiga ta'sir qilishi natijasida a'zolarining qon oqimining ta'minlashi bilan bog'liqdir [88,114].

Buyraklar organizmning mikrosirkulyatsiya tizimining ajralmas va muhim qismi, metabolik va gumoral jarayonlarning muhim a'zosidir, shuning uchun KFT ning pasayishi YuQTK ning noqulay prognozining belgisi sifatida qabul qilinadi [91,146]. Epidemiologik va populyatsion tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki,

hatto eng erta subklinik buyraklar disfunktsiyasi ham YuQTA va o'lim uchun, shuningdek, YuQTK bilan kasallangan bemorlarda takroriy asoratlari uchun mustaqil va xavf omilidir [37,90].

SYuE rivojlanishda ChQ disfunktsiyasi asosiy qo'zg'atuvchidir va ChQ OF SYuE prognozini belgilovchi asosiy omil hisoblanadi; buyraklar funksiyasining buzilishi ham SYuE bilan kasallangan bemorlarda yomon prognozning eng muhim bashoratchisi hisoblanadi, hatto kasallikning YuE og'irligidan va ChQ OF dan ham muhimroq mezonini hisoblanadi [166,170]. KFT <60 ml / daqiqa / 1,73 m² bo'lsa, o'lim xavfi 2,1 baravar ortadi, ChQning sistolik funksiyasi pasayganda, BE bilan kasallangan bemorlarda o'lim xavfi 3,8 marta, sistolik funksiyasi o'zgarmagan holda esa - 2,9 barobar ortadi. ChQ miokardi qisqarishining jiddiy buzilishida KFTning pasayishi, qoida tariqasida, boshqa salbiy markerning paydo bo'lishi bilan mos keladi, masalan qon zardobidagi natriyuretik peptidlar konsentratsiyasining ortishi bilan [109,172]. Buyraklarning funksional holatini baholash profilaktika va terapevtik tadbirlarni tanlashda muhim ahamiyatga ega [14,79].

Giperfermenturiya, marker sifatida, buyrakdagi glomerulyar va kanalcha apparatlarning disfunktsiyasini tavsiflaydi. Fermenturiyaning muxim mexanizmi epiteliy hujayralarning nekrozi bo'lib, bu sitozolik moddalarni siydikka ajralib chiqishiga olib keladi, masalan LDG va mitoxodrial fermentlar. Yuqoridagilarga asoslanib, buyrak naychalari disfunktsiyasini erta tashxislash uchun ferment testlaridan foydalanish istiqbolli deb hisoblanadi. Buyrak naychalari disfunktsiyasini ko'rsatuvchi giperfermenturiya klinik yaqqol ifodalangan diabetik nefropatiya vaqtida 66-100%, proteinuriyasiz qandli diabetli bemorlarda 15-65% holatlarda aniqlanadi [5,143].

Tadqiqotimizda buyraklarning funksional holatini, ularning tubuloepitelial tizimini baholash uchun biz peshobdagi fermentlar darajasini aniqlash usulidan foydalandik: ALT, AST va IF. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, buyrak kanalchalarining funksional holatini tavsiflovchi peshobdagi fermentlar darajasi SYuE zo'rayishi bilan peshobda ALT, AST, IF ning ishonarli darajada oshishi (r

<0,05) bilan birga kechadi. Peshobdagi ALT, AST va IF fermentlari darajasining dastlabki ko'rsatkichlarini tahlil qilish nazorat guruhlari bilan solishtirganda SYuE I FC bo'lgan bemorlarda 12,5%, 13,6% va 26,8% ga ishonarli oshishini ko'rsatdi ($r < 0,01$), SYuE II FC bo'lgan bemorlarda - 14,9%, 18,4% va 33,5% ($r < 0,01$), SYuE III FC bo'lgan bemorlarda – 28,5%, 28,6% va 39,6% ($r < 0,001$)ga ishonarli oshishi aniqlandi.

Fermenturiya ko'rsatkichi hKFT ko'rsatkichi bilan bog'liq tahlil qilinganda bu ko'rsatkichlarning hKFT ≤ 60 ml/daqiqa guruhdagi bemorlarda ALT, AST, IF ko'rsatkichlarining buyraklar disfunktsiyasi bo'lmagan bemorlarga nisbatan 33,8%, 38,6% va 45,2% ($r < 0,001$) ishonchli yuqori ekanligi aniqlandi.

Ko'pgina tadqiqotchilarning e'tiborini kardiorenal sindromli bemorlarda buyrak va yurak yetishmovchiligi evolyusiyasini tavsiflovchi kanalchalarning zararlanishining yangi biologik markerlarini izlashni, ularning konsentratsiyasini kuzatib borish jalb qiladi [37,146].

Giperfermenturiya, marker sifatida, buyrakdagi glomerulyar va kanalcha apparatlarning disfunktsiyasini tavsiflaydi. Bizning tadqiqotimizda buyraklarning funksional holatini, ularning tubuloepitelial tizimini baholash uchun biz peshobdagi fermentlar darajasini aniqlash usulidan foydalandik: ALT, AST va IF. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, buyrak kanalchalarining funksional holatini tavsiflovchi peshobdagi fermentlar darajasi YuE zo'rayishi bilan peshobda ALT, AST, IF ning ishonarli darajada oshishi ($r < 0,05$) SYuE FC ning oshishi bilan birga kechadi. [15, 64].

Shunday qilib, IFning chiqarilishi cho'tkali chegara va proksimal kanalchalar epiteliysining sitoplazmatik membranasining shikastlanishi bilan bog'liq va peshobdagi IF faolligini aniqlash sitomembranalarning sirt tuzilmalariga zarar yetkazilish darajasini baholash uchun ishlatilishi mumkin [136]. ALT va AST fermentlari hujayralar sitozolida joylashgan bo'lib, ularning ko'payishi sitozol tarkibiy qismlarining kanalchalar ichiga chiqishi bilan kanalchalar epiteliyining sitoplazmatik membranalarning chuqur zararlanishini ko'rsatadi [81].

Fermenturiya va KFT darajasini aniqlash orqali SYuE II-III FC bilan asoratlangan YuIK bo'lgan bemorlarda subklinik buyrak disfunktsiyasini erta aniqlash mumkin. Bizning tadqiqotimizda aniqlangan YuE darajasining oshishi bilan siydikdagi fermentlar darajasining ishonarli darajada oshishi buyraklarning tubuloepitelial apparati shikastlanishining dastlabki belgisi, SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyraklar funksiyasi buzilishi va yomon prognozining prediktoridir [130,151].

Adabiyotlarga ko'ra, nefronlarning umumiy soni, hatto deyarli sog'lom odamlarda ham o'nlab marta farq qilishi mumkin [99]. Nefronlarning umumiy sonining kamayishi to'g'ridan-to'g'ri tug'ilish vazniga va aksincha - yoshga va o'rtacha ko'pgina hajmiga bog'liqligi ko'rsatildi [119]. Nefronlari kam sonli, ishlaydigan nefronlarning kompensatsion gipertrofiyasi bo'lgan odamlar turli xil buyrak patologiyalariga ko'proq moyil bo'ladilar [40,126]. SYuE bilan kasallangan bemorlarda nefronlar soni SYuE ligi bo'lmaganlarga qaraganda kamroq bo'lishi mumkin [112].

SYuE bilan kasallangan bemorlarda kasallikning zo'rayishi bilan subklinik buyraklar disfunktsiyasi qayd etiladi, bu KFT ning pasayishi, fermenturiya darajasining oshishi (ALT, AST, peshobda ishqoriy fosfataza), buyrak qon oqimining pasayishi bilan tavsiflanadi va SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyrak disfunktsiyasining ishonchli prediktori sifatida qaralishi mumkin va buyraklarning funksional holatini erta tashxislash uchun ishlatilishi mumkin.

SYuE va buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishida endoteliy disfunktsiyasiga katta ahamiyat beriladi. SYuEli bemorlarda kasallik asosiy patogenetik mexanizmlaridan biri sifatida NO sintezi pasayishini kuzatilishi mumkin. Tomir devorida NO yetishmovchiligi sababi sifatida, bir tomondan ma'sul ferment - endotelial NO - sintaza (eNOS) ekspressiyasi tormozlanishi oqibatida uning sintezi kamayishi, ikkinchi tomondan oksidativ stress jarayonining asosiy bo'g'ini hisoblangan superoksid anioni hosil bo'lishi NO molekulasini kimyoviy neytralizatsiyasiga sabab bo'ladi [95].

SYuE mavjud bo'lgan bemorlarda endotelial disfunktsiya NO-sintaza ekspressiyasi pasayishi va NO metabolitlari (NO₂-NO₃) kamayishi bilan birga kechdi. I FS bemorlarida bu ko'rsatkich nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan 14,9% ($P<0,05$) ga pastligi aniqlandi. SYuE II va III FS bemorlarida bu ko'rsatkichning pasayishi nazorat guruhidagi ko'rsatkichlarga nisbatan mos ravishda 29,8 ($P<0,05$) va 36,1% ($P<0,001$) ni tashkil etdi. Bundan tashqari, nitrat reduktaza - iNOS miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan SYuE I FS bemorlarida 2,1 marotaba, II FSda 3,4 marotaba va III FSda 4,2 marotaba ortishi aniqlandi.

SYuEni buyraklar disfunktsiyasi bilan kechishi endotelial disfunktsiya NO-sintaza ekspressiyasi pasayishi bilan xarakterlandi va nazorat guruhiga nisbatan eNOSning KFT <60ml/daq bemorlar guruhida 42,7%ga ($R<0,001$) va KFT >60ml/daq bemorlarda 24,7% ($P<0,05$)ga kamayishi aniqlandi, hamda ular $6,29\pm0,07$ va $8,31\pm0,09$ mkmol/daq/l ni tashkil etdi. Bu o'z navbatida nitrit reduktaza ko'rsatkichi – iNOSning ortishi bilan xarakterlandi: KFT <60ml/daq bemorlar guruxida bu ko'rsatkich miqdori nazorat guruhiga nisbatan 3,4 marotaba oshishi kuzatildi va ko'rsatkich $2,04\pm0,05$ mkmol/daq/lni tashkil etdi. KFT >60ml/daq bemorlarda bu ko'rsatkich $1,57\pm0,07$ mkmol/daq/ni tashkil etib, nazorat guruhiga nisbatan 2,6 barobar ortishi bilan xarakterlandi. Endotelin - 1 ko'rsatkichi miqdori nazorat guruhiga nisbatan KFT <60ml/daq bemorlar guruxida 2,3 barobarga ($P<0,01$) va KFT >60ml/daq bemorlarda 1,6 barobarga ($P<0,05$)ga oshishi kuzatildi. Bunda SYuEli bemorlar guruxida KFT ko'rsatkichi va endoteliy funksiyasi ko'rsatkichlari orasida yuqori darajadagi korrelyatsion bog'lanish aniqlandi ($r=0,64$, $p<0,05$).

NO sintazaning me'yorida ishlovchi endoteliy L-arginindan endotelial NO – sintaza yordamida –tomir bazal tonusini ushlab turish uchun muhim bo'lgan NO ni uzluksiz bazal ishlab chiqarilishi bilan farqlanadi. NO angioprotektiv xususiyatga ega bo'lib, tomir silliq mushaklari va monotsitlar proliferatsiyasini tormozlab, tomir remodellashuvi jarayoni –tomir devori patologik qayta qurilishiga qarshi xarakat qiladi. Zamonaviy fundamental kardiologiyada endoteliy shikastlanishi

jarayonida asosiy rolni xujayra ichida erkin radikallarni to'planishi, xujayra funksiyasi va butunligiga salbiy ta'sir qiluvchi oksidlanuvchi stress deb ataluvchi jarayonga beriladi [42, 149]. SYuEda o'tkir gipoksiya sharoitida xujayrada erkin radikallarning to'planishi oksidlanish fosforillashning uzilib qolishi va oksigenazalarning faollashuvi hisobiga autokatalitik jarayon yuz beradi. Erkin radikal jarayoniga qarama qarshi ravishda organizmda antioksidant tizim (AOT) mavjud bo'lib, organizmda gomeostazni saqlash va qo'llab quvvatlashga yo'naltirilgan xujayra, to'qima, a'zo va tizimlar himoya mexanizmi yig'indisi hisoblanadi. Bu ikkala qarama qarshi tarkiblar o'rtasidagi muvozanat fiziologik optimal xolati - perekisli oksidlanish jarayonini ma'lum past darajada ushlab turadi, zanjirli oksidlanish jarayonini rivojlanishiga to'sqinlik qiladi va organizmning antioksidant statusini xarakterlaydi [88,145]. Oksidativ stress kuchayganda xosil bo'ladigan kislorodning faol shakllari tomir endoteliysini shikastlaydi va azot oksidi (NO) sekresiyasini kamaytiradi, bu esa endoteliy disfunksiyasini chuqurlashtirib, vazokonstriksiya, giperkoagulyatsiya va silliq mushak xujayralarini proliferatsiyasi oshiradi [78,141].

Tekshiriluvchi bemorlarda oksidativ stress jarayonlari kuchayishi MDA va AGP miqdorini oshishi bilan tavsiflanib, I FSda nazorat guruhiga nisbatan MDA miqdori oshishi 29,7% ni tashkil etib, II va III FS da bu ko'rsatkich sog'lom shaxslar ko'rsatkichiga nisbatan mos ravishda 2,5 va 3 marotaba yuqoriligi tasdiqlandi. SYuE I FSda AGP miqdori nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan mos ravishda 17,7%($R < 0,05$), II va III FSda 60,3% va 85,4% ($R < 0,01$)ga yuqoriligi aniqlandi. ONOO-hosil bo'lishi sog'lom shaxslar ko'rsatkichiga nisbatan SYuE I FS bemorlarida 1,9 marotaba, II FS 2,5 marotaba, III FSda 3,1 marotaba ortishi ko'pgina fermentlar tizimi, shu bilan birga antioksidant tizim fermentlari SOD va katalazalar to'qima strukturasi ushlanib qolinishiga olib keladi. SYuE bemorlarida SOD ko'rsatkichi nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda, I,II, III FSlarda 19,4; 34,5 va 38,7% ga pasayganligi aniqlandi.

Antioksidant tizim faolligi pasayishini katalaza miqdorini SYuE I, II, III FS bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda 34,5; 51,9 va 58,3% ga

pasayishi orqali kuzatish mumkin. SYuE bemorlarida endotelin – 1 va eNOS ko‘rsatkichi orasida ($r=-0,73$, $R<0,001$) va ONOO- o‘rtasida ($r=0,84$; $R<0,001$) yuqori korrelyatsion aloqa mavjudligi aniqlandi. Yuqori korrelyatsion aloqa oksidativ stress ko‘rsatkichlari va SYuE FS lari bilan xam aniqlandi ($r=0,71$; $R<0,001$).

SYuEli bemorlarda oksidativ stress jarayonlarini KFT bilan bog‘liq holatda o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, antioksidant fermentlar miqdori KFT $<60\text{ml/daq}$ bemorlar guruhida ishonchli past bo‘ldi.

Oksidlanish stress markerlarining zardobdagi yuqori miqdori miokardial disfunksiya, xolatning og‘irligi va funksional sinf (FS), buyraklar funksiyasi, C-reaktiv oqsilning zardobdagi darajasi ortishi va NT-pro-BNP kabi ma’lum noxush prognostik markerlar bilan o‘zaro korrelyatsion bog‘langan [58,104].

NO-sintaza azot oksidi (NOS) fermenti ta’sirida hosil bo‘ladi. NO-sintaza uchta asosiy izoforma ko‘rinishida mavjud, ular o‘zini nomini ilk bor aniqlangan xujayra tipi bo‘yicha olgan: neyronal NO-sintaza (nNOS yoki NOS I), endotelial NO-sintaza (eNOS yoki NOS III) va makrofaglar NO-sintazasi yoki indutsibel NO-sintaza (iNOS yoki NOSII). Neyronal va endotelial NO sintazalar muqim faollikdagi fermentlar hisoblanadi, makrofagal yoki indutsibel NO-sintazalar faolligi ko‘proq sitokinlar orqali boshqariladi. Endotelial NO-sintaza endoteliy hujayralarida muqim ekspressirlanadi [115,148]. SYuEda endoteliy funksiyasining ahamiyatli buzilishi endotelin - 1ning ekspressiyasi, sintezi va miqdorining oshishi bilan bog‘liq bo‘lib, u keskin yaqqol tomirlarni toraytiruvchi xususiyatga ega, miokard gipertrofiyasi rivojlanishida ishtirok etadi, yurak mushagida fibroz rivojlanishi va kollagen sintezini stimullaydi [86,139].

Oxirgi yillarda endotelial disfunksiya rivojlanishida keng muxokama qiliniyotgan genlardan biri endotelial NO-sintaza (eNOS) hisoblanadi. Endotelial NO-sintaza (eNOS) geni azot oksidi (NO) sinteziga javobgar bo‘lib va qon tomir tonusi regulyatsiyasida, tomir devori silliq mushak faoliyatida va tromb hosil bo‘lish jarayonlarida kalit fermenti hisoblanadi. eNOS kodlanuvchi gen, 7q35-36 xromosomasida joylashadi, 26 ekzonlardan tashkil topgan va 1203

aminokislotadan iborat 135 kD mol. massali oqsil bilan kodlanadi. eNOS geni promotori bir nechta domenlarni saqlaydi, ya'ni transkripsiyaning bir qator omillari bilan boshqariladi [103,148].

Endotelial NO-sintaza geni endoteliyda (NO) azot oksidi sinteziga javob beruvchi, qon-tomirlar tonusi regulyatsiyasida, tomir devori silliq mushaklari faoliyatida va tromb hosil bo'lishi jarayonlariga ishtirok etuvchi muhim ferment hisoblanadi. Endoteliy disfunktsiyasi rivojlanishini genetik determinantlari - endotelial NO-sintaza geni T786C polimorfizmi o'zbek millatiga mansub SYuE bo'lgan 114 bemorda o'rganilganda olingan natijalar T allellar 77,2% va C allellar 22,8% ni tashkil etdi. O'zbek millatiga mansub sog'lom shaxslar guruhida T allellar 85,3%ni tashkil etdi. SYuEli bemorlarda T786C promotorning T/T genotipi 55,6%, T/C genotipi 43,2% va C/C genotipi 1,2% bemorlarda aniqlandi.

Natijalar tahlili SYuEli bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmining T/T genotipining uchrashi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli kamayishini ko'rsatdi(55,6% bemorlar guruhida va 70,7% nazorat guruhida, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; $OR=0.5$; 95% CI 0.302-0.907).

Nazorat guruhida populyatsion chastota tahlili ko'rsatishicha: XVM bo'yicha allellar taqsimlanish chastotasi $T=0.85$; $C=0.15$; nazorat guruhida XVM bo'yicha genotiplar kutilayotgan chastota taqsimlanishi: $T/T=0.73$; $T/C=0.25$; $C/C=0.022$ ni, shuningdek genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi: $T/T=0.71$; $T/C=0.29$; $S/S=0.0$. ($\chi^2=2.2$; $R=0.1$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida) ni tashkil etdi. SYuE bemorlarida XVM bo'yicha allellar taqsimlanish chastotasi $T=0.77$; $C=0.23$ ni tashkil etdi.

XVM bo'yicha genotiplartaqsimlanishining kutilayotgan chastotasi: $T/T=0.59$; $T/C=0.36$; $C/C=0.05$ ni tashkil etdi. Bemorlar guruxida XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi: $T/T=0.56$; $T/C=0.43$; $C/C=0.01$ ni tashkil etdi (ishonchlilik: $\chi^2=4.1$; $R=0.04$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida). XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilishi bemorlar guruhida: $T/T=0.53$; $T/S=0.45$; $C/C=0.02$ ni tashkil etdi ($\chi^2=6.1$; $R=0.01$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida).

Yuqoridagi parametrlarning SYuE FSga bog'liq ravishda tahlili shuni ko'rsatdiki: SYuE I FS XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: $T=0.83$; $C=0.17$ ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.69$; $T/C=0.28$; $C/C=0.03$ ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.67$; $T/C=0.33$; $C/C=0.00$ ni tashkil etdi ($\chi^2=0.4$; $R=0.5$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida). SYuE II FS bemorlarida XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: $T=0.73$; $C=0.27$ ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.54$; $T/C=0.39$; $C/C=0.07$ ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.50$; $T/C=0.47$; $C/C=0.03$. ($\chi^2=1.1$; $R=0.3$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida). SYuE III FS XVM bo'yicha allellar taqsimlanishi chastotasi: $T=0.78$; $C=0.22$ ni va genotiplar taqsimlanishi kutilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.61$; $T/C=0.34$; $C/C=0.05$ ni tashkil etdi. XVM bo'yicha genotiplar taqsimlanishi kuzatilayotgan chastotasi bemorlar guruhida: $T/T=0.56$; $T/S=0.44$; $C/C=0.00$ ($\chi^2=3.0$; $R=0.08$ kutilayotgan va kuzatilayotgan oralig'ida).

Bemorlarda T786C polimorfizmi allel va genotiplarining kasalliknik FS bilan bog'liq tahlili, T allellar SYuE I FS bemorlarida 83,3% holatda, II FS bemorlarida 73,3% va III FS SYuE bemorlarida 78,2% hollarda uchrashini ko'rsatdi. S allellar mos ravishda bemorlar FS ortishi bilan ishonchli ko'p uchrashi aniqlandi. T/T genotip SYuE I FS bemorlarida 66,6% ni, II FS bemorlarida – 50% ni va III FSda – 56,4% ni tashkil etishi aniqlandi. T/C genotip SYuE I FS bemorlarida – 33,3% ni, II FSda – 46,6% ni va III FS bemorlarida - 43,6% ni tashkil qildi. Nazorat guruhidagi bu ko'rsatkichlar: T/T – 70,7% va T/C – 29,3% ni tashkil etdi.

Shunday qilib, endotelial NO-sintaza geni T786C allel va genotiplari taqsimlanishini o'rganish shuni ko'rsatdiki, o'zbek millatiga mansub SYuE bemorlarida ham, sog'lom shaxslarda ham endotelial NO-sintaza geni T786C polimorfizmi T/T va genotiplari ustunligi bilan tavsiflanadi va bu ko'rsatkichlarni

baholash SYuE rivojlanishi va zo'rayishi, shuningdek endoteliy disfunktsiyasini erta aniqlash uchun prognostik samarali marker bo'lib hisoblanadi.

NO-sintaza geni T786C polimorfizmini SYuEda buyraklar disfunktsiyasi bilan bog'liq holda o'rganishda KFT > 60 ml/daq bemorlar guruhida T allel uchrashi 78%ni tashkil etdi, KFT <60 ml/daq bemorlarda 67.3%ni tashkil etdi. S allel KFT <60 ml/daq bemorlar guruhida 1.5 marta ko'proq uchradi va 32.7% holatda hamda KFT > 60 ml/daq bemorlar guruhida 22%da aniqlandi. KFT <60 ml/daq bemorlarda T/S genotip uchrashi 57.7%ni va KFT > 60 ml/daq guruh bemorlarida 41.8%ni tashkil etdi. Nisbat koeffitsient bo'yicha noxush T/C genotip uchrashi buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfini 1,8 marta oshiradi ($\chi^2=4.3$; $R=0.04$ (95% CI1.02- 3.09), shu sababli uni buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi prognostik mezoni sifatida qabul qilish mumkin.

Natijalar tahlili SYuEli bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmining T/T genotipining uchrashi nazorat guruhiga nisbatan ishonchli kamayishini ko'rsatdi(55.6% bemorlar guruhida va 70.7% nazorat guruhida, $\chi^2=5.7$; $P<0,02$; $OR=0.5$; 95%CI0.302-0.907). Nisbat koeffitsient bo'yicha noxush T/C genotip uchraganda buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi 1,8 marta oshadi $\chi^2=4.3$; $R=0.04$ (95% CI1.02- 3.09), shu sababli bu genotipni buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfi prognostik mezoni sifatida qabul qilish mumkin

Shunday qilib, NO-sintaza geni determinantlarini o'rganish SYuE bilan kasallangan bemorlarda T786C polimorfizmining T/C genotipi va kasallik og'irlik darajasi bilan assotsiatsiyasi aniqlandi. Ammo CYuE bilan kasallangan bemorlar NO-sintaza geni T786C polimorfizmining xususiyatlarini o'rganish bo'yicha olib borilgan tadqiqotda CYuE I FS rivojlanish xavfi va bu genning predispozitsion allel va genotipik polimorfizm variantlarining tarqalishi o'rtasida bog'liqlik yo'qligi va bu SYuE I FS rivojlanish xavfini tahmin qilish uchun marker sifatida foydalanish imkonini bermasligi malum bo'ldi. Aniqlangan yuqori NO-sintaza geni T786C polimorfizmining statistik ahamiyatga ega bo'lgan T/C genotipi SYuEda buyraklar disfunktsiyasi rivojlanishi xavfini oshiruvchi mustaqil marker sifatida muhim rol o'ynaydi.

Oxirgi o'n yilda o'tkazilgan GWAS nomli to'liq genomli tadqiqotlar natijasi bo'yicha buyraklar faoliyatida va ularning kasalliklarida genetik omillar o'rnini chuqur tahlil qilindi. Bu tadqiqot buyraklar faoliyati bilan bog'liq bo'lgan xolatlar tahlil qilinganda, 50 dan ortiq genlarning ahamiyati bor ekanligini ko'rsatib berdi. Bu tadqiqotdagi ekperimental tekshirishlar ma'lum bir gen allellari buyrakning monogen kasalliklari kelib chiqishi sababi bo'lishi mumkin ekanligini tasdiqladi. Bu tadqiqot doirasidagi populyatsion tekshirishlar buyrak kasalliklarining og'ir turlari rivojlanishidagi allel va genotipdar o'rnini ko'rsatib berdi [127,177].

Bir qator mualliflar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmining C allel va T/C genotipi buyraklar disfunksiyasi rivojlanishi va noxush prognostik omil sifatida aniqlangan. Shu bilan birga, T allel va T / T genotipi SYuE ning rivojlanish va kechishining protektiv omili sifatida ko'rsatilgan [147,177].

O'zbek millatiga mansub SYuE bilan xastalangan bemorlarda genetik model asosida NO-sintaza T786C geni polimorfizmining kasallik prognozidagi ahamiyatini baholash natijasida NO-sintaza va endotelin-1 miqdori orasida assotsiatsiya mavjudligi aniqlandi: T/T genotipli bemorlarda endotelin-1 miqdori $9,34 \pm 0,24$ pg/ml ni tashkil etgan bo'lsa, T/C genotipda bu ko'rsatkich 60%ga yuqori bo'lishi bilan namoyon bo'ldi. Nitrit reduktaza (iNOS) va NADPH-diaforaza (eNOS), ko'rsatkichlari ham T/C genotipli SYuEli bemorlarda T/T genotipli bemorlardan ishonchli farq qilishi aniqlandi.

Yurak qon tomir kasalliklar xususan SYuE rivojlanishida endoteliy disfunksiyasi o'ziga xos o'rinni egallaydi va patologiya rivojlanishi to'qima va qonda aylanib yuruvchi RAAT va SAT faolligi oshishi, endotelial NO-sintaza ekspressiyasining susayishi, qon oqimini surunkali pasayishi va "taranglik siljishiga" nisbatan tomir reaksiyasining buzilishi, yallig'lanish oldi sitokinlari miqdorining ortishi, erkin radikallar konsentratsiyasining ortishi ishtirok etadi [91,144].

Tadqiqotga jalb qilingan bemorlar bir yil davomida kuzatuvga olindi. Bir yillik kuzatuvdagi bemorlarni tahlil natijalarini baholash 30 ta bemor takroriy

shifoxonaga yotganligini ko'rsatdi, ulardan 13ta bemorda takroriy nofatal MI va 5ta fatal MI qayd etildi. O'lim ko'rsatkichi 10tani tashkil etdi va 5 ta holatda to'satdan o'lim qayd etildi. SYuE bilan takroriy shifoxonaga yotqizilganlar soni ko'proq KFT <60 ml/daq. bo'lgan bemorlarda kuzatildi: 10ta bemorda nofatal miokard infarkti va 4ta bemorda fatal MI. Prognoz ko'rsatkichlari tahlil qilinganda, 69,2% nofatal MI, 80% fatal MI va 70%da o'lim ko'rsatkichi T/C genotipli bemorlarda sodir bo'lgani aniqlandi.

Genetik model asosida SYuE bemorlarda endotelial NO – sintaza T786C geni polimorfizmining kasallik prognozidagi ahamiyatini baholash buyraklar disfunktsiyasi uchun noxush prognostik omil sifatida T/C genotip ekanligi aniqlandi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, buyraklar funksiyasi buzilganligini erta aniqlash ilgari davolanmagan bemorlarda ChQ va buyraklar disfunktsiyasi mavjudligini samarali skrining qilish, SYuE murakkab shakllarini differensial diagnostika qilish, SYuE bilan kasallangan bemorlarda terapiya va prognoz samaradorligini baholash imkonini beradi. SYuEda - yurak otilishining pasayishi va natijada arterial o'zanni to'lishining pasayishi bilan, buyrak gipoperfuziyasi, buyrak tomirlarining qarshiligining oshishi va buyrak qon oqimining pasayishi tufayli BD rivojlanadi deb taxmin qilinadi [24, 147].

SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyraklar disfunktsiyasi mavjudligi noxush klinik oqibat prediktori bo'lib hisoblanadi, uning SYuEda tarqalganligi 25-60%gachani tashkil qiladi. Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) populyatsiyasida ko'ptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT)ning pasayishi noxush prognostik mezon sifatida baholanadi: KFT<60 ml/daq./1,73m² bo'lganda o'lim havfi 2,1 marotabaga ortadi, buyrak yetishmovchiligi mavjudligida ChQ sistolik funksiyasi pasayishi bemorlar o'limi havfini 3,8 martaga oshiradi [69,128]. Buyraklar funksiyasini hisobga olgan holda SYuE kechishini bashorat qilishda parametrlarning ahamiyatini baholash, Bayes formulasi, ya'ni ehtimollik nazariyasiga asoslangan usul hamda Valdning ketma-ket tahlili usuliga asoslangan. Differensial diagnostik jadvallarini ishlab chiqish uch bosqichni o'z ichiga oldi:

birinchi bosqich - og'irlik darajasi bo'yicha SYuEdagi belgining yaqqolligini tekshirish, diagnostik koeffitsientlarni (DK) hisoblash va har bir belgining axborotlilikini aniqlash edi. Ikkinchi bosqich - yuqori axborotlilikka ega bo'lgan belgilarni (0,5 dan ortiq yoki teng) o'z ichiga olgan diagnostik jadvallarini tuzish. Uchinchi bosqich - to'g'ri tashxis qarorini qabul qilish imkonini beradigan diagnostika chegaralarini tanlash (diagnostik koeffitsientlar yig'indisi). SYuE kechishini bashorat qilish uchun har bir belgini aniqlashning sezgirligi, o'ziga xosligi va prognostik ahamiyatini baholash tuzilgan qaror matritsasi va tegishli formulalar asosida amalga oshirildi.

Bir qator ko'pmarkazli klinik va retrospektiv tadqiqodlarning natijalariga ko'ra prognozni belgilovchi omillarning ko'pqirrali va murakkabligi aniqlangan. Genetik model asosida SYuE bemorlarda endotelial NO – sintaza T786C geni polimorfizmining kasallik prognozidagi ahamiyatini baholash buyraklar disfunktsiyasi uchun noxush prognostik omili sifatida C allel va T/C genotip ekanligi aniqlandi.

Taklif etilgan usuldan foydalanish SYuE bilan kasallangan bemorlarni tezkor skrining tekshiruvidan o'tkazishga, SYuEning og'irligi va zo'rayishining prognozini hisoblash va baholashga imkon beradi. Shuningdek, buyraklar funksiyasining buzilishi va bemorlarning prognozini yaxshilashni hisobga olgan holda SYuE terapiyasining yuqori samaradorligiga erishish mumkin bo'lgan bir guruh belgilar aniqlandi.

Amaliy sabablarga ko'ra, klinitsist uchun kasallikning salbiy kechishiga ega bo'lishini bashorat qilish bemorning profilini aniqlash juda muhimdir. Shu munosabat bilan, kasallikning og'irligi va salbiy kechishini baholash uchun bemorning individual xavf stratifikatsiyasini baholash maqsadida biz bexato ehtimollikni aniqlash uchun diagnostika jadvalida to'plangan individual belgilar to'plami bo'lgan modelni ishlab chiqdik. SYuE kechishini buyraklar holatini hisobga olgan holda erta prognozlash maqsadida kasallik klinik-funktsional mezonlari kompleks baholab, har bir mezonning diagnostik qiymati va prognostik ahamiyatini hisobga olgan holda ehtimollik nazariyasiga asoslangan yondashuv

asosida prognostik matritsa yaratildi va uning asosida bemorning individual xavf-stratifikatsiyasini baholash uchun xatosiz prognoz ehtimolini aniqlaydigan va kasallik kechishini bashoratlaydigan dastur-kalkulyator ishlab chiqildi.

Tadqiqot yakunida olingan klinik-funksional, biokimyoviy, immunoferment va molekular-genetik tadqiqotlar natijasida SYuE klinik kechishini buyraklar disfunksiyasini hisobga olgan holda prognozlash algoritmi ishlab chiqildi. Bu algoritmni amaliyotda qo'llash SYuE kechishini baholagan holda zo'rayishining individual prognozini amalga oshirish imkonini yaratadi hamda beradi va yuqori xavf guruhiga kiradigan bemorlarni kuzatuvga olish, profilaktika choralarini kuchaytirish va davolashni optimallashtirish, surunkali yurak yetishmovchiligi zo'rayish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni o'z vaqtida aniqlash va buyraklarning funksional holatini hisobga olgan holda profilaktika va davolash choralarini ko'rish imkonini beradi.

XULOSALAR

«Surunkali yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda buyraklar disfunktsiyasini erta tashxislash va prognozlash» mavzusidagi dissertatsiya ishi bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar natijasida quyidagi xulosalar olindi:

1. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan kasallangan bemorlarning 42,5 foizida buyraklar disfunktsiyasi aniqlandi va kasallik zo'rayishi hKFT pasayishi bilan assotsiirlandi. SYuEda buyraklar disfunktsiyasining erta prognostik prediktorlari sifatida hKFT ≤ 60 ml / daq. pasayishi hamda buyrak koptokchalari va naychalari zararlanishi ko'rsatkichlari bo'lgan fermenturiya darajasining oshishi aniqlandi.

2. Buyraklar disfunktsiyasi SYuE klinik kechishining yomonlashishi va zo'rayishi bilan bog'liq: hKFT ≤ 60 ml / daq. bo'lgan bemorlarda hKFT ≥ 60 ml / daqiqa bo'lgan bemorlarga nisbatan ODYuS ko'rsatkichi 24,3% ga past, KHBSH 17,3% ga yuqori bo'lib, ular orasida korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi - hKFT ≤ 60 ml / daq. va ODYuS ($r = 0,56$) hamda KHBSH ($r = -0,51$).

3. SYuE ning zo'rayishi NO - sintaza ekspressiyasining pasayishi bilan birga kechdi, bu endotelial NO - sintaza, NO metabolitlari (NO₂-NO₃), antioksidant fermentlar faolligining pasayishi va induksiyalangan NO sintaza darajasining, oksidativ stress ko'rsatkichlari - MDA, AGPning oshishi bilan tavsiflandi va bu jarayon KFT < 60 ml/daq past bo'lgan bemorlar guruhida ishonchli yuqori bo'ldi.

4. O'zbek millatiga mansub SYuE bilan xastalangan bemorlarda NO-sintaza geni T786C polimorfizmining T/C genotipi uchrashi buyraklar disfunktsiyasi rivojlanish xavfini 1,8 marta oshishi bilan tavsiflanadi ($\chi^2=4.3$; $R=0.04$) hamda SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyraklarning og'ir disfunktsiyalari bilan bog'liq bo'lgan mustaqil genetik marker deb hisoblash imkonini beradi.

5. SYuE bilan kasallangan bemorlarda genetik model asosida NO-sintaza T786C geni polimorfizmi xususiyatlarining kasallik prognozidagi ahamiyatini baholash natijasida T/S genotipi va kasallik noxush prognozi o'rtasida bog'liqlik aniqlandi. Buyraklar disfunktsiyasi ko'rsatkichlarini hisobga olgan holda SYuE

ning kechishini prognozlashning matematik usuli va yaratilgan algoritm bu bemorlarda yurak-qon tomir xavfi yuqori bemorlar guruhini o'z vaqtida aniqlash va davolash-profilaktika choralari samaradorligini oshirish imkonini beradi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. SYuE bilan kasallangan bemorlarda buyraklarning funksional holatini baholash uchun hisoblangan KFT ni, fermenturiyani aniqlash tavsiya etiladi va KFT ni pasayishi, peshobdagi fermentlar darajasining oshishi (ALT, AST va IF) buyraklar disfunksiyasining ishonchli erta prediktorlari hisoblanadi.

2. SYuE bilan kasallangan bemorlarda klinik va genetik prognozlarni hisobga olgan holda buyraklar disfunksiyasi rivojlanishini va zo'rayishini prognozlash yuqori xavf guruhli bemorlarni ajratish imkoniyatini beradi va kasallikning kechishini bashoratlash imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Alieva T.A., Kamilova U.K. Surunkali yurak yetishmovchiligi bilan xastalangan bemorlarda neyrohumoral tizim xolati va yurak remodellashuvi orasidagi bog'liklikni o'rganish // O'zbekiston Fanlar akademiyasi ma'ruzalari. - 2015; 5:104-106.
2. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. Кардиология, 2014; 12: 37-43.
3. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4165.
4. Бабинцева А.Г. Ферментурия, как маркер ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией. Журнал Почки, 2016; 4 (18): 17-22.
5. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79-81.
6. Беловол А.Н., Михайлова Ю.А., Петюнина О.В., Лапшина Л.А. Особенности кардиогемодинамики, изменений маркеров дисфункции почек и цитокиногенеза при хронической сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической болезнью почек. Украинский терапевтический журнал, 2012; 3-4: 20-25.
7. Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Патогенетические основы кардиоренального синдрома. Тер архив, 2012; 9: 97-103.
8. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. Серцева недостатність,

2013; 1: 5-16.

9. Благова О.В., Волков С.В., Недоступ А.В., Коробков А.О. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией и обратимой дилатацией камер сердца. Кардиология, 2016; 6: 102-108.

10. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал, 2013; 4: 28-32.

11. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Колесников В.С., Тараторина А.А., Зинкович М.И. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. Сердечная недостаточность, 2016; 17(1): 47-56.

12. Gadaev A.G., Kurbonov A.K., Turakulov R.I. Surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishida renin – angiotenzin – aldosteron tizimi genlar polimorfizmining ahamiyati //O‘zbekiston tibbiyot jurnali.- 2019, №1. - B. 43 - 47.

13. Gadaev A.G., Kurbonov A.K., Turakulov R.I. Surunkali yurak yetishmovchiligi rivojlanishida neyrohumoral omillar genlari polimorfizmining tutgan o‘rni // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. - 2019, №1. - B.15 - 20.

14. Галушкин А.А., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Горблянский Ю.Ю. Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек. Нефрология, 2013; 5: 49-54.

15. Галявич А.С., Мингалимова И.М., Галеева З.М., Балеева Л.В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал.2020;25(1):3671.

16. Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160.

17. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Латышев Т.В., Арутюнов Г.П. Распространенность хронической болезни почек у коморбидных пациентов. Клиническая нефрология, 2016; 3: 49-52.

18. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности. *Consilium medicum*, 2013; 15(10): 63-69.
19. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. *Ульяновский медико-биологический журнал*, 2015;4: 47-52.
20. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Клинические особенности, качество жизни и прогноз больных с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология*, 2015; 19(2): 63-67.
21. Жантудуева А.И., Батюшин М.М., Уметов М.А. Дисфункция почек у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*, 2015; 1: 29-32.
22. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25 (11)
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Перспективы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции системы натрийуретических пептидов в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. *Кардиология*, 2015; 6: 72-81.
24. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2016; 1: 44-57.
25. Кузьмин О.Б., Белянин В.В., Жежа В.В. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. *Ж. Сердечная недостаточность*, 2014; 15 (2): 126-131.
26. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Ландарь Л.Н. Нарушение функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // *Сердечная недостаточность*, 2016;17 (2): 147-143.
27. Kurbonov A.K. Surunkali yurak yetishmovchiligini tashxislash, oqibatlarini aniqlash va davolash samaradorligini baholashda biologik markerlarning

ahamiyati // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2019, №1. - С.26 - 31.

28. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Сердечная недостаточность, 2014; 2(83): 76-82.

29. Лашкул Д.А. Распространенность и корреляционно-статистические взаимосвязи дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Запорожский медицинский журнал, 2014; 1 (82): 26-29.

30. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Асрумян Э.Г. Ремоделирование почечных артерий – инициатор и мишень кардиоренального континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 1: 90-96.

31. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Попрыго М.В. Изучение особенностей течения декомпенсированой хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом. Российский кардиологический журнал, 2017; (8): 36-41.

32. Маринина О.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Логвиненко С.И., Придатчина Л.С. Диастолическая дисфункция миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. Научный результат, 2014; 20-23.

33. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):743-748.

34. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Распространенность почечной дисфункции и ее влияние на прогноз у пациентов с острой сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность, 2017; 18 (2): 87-93.

35. Мирсаева Г.Х., Мирончук Н.Н., Фазлыев М.М. Особенности оценки функционального состояния почек у больных хронической сердечной

недостаточностью ишемического генеза. Фундаментальные исследования, 2013; 9-3: 409-413. Ж. Научный результат, 2014; 1 (1): 20-23.

36. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.К. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический архив, 2016; 6: 4-8.

37. Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш., Абидова Д.Э., Аминов А.А., Алиева З.Х., Мун О.Р. Структура сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном и стационарных этапах (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ). Кардиология, 2016; 1-2: 42-47.

38. Нагайцева С.С. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. Альманах клин медицины, 2014; 3:37-45.

39. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Под ред. В.С. Моисеева, Н.А. Мухина. Российский кардиологический журнал, 2014; 8 (112): 7-37.

40. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Под ред. А.В. Смирнова. Нефрология, 2012; 16 (1): 15-89.

41. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению ХСН. Под ред. Мареева В.Ю., Агеева Ф.Т., Арутюнова Г.П. и др. Сердечная недостаточность, 2013; 14:7 (81): 379-472.

42. Нуритдинов Н.А., Авезов Д.К., Камилова У.К. Прогноз и качество жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Евразийский кардиологический журнал, 2017; 3: 37-38.

43. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2015;4 (201): 29: 11-

15.

44. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал, 2017; 1 (141): 1-81.

45. Рындина Н.Г., Кравчун П.Г., Шелест А.Н. и др. Качество жизни у анемичных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек. Запорожский медицинский журнал, 2013; 3 (78): 60-62.

46. Сергеева С.С., Новожилова Н.В., Кузнецова Т.Ю. Факторы риска диастолической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность, 2014; 1: 5-10.

47. Сивожелезова О.К., Иванов К.М. Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и деструктивными формами синдрома диабетической стопы. Вестник ОГУ, 2014; 6 (167): 229-232.

48. Сигитова О.Н., Архипов Е.В. Хроническая болезнь почек: новое в классификации, диагностике, нефропротекции. Вестник современной клинической медицины, 2014; 7 (1): 103-106.

49. Соловьёв Д.А. Особенности геометрии левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации. Молодой ученый, 2015; 20: 142-145.

50. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С. Особенности функционального состояния почек и возможности дополнительной медикаментозной коррекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией. Ж. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2016; 1 (57): 83-87.

51. Струтынский А.В., Горбачева Е.В., Баранов А.П. и соав. Особенности ремоделирования левого желудочка и формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и гипертонической болезнью. Сердечная

недостаточность, 2015; 2: 5-10.

52. Сыволап В.В., Лукашенко Л.В., Жеманюк С.П., Герасько М.П., Явичене Л.В. Возможности антагонистов альдостерона в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST без ХСН и постинфарктной ХСН с низкой фракцией выброса. Запорожский медицинский журнал, 2015; 6(93): 74-80.

53. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3919.

54. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. Практическая медицина, 2014; ТОМ 1.

55. Хазова Е.В, Булашова О.В, Малкова М.И. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина 2014; 6: 101-104.

56. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах. Терапевтический архив 2013; 1: 85-91.

57. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. Consilium medicum, 2014;16(7):51-64.

58. Шушляпин О.И., Шумова Н.В., Залюбовская Е.И., Добровольская И.Н, Рынчак П.И., Золотайкина В.И. Современные подходы к лечению ишемической болезни сердца с проявлениями хронической сердечной недостаточности. Журнал «Ліки України плюс», 2015, № 1 (22), с. 74-80.

59. Щекочихин Д.Ю., Козловская Н.Л., Копылов Ф.Ю. Особенности формирования кардиоренального синдрома при декомпенсации хронической сердечной недостаточности (Обзор литературы). Нефрология и диализ, 2013; 15 (1): 59-64.

60. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S.

Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction-an under-recognized clinical entity. *Heart Fail Rev.* 2019 Jul;24(4):421-437.

61. American Heart Association, AHA Scientific Statements. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:00–00.

62. Akbari A., Clase C.M., Acott P., Battistella M. et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *Am J Kidney Dis*, 2015; 65(2): 177-205.

63. Alieva T., Kamilova U. Evaluation endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016. Vol. 68, No16, Suppl. S. - C 146.

64. Ambrosy A. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur. Heart J.*, 2013; 34 (11): 835-843.

65. Bargnoux A.S., Morena M., Jaussent I., Maurice F., Chalabi L., Leray-Moragues H. et al. A combined index of cardiac biomarkers as a risk factor for early cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med*, 2013; 11: 1-10.

66. Bisping E., Wakula P., Poteser M., Heinzl F.R. Targeting Cardiac Hypertrophy: Toward a Causal Heart Failure Therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2014; 64 (4): 293–305.

67. Banerjee D., Rosano G., Herzog C.A. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Jul;16(7):1131-1139.

68. Barbosa AM, Silva KSF, Lagares MH, Rodrigues DA, da Costa IR, Morais MP, Martins JVM, Mascarenhas RS, Campedelli FL, Moura KKVO. Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism. *Genet Mol Res.* 2017 Sep 21;16(3). doi: 10.4238/gmr16039708. PMID: 28973724.

69. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin

inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1029-41.

70. Breit M., Weinberger K. Metabolic biomarkers for chronic kidney disease. *Arch Biochem Biophys*, 2016; 589: 62–80.

71. Carillo S., Zhangb Y., Faya R. et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction — differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2014; 107: 149-157.

72. Chao CT, Chen YC, Chiang CK, Huang JW, Fang CC, Chang CC, Yen CJ. Interplay between Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphisms on the Risk of End-Stage Renal Disease among Han Chinese Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8516748. doi: 10.1155/2016/8516748. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26881045; PMCID: PMC4736813.

73. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 2014; 168: 721–730.

74. Cherian D., Chopra S., Jacob J., Verghese P. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J of Endocrinology and Metabolism*, 2013; 17 (1): 83-90.

75. Costanzo M.R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Jan;16(1):81-97.

76. Cozma A, Fodor A, Orasan OH, Vulturar R, Samplelean D, Negrean V, Muresan C, Suharoschi R, Sitar-Taut A. Pharmacogenetic Implications of eNOS Polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in Cardiovascular Drug Therapy. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):1051-1058. doi: 10.21873/invivo.11573. PMID: 31280192; PMCID: PMC6689342.

77. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321.

78. Damman K., Masson S., Hillege H. et al. Tubular damage and worsening

renal function in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail*, 2013; 1: 417-424.

79. D'Elia E., Vaduganathan M., Goril M, Gavazzi A. et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*, 2015; 17: 1231–1239.

80. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. et al. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014; 15: 122–134.

81. Delgado-Valero B., Cachafeiro V., Martínez-Martínez E. Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved. *Cells*. 2021 Jul 19;10(7):1824.

82. Dienemann T., Fujii N., Orlandi P., Nessel L. et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrol*, 2016; 17(1):121.

83. Douglas L., Mann G., Felke M. Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 10th addition, 2015: 762p.

84. Dunlay S.M., Pereira N.L., Kushwaha S.S. Contemporary Strategies in the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Mayo Clin Proc*, 2014; 89(5): 662–676.

85. Elsaid A, Samir Eid O, Said SB, Zahran RF. Association of NOS3 (rs2070744) and SOD2Val16Ala (rs4880) gene polymorphisms with increased risk of ESRD among Egyptian patients. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Oct 18;19(1):158. doi: 10.1186/s43141-021-00260-w. PMID: 34661767; PMCID: PMC8523625.

86. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*, 2016; 4: 307–319.

87. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.

88. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European Heart Journal*, 2016; 37 (27): 2129-2200.

89. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J, 2013; 34: 2159–2219.

90. Eshtehardi P., Pamerla M., Mojadidi M.K., Goodman-Meza D. et al. Addition of angiotensin-converting enzyme inhibitors to beta-blockers has a distinct effect on hispanics compared with african americans and whites with heart failure and reduced ejection fraction: a propensity score-matching study. J Card Fail, 2015; 21(6): 448-456.

91. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, et al. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. JACC Heart Fail, 2016; 4:109.

92. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2013; 1832(12): 2442–2450.

93. Gao Y., Chai Y. Diagnosing serum cystatin-C, β 2-microglobulin and microalbuminuria in early impairment of renal function in patients with chronic heart failure. Journal of Tianjin Medical University, 2013; 4: 28-36.

94. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G. et al. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. J Am Coll Cardiol, 2013; 614: 391-403.

95. Go K., Nobuo T., Kotaro H. et al. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. Hypertension Research, 2015; 38: 633–641.

96. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. Free Radic Biol Med. 2017 Aug;109:4-10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27988339.

97. Goto T., Wakami K., Fukuta H., Fujita H., Tani T., Ohte N. Patients with left ventricular ejection fraction greater than 58% have fewer incidences of future acute decompensated heart failure admission and all-cause mortality. Heart Vessels, 2016; 31: 734–743.

98. Guazzi M., Gatto P., Giusti G., Pizzamiglio F., Previtali I., Vignati C.,

Arena R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol*, 2013; 169(6): 379-384.

99. Habal M.V., Liu P.P., Austin P.C. et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014; 7: 12-20.

100. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.

101. Hishida A, Nakatochi M, Akiyama M, Kamatani Y. et al.; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Genome-Wide Association Study of Renal Function Traits: Results from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2018;47(5):304-316. doi: 10.1159/000488946. Epub 2018 May 18. PMID: 29779033.

102. Holgado J.L., Lopez C., Fernandez A., Sauri I., et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study. *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):415-422.

103. Hsiao PJ, Chiu CC, Tsai DJ, Ko PS, Chen YK, Cheng H, Su W, Lu KC, Su SL. Association between nitric oxide synthase T-786C genetic polymorphism and chronic kidney disease: Meta-analysis incorporating trial sequential analysis. *PLoS One*. 2021 Oct 18;16(10):e0258789.

104. Hullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., Mueller C., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908120.

105. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B. et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2013; 75 (5): 1202–1212.

106. Hsu T.W., Liu J.S., Hung S.C. et al. Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension and Anemia. *JAMA Intern Med*.

2014;174(3):347-354.

107. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2817–2827.

108. Inamdar A.A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization *J. Clin. Med*, 2016; 5(7): 62-66.

109. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018 Jan;100:1-19.

110. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, 2014; 63(5): 713-735.

111. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):87-108.

112. Joseph MS, Tincopa MA, Walden P, Jackson E, Conte ML, Rubenfire M. The Impact Of Structured Exercise Programs On Metabolic Syndrome And Its Components: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Nov 18;12:2395-2404.

113. KDIGO 2017. CLinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Suppl.)*, 2017; 7: 1–59.

114. Kiernan M. S., Douglas G. Sarnak M. J., Rossignol P. et al. Early and Late Effects of High–Versus Low–Dose Angiotensin Receptor Blockade on Renal Function and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure CME. *JACC Heart Fail J*, 2015; 3(3): 214-223.

115. Kimura T., Yasuda K., Yamamoto R., Soga T., Rakugi H., Hayashi T., Isaka Y. Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling. *Scientific Reports*, 2016; doi:10.1038/srep26138.

116. Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. NADPH

oxidases in vascular pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jun 10;20(17):2794-814. doi: 10.1089/ars.2013.5607. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24180474; PMCID: PMC4026218.

117. Kramer F., Sabbah H.N., Januzzi J.J., Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev*, 2017; 22(3): 263-277.

118. Kristensen S.L., Jhund P.S., Kober L., McKelvie R.S. et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: HEART FAILURE*, 2015; 3 (6):478-486.

119. Krum H., Driscoll A. Management of heart failure, 2013; *Med J*: 199 (5): 334-339.

120. Kyriakou M., Kiff P.F. Prognosis of the comorbid heart failure and Anemia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016; 16:12–21.

121. Lambers H.J., de Borst M.H., Bakker S.L. Navis G.J. Improving the efficacy of RAAS blockade in patients with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2013; 9: 112-121.

122. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W. et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012; 13(1): 1–46.

123. Leite S., Rodrigues S., Tavares-Silva M. et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309: H1648–H1654.

124. Lesley A.I., Kamran S., Andrew S.L. Estimating Glomerular Filtration Rate Using the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Creatinine Equation: Better Risk Predictions. *Circ Heart Fail*. 2012; 5:303-306.

125. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: From physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014; 63 (5): 820-834.

126. Levy M., Wang V. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective (fee required). *Lancet*, 2013; 27 (9921): 61752–61763.

127. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C, Han Y. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014 Jul 15;545(1):175-83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24135644.

128. Lund L.H., Benson L., Dahlström U., Edner M., Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*, 2014; 312(19): 2008-2018.

129. Lullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020 Apr;22(4):584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908120.

130. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*, 2014; 383(9921): 999–1008.

131. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P. et al. Hollander Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Am J Kidney Dis*, 2013; 41: 571–575.

132. Malfatto G, Corticelli A, Villani A, Giglio A, Rosa Della F, Branzi G, et al. Transthoracic bioimpedance and brain natriuretic Peptide assessment for prognostic stratification of outpatients with chronic systolic heart failure. *Clin Cardiol*, 2013;36(2):103–109.

133. Margaret M. Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. *JASS*, 2012; 5: 976-982.

134. Matías-García PR, Ward-Caviness CK, Raffield LM, et al. DNAm-based

signatures of accelerated aging and mortality in blood are associated with low renal function. *Clin Epigenetics*. 2021 Jun 2;13(1):121.

135. McMurray J.J., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Circ Heart Fail*, 2013; 6 (3): 451-460.

136. McMurray J.V., Mitchell J.E., Peterson P.N. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 128: e240-e327.

137. Meijers W.C., van der Velde A.R., Boer R.A. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*, 2016; 24: 252–258.

138. Metra M., Cotter G., Gheorghiade M. et al. The Role of the Kidney in Heart Failure. *Eur Heart J*, 2012; 33(17): 2135-2142.

139. Metra M., Voors A.A. The puzzle of kidney dysfunction in heart failure: an introduction. *Heart Failure Reviews* 2012; 17 (2): 129-131.

140. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Aging. *Front Physiol*. 2021 Oct 6;12:733696. doi: 10.3389/fphys.2021.733696. PMID: 34690807; PMCID: PMC8527036.

141. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function--role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Jan;110(1):87-94. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21883939.

142. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015; 131: e29–e322.

143. Mullens W., Damman K., Testani J.M., Martens et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart

Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):584-603.

144. Muñoz M, López-Oliva ME, Pinilla E, Martínez MP, Sánchez A, Rodríguez C, García-Sacristán A, Hernández M, Rivera L, Prieto D. CYP epoxygenase-derived H₂O₂ is involved in the endothelium-derived hyperpolarization (EDH) and relaxation of intrarenal arteries. *Free Radic Biol Med.* 2017 May;106:168-183.

145. Muñoz M, López-Oliva ME, Rodríguez C, Martínez MP. et al. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. *Redox Biol.* 2020 Jan; 28:101330.

146. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 2016; doi:10.1093/ehjci/jew082.

147. Nishimura K, Taguchi K, Kishi S, Brooks CR, Ochi A et al. Dual disruption of eNOS and ApoE gene accelerates kidney fibrosis and senescence after injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jun 4;556:142-148.

148. Nitsch D., Grams M., Sang Y., Black C. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*, 2013; 346-324.

149. Palazzuoli A., Masson S., Ronco C., Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Fail Rev*, 2014; 19 (2): 267-284.

150. Paulo M, Costa DEFR, Bonaventura D, Lunardi CN, Bendhack LM. Nitric Oxide Donors as Potential Drugs for the Treatment of Vascular Diseases Due to Endothelium Dysfunction. *Curr Pharm Des.* 2020;26(30):3748-3759.

151. Peterson S.J., Choudhary A., Kalsi A.K. et al. OX-HDL: A Starring Role in Cardiorenal Syndrome and the Effects of Heme Oxygenase-1 Intervention. *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 20;10(11):976.

152. Pieretti J.C., Junho C.V.C., Carneiro-Ramos M.S., Seabra A.B. H2S- and NO-releasing gasotransmitter platform: A crosstalk signaling pathway in the treatment of acute kidney injury. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105121.

153. Polonsky T.S., Bakris G.L. Heart Failure and Changes in Kidney Function: Focus on Understanding, Not Reacting. *Heart Fail Clin.* 2019 Oct;15(4):455-461. doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.006. Epub 2019 Jul 20. PMID: 31472881.

154. Povysil G, Chazara O, Carss KJ, Deevi SVV, Wang Q, Armisen J, Paul DS, Granger CB, Kjekshus J, Aggarwal V, Haefliger C, Goldstein DB. Assessing the Role of Rare Genetic Variation in Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol.* 2021 Apr 1;6(4):379-386.

155. Rangaswami J, McCullough PA. Heart Failure in End-Stage Kidney Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Semin Nephrol.* 2018 Nov;38(6):600-617.

156. Rajaram RD, Dissard R, Jaquet V, de Seigneux S. Potential benefits and harms of NADPH oxidase type 4 in the kidneys and cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Apr 1;34(4):567-576.

157. Regele F, Jelencsics K, Shiffman D, Paré G, McQueen MJ, Mann JF, Oberbauer R. Genome-wide studies to identify risk factors for kidney disease with a focus on patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Aug;30 Suppl 4:iv26-34. doi: 10.1093/ndt/gfv087. PMID: 26209735.

158. Reid R., Ezekowitz J.A., Brown P.M., McAlister F.A., Rowe B.H., Braam B. The Prognostic Importance of Changes in Renal Function during Treatment for Acute Heart Failure Depends on Admission Renal Function. *PLoS One*, 2015; 10(9): e0138579.

159. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis. *JACC: Heart Fail*, 2013; 1 (1): 21–28.

160. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*, 2013; 113 (6): 646-659.

161. Rogers J.K., Pocock S.J., McMurray J.J. Analysing recurrent

hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*, 2014; 16: 33-40.

162. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Sep;25(5):382-390.

163. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremeaux-Bacchi V. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):307-329.

164. Ruppar T.M., Cooper P.S., Mehr D.R., Delgado J.M., Dunbar-Jacob J.M. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5: e002606: doi: 10.1161/JAHA.115.002606.

165. Sarnak M.J. A patient with heart failure and worsening kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014; 9(10): 1790-1798.

166. Sarnak M.J., Bloom R., Muntner P., Rahman M., Saland J.M. et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2015; 65(3): 354-366.

167. Schutte E., Lambers Heerspink H.J., Lutgers H.L., Bakker S. et al. Serum Bicarbonate and Kidney Disease Progression and Cardiovascular Outcome in Patients with Diabetic Nephropathy: A Post Hoc Analysis of the RENAAL (Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes with the Angiotensin II Antagonist Losartan) Study and IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). *American Journal of Kidney Diseases*, 2015; 66 (3): 450-458.

168. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K., Shah S.J. et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*, 2015; 132(5): 402-14.

169. Shimokawa H, Godo S. Diverse Functions of Endothelial NO Synthases System: NO and EDH. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 May;67(5):361-6.

170. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Aug;127(2):92-101.

171. Sun W.P., Zhang H.B., Guo J.C., Zhang X.K. et al. Comparison of the efficacy and safety of different ACE inhibitors in patients with chronic heart failure: a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2016; 95(6): e2554.

172. Todaro M.C., Khandheria B.K., Paterick T.E., Umland M.M. The Practical Role of Echocardiography in Selection, Implantation, and Management of Patients Requiring LVAD Therapy. *Current Cardiology Reports*, 2014; 16(4): 468-475.

173. Wakefield B.J., Boren S.A., Groves P.S., Conn V.S. Heart failure care management programs: a review of study interventions and meta-analysis of outcomes. *J Cardiovasc Nurs*, 2018; 28: 8–19.

174. Whaley-Connell A., Kurella Tamura M, McCullough PA. A decade after the KDOQI CKD guidelines: impact on the National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J. Kidney Dis*, 2012; 60: 692–693.

175. Wuttke M, Köttgen A. Insights into kidney diseases from genome-wide association studies. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Sep;12(9):549-62. doi: 10.1038/nrneph.2016.107. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27477491.

176. Xu X, Eales JM, Akbarov A, Guo H. et al. Molecular insights into genome-wide association studies of chronic kidney disease-defining traits. *Nat Commun.* 2018 Nov 22;9(1):4800. doi: 10.1038/s41467-018-07260-4. PMID: 30467309; PMCID: PMC6250666.

177. Yancy C.W., Jessup M. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 2016; 134: e282.

178. Yogasundaram H., Chappell M.C., Braam B., Oudit G.Y. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol.* 2019 Sep;35(9):1208-1219.

179. Yu H, Basu S, Hallow KM. Cardiac and renal function interactions in heart failure with reduced ejection fraction: A mathematical modeling analysis. *PLoS*

