

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

УДК: 612.35:612.343:615.35:616-092.11:616.36-002.2

ЖЎРАЕВА М.А., ХОЛИҚОВА Д.С.

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА
ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ МЕТАБОЛИК ФАОЛЛИГИ**

(монография)

АНДИЖОН– 2024

МУНДАРИЖА

КИРИШ.....	3
I БОБ.ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА ИЧАК ДИСБИОЗИНИ АТЕРОСКЛЕРОЗГА ТАЪСИР.....	5
§1.1.Юрак ишемик касаллиги эпидемиологияси.....	5
§1.2. Юрак ишемик касаллиги ва дисбиоз.....	6
§1.3.Микробиота ва атеросклероз.....	9
§1.4.Қисқа занжирли пептидларни дисбиозга кечишига таъсири.....	12
§1.5.Юрак қон томир тизимига L-карнитин ва холин таъсири.....	16
§ 1.6. Юрак қон томир касалликларида пробиотикларни қўллаш.....	20
§ 1.7. Парҳез ва унинг аҳамияти.....	22
II БОБ. Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда ичак микробиотасининг метаболик фаоллигини диагностикаси ва даволаш.....	24
III БОБ Хотима.....	95
Фойданилган адабиётлар рўйхати.....	105

КИРИШ

Дунёда юрак қон томир касалликлари ўлим кўрсаткичларининг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. 2019 йилнинг якуни бўйича 17,9 миллион инсон юрак қон- томир тизими касалликларидан вафот этган ва бу кўрсаткич жаҳондаги барча ўлимларнинг 32% ташкил этади. Улардан 85% юрак хуружи ва инсултлар билан боғлиқ [3; 19-287-б. 63, е38-б.]. Инсон хулқ атвори билан боғлиқ тамаки чекиш, носоғлом овқатланиш ва семизлик, гиподинамия ҳамда алкогольни меъёрдан ортиқ истеъмол қилиш каби хавф омилларини бартараф этиш юрак хасталликларни камайтиришда асосий ўрин эгаллайди.

Юрак қон томир касалликларнинг ривожланишини таъминлашда атеросклероз бўлиб, унда артерияларнинг сурункали яллиғланиши ва липидлар оксидланиши билан кечадиган патологик жараён кузатилади. [81; 791–804-б. 26; 713–735-б.; 31,б. 620–636].

Илгари ишлатилган “эубиоз”, “микрoэкология”, “нормобиоценоз” тушунчалари ўрнига бугунги кунда “микробиот” ибораси тиббиётда тобора кўпроқ ишлатилмоқда. Ўтказилган қатор тадқиқотларда ички аъзолар, хусусан юрак - қон томир касалликлари ривожланишида иммун – яллиғланиш тизимининг фаоллашиши, ушбу жараёнда ичак микробиотининг стимуляция қилиш таъсири мавжудлиги кўрсатилган. Ичак микробиотаси, овқатланиш тартиби ва таркиби, ундаги озуқа толаси, шиллик, глюкокаликс, эпителий, хужайра элементлари ҳамда шиллик қаватнинг хужайралар аро матриксининг таркибий қисмлари, шунингдек уларни қон ва озуқа билан таъминловчи томирлари, лимфоид тўқималар ҳамда нерв чигалларини бирлаштирган ягона тизим ичак микроб - тўқима комплекси (ИМТК) билан боғлиқлиги кўрсатилган ¹.

¹ Гриневич В.Б. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы) / В.Б. Гриневич, О.Н. Ткачева, Л.В. Егшатын [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 54–58

Мамлакатимизда ҳозирги кунда, юрак ишемик касаллигини (ЮИК) даволашда қатор самараси исботланган дорилар қўлланиб келинишига қарамасдан, ҳамон улардан ўлим хавфи юқориликча қолмоқда.

Атеросклерозни келиб чиқиши ва зўрайиб бориши, атеротромбоз сабаблари, тромбоцитлар агрегацияси каби жараёнлар тадқиқотчиларлар эътиборини кўп йиллардан буён тортиб келмоқда. Лаборатор ташхислашни янги замонавий усуллари жорий этилиши, турли касалликларда инсон ичаклари микробиом таркиби ва метаболик фаоллигини ўрганишга янгича шароитлар яратди. Юрак қон-томир касалликларида, хусусан ЮИК нинг 90% ҳолатларда ичак микробиотаси ва моддалар алмашинувининг бузилиши (семизлик, дислиппротеидемия) кузатилади. Ушбу касалликларда микробиота триггер вазифасини (атеросклероз, семизлик, 2 тип қандли диабет, ичак яллиғланиши ва бошқалар) бажаради. Бактерияларни бир бири билан боғлиқлигини ўрганиш янги дори воситаларидан фойдаланиш ва муолажаларда янгича ёндашишга ундайди. Ошқозон ичак тизимида яшовчи ва турли хил экотизимни яратувчи микроорганизмлар тўплами ичак микробиомаси ҳисобланади. Ичак микробиотасини меъёردа бўлиши инсон саломатлигини белгиловчи муҳим омиллардан биридир. Лекин, ичакнинг дисбиотик ҳолати ҳар хил касалликларни ва шу қаторда атеросклерозни ҳам келтириб чиқаради. [4; 116–125-б.].

Аҳоли орасида турли касалликлар ва улар туфайли юзага келадиган асоратларни эрта ташхислаш, олдини олиш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

I БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАНЛАРДА ИЧАК ДИСБИОЗИНИ АТЕРОСКЛЕРОЗГА ТАЪСИРИ

§ 1.1. Юрак ишемик касаллиги эпидемиологияси.

Бирлашган миллатлар ташкилоти (БМТ) маълумотиغا кўра, умумий популяцияга нисбатан кўп йиллар давомида касалланиш ва ўлимни асосий сабаби 55% ҳолларда атеросклероз туфайли ривожланган юрак қон-томир хасталикларидир. Уни 2/3 қисми эса юрак ишемик касаллиги, инсульт ва периферик артерия хасталиклари улушига киради.

2012 йилда юрак қон-томир касалликларидан [91; 230-б. 2; 2015-б.] 17,5 млн инсон вафот этган ва бу умумий ўлим ҳолатини 31% ташкил этади. Улардан 7,4 миллиони ЮИК дан, 6,7 млн инсон инсульт сабабли ҳаётдан кўз юмган. Қариш ва ҳаёт тарзини ўзгариши юрак қон-томир касалликларини тарқалишини ривожланаётган мамлакатларда кўпайишига олиб келмоқда (75% юрак қон-томир касалликларидан ўлим ҳолати аҳолини паст ва ўрта даромад даражасидаги инсонларга тўғри келади).

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...юрак қон томир касалликлари ва уларнинг асоратлари катта ёшдаги аҳоли орасида кенг тарқалган бўлиб, дунёнинг иқтисодий ривожланган кўпгина мамлакатларида барвақт ўлим ва эрта ногиронликнинг асосий сабабларидир. Ушбу касалликлардан 75% дан ортиғи паст ва ўртача даромадли мамлакатларда рўй беради. Дунё миқёсидаги статистик тадқиқотлар натижалариг кўра, ҳар йил юрак қон томир касалликлари оқибатидаги 17,9 миллион ўлимдан 7 миллионга яқини юрак ишемик касаллиги (ЮИК) туфайли содир бўлиши»² қайд этилган. Ривожланган мамлакатларда барча ўлим

² <https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/uzbekistan>.

ҳолатлари орасида у 21,7% ташкил этади. Охирги йилларда касалланишни ўсишга мойиллиги кузатилиб 1,7 маротабага ортиши кутилмоқда.. ЮИК бутун дунёдаги каби Ўзбекистонда ҳам 2020 йилда БМТ баён этган охирги маълумотларига кўра ўлим кўрсаткичлари 69725 ёки 43,19% умумий ўлим кўрсаткичига нисбатан ортиб борган. Ёшга нисбатан кузатилган ўлим кўрсаткичи 100000 аҳолига нисбатан 354,54 ҳолатда кузатилган бўлиб дунё бўйича 3 сонни қаторини эгаллайди. ЮИК катта ёшдаги аҳоли орасида кенг тарқалган ва ўлимга олиб келувчи асосий сабаблардан бири ҳисобланади. Ўтказилган кузатувлар 20 – 44 ёшдаги эркакларнинг 5 – 8 %, 45 – 69 ёшдагиларнинг эса 18 – 24,5 % да ЮИК борлигини кўрсатган. Катта ёшдаги аёллар орасида бу кўрсаткич 13 – 15 % ни ташкил этади.³ Европа кардиологлар жамияти маълумотларига кўра ҳар 1 млн. аҳоли орасида ЮИК 30-40 минг одамда кузатилади. АҚШ да ЮИК билан хасталанган 11 млн. бемордан ҳар йили 500000 дан ортиқ инсон оламдан кўз юмади.⁴ Лекин, реал ҳолатда, ушбу касаллик янада кўпроқ кузатилади. Беморлар орасида 40-50% ўз хасталиги ҳақида маълумотга эга ва керакли муолажаларни олиб туришади. Лекин, 50-60% ЮИК билан хасталанган беморларда касаллик аниқланмай қолади. Ёш ортган сари, у билан хасталанганлар сони ортиб боради ва гендер фарқ текисланиб кетади. Стабил стенокардия ташхиси қўйилган беморлар, у касаллик мавжуд эмасларга нисбатан 2 баробар кўпроқ вафот этади ваулар орасида эркаклар 8 йил камроқ ҳаёт кечиради.

§ 1.2. Юрак ишемик касаллиги ва дисбиоз.

Маълумки, ЮИК – юрак мушакларини кислородга бўлган талаби ва коронар қон томирларидаги қон айланиши орасидаги мувозанатни бузилиши натижасида юзага келадиган патологик ҳолат.

³ <https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/uzbekistan>

⁴ <https://milliytibbiyot.uz/uz/yurak-ishemik-kasalliklari>

Ушбу таъриф 1957 – йилда атеросклероз ва ЮИК ни ўрганиш бўйича жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари томонидан таклиф этилган. Юқорида қайд этилган мувозанатни бузилиши оқибатида ишемия ёки некроз ҳолатини юзага келиши асосида аксарият ҳолларда атеросклероз ривожланиши ётади. Жараён юракни систолик ва/ёки диастолик фаолиятини ўзгариши билан кечади.

Замонавий кардиологияда юрак қон томир касалликларини ташхислаш ва даволашда хавф омилларини аниқлаш ва бартараф этиш етакчи ўрин тутди. Ушбу хавф омиллар одатда универсал бўлиб асосий юрак қон-томир касалликларига мойиллик туғдиради. Хавф омиллари бошқариб бўлмайдиган ёш, жинс, ирсий омил, оғирлашган оилавий анамнез ва бошқариб бўладиган юрак урушни тезлиги, семизлик, холестерин миқдори, глюкозага толерантлик бузилишиёки 2 турдаги қандли диабет, юқори даражадаги қон босими (ҚБ), чекиш, магний етишмовчилиги ҳамда «юмшоқ» - қон плазмасини ивиш ҳолати, юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛ) ва альфа-липопротеинлар пасайиши, С-реактив оқсилни ортиши (яллиғланиш маркери), яллиғланиш цитокинлари–плазминоген 1 активатори, альфа ўсма некроз омили, интерлейкинлар (ИЛ) 1–10 ва бошқалар киради. Бир неча хавф омиллари бир беморда кузатилганда юрак қон-томир касалликлари ва унинг асоратларини ривожланиши эҳтимоли ортади: битта хавф омилга– 5,5% ва 21,8% саккиз ва ундан ортиқ хавф омиллар кузатилиши билан боғлиқ.⁵

ЖССТ экспертлари фикрича, метаболик синдром полиморбид клиник модел сифатида XXI аср пандемияси деб қаралмоқда. У комплекс метаболикбузилишлар– инсулинрезистентлик ёки 2 тип қандли диабет,абдоминал семизлик ва артериал гипертензия билан кечади. Бундан ташқари беморларда атероген дислипидемия,

⁵ Ўзбекистон умумий амалиёт врачлари ахборотномаси: 2013 йил.
//C:/Users/7.09.2022/Downloads/3e96686ad44d2b67dc4e6ae86dd45de2.pdf

триглицеридлар ортиши кузатилади. Санаб ўтилганлар бир вақтни ўзида артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак етишмовчилигининг хавф омиллари ҳисобланади. Метаболик синдром 70-90% ҳолатда аутохтон резидентли микробли флора – яъни дисбиоз билан бирлашган ҳолатда кузатилади.

Маълумки, ошқозон ичак тизими ҳазм қилиш йўли ҳисобланиб инсон экотизимидан иборат. Охирги 30 йил давомида тадқиқотчи клиницистлар ичак дисбиозини атеросклероз ҳосил бўлишини хавф омили сифатида баҳоламоқда.

Тиббиётнинг отаси Гиппократ ҳам ўз вақтида «Инсон ўлими йўғон ичакдан бошланади» деб келажакда долзарб бўлиб қолган сўзларни ёзиб кетган. Асирияликлар, яхудий, грек, римликларнинг қадимги қўлёзмаларида қуйидаги сўзлар эслатиб ўтилган: «...кучли тишлар соғликни белгисидир». XIX ва XX аср илмий нашрларда организмни турли патологик ўзгаришлари-оғиз бўшлиғи сепсиси туфайли бўлишини айтишган [68; 2018-б.; 10; e67–e492б. 92; 115–126-б. 57; 54–71-б.]. Ўчоғли инфекция назарияси бўйича оғиз бўшлиғидаги инфекциялар бутун организм бўйлаб тарқалиши ва турли касалликлар сабаби бўлиши мумкин. Бунга мисол тариқасида артрит ва гломерулонефритни олиш мумкин [10; e67–e492-б. 92; 1683-б].

Юрак қон-томир касалликлари тизими ривожланишига олиб келувчи атеросклероз сабачиларидан бири ичак дисбиози ҳисобланади. Атеросклероз ривожланишида шикастланган артерияни субэндотелиал бўшлиғида липидларга бой кўпиксимон хужайралар ҳосил бўлади. Шикастланган соҳага етиб келган моноцитлар, хужайра макрофагларга айланиб артерия ички қисмида қаттиқ липидли макрофаглар –кўпиксимон хужайра номини олган «ёғли йўлакча» лар ҳосил қилади [57; 54–71-б].

Етмиш ёшгача бўлган инсонларни инфекцияга боғлиқ бўлмаган касалликлардан 17 миллион эрта вафот этганлар орасида 82% паст ва

Ўртача даромадли мамлакатлар аҳолисида кузатилади. Улардан 37% юрак қон томир тизими касалликларидир [68]. Касалликлар тарқалишида гендер фарқ кузатилмаган. Атеросклероз ривожланишида ортиқча тана вазни қон босимини ўзгаришига, липидемияга, қонда қанд миқдорини ортишига, эндотелиал дисфункция ва тромбозга олиб келади[50]. Популяцияларда ичак микробиотасини ўзгариши ўрганилганда юрак қон-томир касалликлари билан боғлиқлиги аниқланган [42; 845-б. 45; 1245-б..]. Ичак микробиотасини бузилиши семизлик, иккинчи турдаги қандли диабет, ноалкогол ёғли жигар касаллигида кузатилади [73;. S49–S66-б. 62; 120–127-б. 89; 2089–2105-б.]. Микробиота бузилиши атеросклероз ва тромбоз гамойилликка туғдиради [42; 845-б. 90; 1183–1196-б. 95; 1027–1031-б. 76; 55–60-б. 78; 173–179-б. 41;. 542–553-б. 7; 68-б. 36;. 2317-2323-б.]. Сўнги йилларда, ичак микробиотасини юрак қон-томир тизимига таъсири ўрганилмоқда, лекин аниқ бир фикрга келинмаган. Шунинг учун атеросклерозга таъсири, овқатланишни тартибга солиш, юрак қон-томир тизимида таргет терапия ва профилактикаси ўта долзарб муаммолардан бири ҳисобланади..

§ 1.3. Микробиота ва атеросклероз

Ичак микробиотаси атеросклероз ва артериал тромбоз ривожланишида хавф омили сифатида қаралмоқда. Микробиота метаболитлари, триметиламин- N-оксид ва қисқа занжирли ёғ кислоталари қон томир тизимида сигнал механизми ва иммун хужайраларни ҳаракатларини қитиқлайди ва месанжери вазифасини ўтайди. Ундан ташқари микроблар билан боғлиқ молекуляр патерналар атерогенезни бошқаради ва Toll га ўхшаш рецепторлар сигналлари ёрдамида микробиота артериал тромбозга олиб келиши ўрганилган. Стерил каламушлар ўрганилганда, микробиота эндотелиал адгезия молекуласи синтезига таъсир кўрсатиши аниқланган [8,б.691]. Триметиламин-N-оксид, холин метаболити, яллиғланиш билан боғлиқ

бўлиб, ичак микробиотасидан фаол сигнал метаболити сифатида атеросклеротик шикастланишга ва артериал тромбозга олиб келиши кўрсатилган [9,б. 564–5754.; 48,б. 576–585]. Изланишлар натижасида аниқландики, қизил гўшт, тухум сариғи L-карнитин ва фосфатидилхолинни ўзида кўп миқдордасаклаши тасдиқланган [103; 1585–1595-б. 48; 373–387-б.]. Ушбу иккала модда ичак микробиотасини бактериал триметиламин (ТМА)-лиазалар ёрдамида триметиламинга айланишига олиб келади [108; 111–124-б. 107; 800–804-б.]. Бундай реакция холин ва L-карнитинни ичак транспортига боғлиқ. Инсон холинга бой озуқани истеъмол қилганда, балиқ хидига ўхшаш хидланиш кузатилиши мумкин эди. Демак, ТМА ни ҳосил бўлиши холин дозасига боғлиқ. Изланишда каламушларда паст дозада холин берилганда (1,5 ммоль/кг тана вазнига нисбатан) фақат 9 мкмоль холин (6% дозадан) бактерияларга бой ичаккача етиб бориши кузатилган. Уларга 15 ммоль холин/кг тана вазнига нисбатан 237 мкмоль (16% доза) берилганда холинни йўғон ичакка етгани қайд этилган. Иккала дозада ҳам 64–65% юборилган холин 3 соатда ичакдан сўрилгани қайд этилган [108; 800–804-б.]. Демак, флавин ушлайдиган монооксида ва жигарда ТМАни ТМАО гача айланиши кузатилган [108; 800–804-б.]. ТМАО ни ортиши инсулинга резистентликда ҳам кузатилади ва кандли диабетда унинг юқори кўрсаткичлари аниқланган [67; 3699–3712-б.]. Ундан ташқари ТМАО гипертонияга сурункали таъсир этувчи ангиотензин II сигналига [96; 1700–1705-б.] ва қон томир касалликлари ҳамда томир девори яллиғланишига таъсир кўрсатади [87; 964–970-б. 96; 1317–1323-б.]. Аниқланишича, диетик холин ва ТМАО ни овқатга қўшимча бериш каламушларда атеросклерозга олиб келади. L-карнитин миқдори плазмада юрак қон томир касалликларини предиктори сифатида қабул қилинган [49; 576–585-б. 103; 1585–1595-б.]. Лекин, айрим бошқа изланишларда

каламушларда атеросклеротик ўзгаришлар кузатилмаган [54; 2318–2326-б.].

Микробиота ҳақида гапирганимизда комменсал экологик жамияти, симбиотик ва патоген микроорганизмлар ҳақида ўйлаймиз [36; 2317–2323-б.]. Бир қатор ишларда, юрак қон-томир касалликларида холин ва ўткир коронар синдром хавфи билан тўғри корелляцион боғлиқликда эканлиги қайд этилган [52;. 638-643-б.].

Масалан, бўйин артериялари атеросклерози мунтазам доимий кўп миқдорда тухум истеъмоли билан боғлиқ бўлган [86; 469-473-б.]. Яқинда ўтказилган тадқиқотда, ТМАО ни ортиши юқори даражадаги холин ва бетаин билан биргаликда 1,9 ва 1,4-маротаба ўткир кордиоваскуляр ҳолатларга олиб келиши кўрсатилган [102; 904-910-б.]. Шунингдек, уни ортиши кордиоваскуляр патологияни предиктори сифатида, нафақат кўп хавф омиллари мавжуд гуруҳда балки хавф омиллари оз миқдордаги кишиларда ҳам кузатилган [88;. 1575-1584-б.]. Бошқа тарафдан, ТМАО ни атерогенез билан боғлиқлиги тасдиқланмаган тадқиқотлар ҳам мавжуд [59; 127-133-б. 53; 3503-3512-б.].

L-карнитинга бой озиқ овқатларни истеъмом қилиш ичак микробиотаси ферментацияси ёрдамида ТМАО ни ҳосил бўлишига ва карнитинни юқори даражаси юрак қон-томир касалликларини ривожланишига олиб келади [15;. 5-10-б.]. Ҳайвонларда ўтказилган экспериментларда карнитинга бой озиқланиш атеросклерозга олиб келиши, антибиотикларни қўллаш эса томирлар ҳолатини яхшилаши кўрсатилган. Лекин, ҳайвонларда ўтказилган тажрибалар натижаларини эҳтиёткорлик билан тушуниш керак. Карнитин дозаси инсон учун ўта юқорилиги, бундай дозани озиқ овқат ичида кўтара олмаслиги мумкин, ундан ташқари гўшт маҳсулотлари кўпроқ холинга бой бўлиб натижага бошқача таъсир этиши мумкин. Мисол учун, 2013 йилда ўтказилган мета-тахлилда [22; 544-551-б.] L-карнитинни

кўллаш 27% ўлим кўрсаткичини пасайтирган, 65% бўлмача аритмияларини, 40% инфарктдан сўнги стенокардия белгиларини пасайтирган. Олдинги ўтказилган изланишларда унинг бевосита ва тескари кардиопротектив таъсири кўрсатилган [66; 22840-22852-б. 65; 764-777-б]. Демак, ушбу назарияни янада чуқур ўрганиш лозим.

Антибиотик ва пробиотикни қўллаш, диетани ўзгартириш ҳамда холин ва фосфатидил холин истеъмоли – ТМАО ишлаб чиқишига таъсир кўрсатиши аниқлигини тасдиқлаш учун қатор изланишлар олиб борилмоқда [88; 1575-1584-б. 58; 157-б.] ва уни давом эттириш мақсадга мувофиқ.

§ 1.4. Қисқа занжирли пептидларни дисбиозни кечишига таъсири

Қатор маълумотларда ичак микробиотаси инсонни турли, айниқса юрак қон-томир касалликларида иштирок этиши кўрсатилган. Охирги йилларда ўтказилган тажрибаларда ичак микрофлораси таркиби ва фаолияти бузилиши юрак хасталикларини кучайтириши айtilган. Маълумки, ичак микрофлораси инсон истеъмол қилган озиқ-овқатни ўзлаштиришида иштирок этади, триметиламин N-оксид ва бошқа метаболитларни, қисқа занжирли ёғ кислоталари, иккиламчи ўт кислотаси ва индоксил сульфатлар ёрдамида турли сигнал берувчи йўллارни қитиқлайди.

Инсон организмида, пептид гормонлар протеолитик парчаланишдан сўнг физиологик фаолликка эга бўлади, хужайра ичи ферментлари билан таъсир этиши бошқарув жараёнида муҳим ўрин эгаллайди. Прогормонлар сегментлар N-яқун топувчи ва C яқун топувчи қисмлардан иборат. Кўп прогормонлар фаол турга айланиб физиологик жараёнларда иштирок этади [56; 1016-1018-б.].

Пептид гормонлар оддий пептиддан учпептид ҳолатига ўзгариши мумкин. Уларни синтези ва ажралиши экзоцитотик йўл билан назоратга олинади.

Ажралган гормонлар қондаги ёки тўқимада гипротезазалар билан парчаланишидан аввал қонда бир неча сония ёки дақиқа бўлади [32;684-696-б.].

Адабиётларда, баён қилинишича регулятор пептидлардангастрин, холецистокинин (ХЦК) кабилар ошқозон ва ошқозон ости бези фаолиятини назорат қилади.

ХЦК ва гастрин биргаликда гомологик пептид гормонларни ташкил этади, улар гастрин / ХЦК-В рецептори учун физиологик лиганда сифатида иштирок этса, ХЦК-А рецептори сульфатирланган ХЦК-пептидларини боғлайди. ХЦК пептидлари панкреатик ферментлар ортишини, ўт пуфагини қисқаришини ва ичак ҳаракатини бошқаради, тўқликни назорат қилади ҳамда ошқозон ширасини пасайтиради [98; 163-167-б.].

Ван ва ҳаммуалифлар томонидан ўтказилган тажрибада эндоген ХЦК етишмаслиги ўт тош касаллигига сезувчанликни оширган бунга ўт пуфаги қисқарувчанлик фаолияти ва ингичка ичак моторикаси бузилиши сабаб бўлган. Тажрибада ўтказилган натижаларда глютен касаллигидаги эндоген ХЦК етишмовчилиги ўт тошларини ҳосил бўлишида муҳим хавф омили эканлиги кўрсатилган [99; 364-75-б.]

Физиологик ҳолатда ХЦК жигар тўқимаси орқали зарарсизлантирилади ва жигарда жиддий патологик жараён кузатилганда ушбу ҳолат бузилади ва қонда уни кўпайиши қайд этилади. Юрак қон-томир хасталикларини жигарни ёғли гепатози билан бирга келиши, қисқа занжирли пептидларни ортишига олиб келиши қатор адабиётларда ёритилган. Унда беморларда ўт пуфаги дискинезияси, ошқозон ширасини пасайиши, сурункали панкреатит каби ҳолатлар кузатилиши мумкин.

Холецистокинин ингичка ичакда уни шиллик ости қаватида ҳосил бўлади. Унинг секрецияси оқсил ва липидлар ёрдамида рағбатлантирилади ва ушбу маҳсулотлар сингиб ичакни пастки

қисмларига ўтганда ХЦК секрециясини пасайиши кузатилади. Уни асосий физиологик таъсири ўт пуфагини қисқаришини рағбатлантириш, Одди жомини бўшаштириши ва панкреатик секрецияни қитиқлаши ҳисобланади. Адабиётларда ундан ташқари яна бошқа фаолиятлари, жумладан ошқозонда бикорбонатга бой секрецияни ажралишини, инсулин секрецияси ва ичак моторикаси назоратини бошқариши ва тўйиниш ҳиссини чақиритиши мумкинлиги ҳақида маълумотлар келтирилган [13;101-106-б.].

ХЦК ошқозон ости беши ацинар хужайраларида жойлашган ХЦК-1 рецепторларини боғлаб ферментларни чиқишини қитиқлайди [109; 441-446-б.]. У ошқозон ичак йўлида уларни моторикасини ва ошқозон ости беши ферментлари секрецияси, ошқозон бўшаши ҳамда унинг кислотаси ўзгаришини бошқаради [51; 85-87-б. 77; 47-50-б.].

Гастрин, холецистокинин ва ундан ташқари церулеин гастрин оиласи аъзолари ҳисобланади. Инсонларда гастринга ХЦК сульфатланган тирозинга эга ва умумий С-яқунли тўрт аминокислотали кетмакетлик рецепторларни фаоллаштиради [83; 172-173-б.]. Ошқозон ва ичакда қисқа занжирли пептидлар эндокрин хужайралар ва шиллиқ ости нерв тўпламини, мезентериал ва эфферент нейронларни бир бири билан боғлайди [82;б. 277-279.].

Қисқа занжирли пептидларни бир қисми ички аъзоларда қайта ишланади бошқа қисми- жигарда протеазалар ёрдамида парчланади. Демак, улар физиологик ҳолатда периферик қонда паст кўрсаткичга эга бўлади. Ошқозон ичакка овқат тушганда қисқа занжирли пептидларни ишлаб чиқарилиши ортади [33;G344-G346-б. 34; G242-G245-б. 60; 19-26-б. 75; 1813-1815-б.]. Холецистокинин ўт пуфагини қисқартирувчи ва Одди жомини бўшаштириб ўтти ингичка ичакка ажратувчи кучлиг уморал қитиқловчи гормон ҳисобланади. Кўп адабиётларда, ХЦК қондаги миқдори ўт пуфаги патологияларида турлича ўзгарганлиги, лекин аксариятида унга нисбатан ўт пуфагини

резистентлиги ва гормонни юқори концентрацияда бўлишида пуфакни эвакуатор фаолияти пасайиши кўрсатилган. Ўт пуфагини дисфункциясига ХЦК резистентлиги ва рецепторлари сонини мутлақ пасайиб кетиши натижасида унинг нейромушак аппаратини сезувчанлиги сусайиши сабаб бўлади. Юрак хасталиги билан оғриган беморларда қатор ҳолларда жигар патологияси кузатилади ва уларда ошқозон бўшагини секинлаши бемор ёши ҳамда жигар ҳолати билан боғлиқ [93;1-3-б.]. Жигардаги патологик ўзгаришлар, ошқозон бўшаши тезлигига таъсир кўрсатади [35; 191-193-б. 44; 176-180-б.]. Юрак қон-томир хасталигида ошқозондаги аномал бўшашиш ва ичак транзитининг бузилиш механизми сабаби ҳозирга қадар тўлиқ аниқланмаган [12; 1751-1753-б.]. Бунга сабаб вегетатив нерв дисфункция бўлиши мумкин [27; 81-87-б.].

Бирламчи ўт кислотасини иккиламчига ўтишини пасайиши патоген бактериялар ортиши билан боғлиқ [69; 1273-1275-б.]. Маълумки, ошқозон кислотаси ошқозон ва ингичка ичакни хафсизлантириш учун керак [28; 30-33-б.]. Тадқиқотларда аниқланишича ошқозон кислоталик ҳолатини пасайиши ва гипохлоргидрия ҳосил бўлиши бактерияларни кучли ўсишига олиб келиш предиктори ҳисобланади [61; 1877-1879-б.]. Потенциал патоген бактерияларни кўпайиши эса эндотоксинларни ортишига сабаб бўлади. Улар эса ўз навбатида ичак шиллиқ қаватидан маҳаллий қон айланиш тизимига ўтиб, портал вена орқали жигарга келади ва гепатоцитларни шикастлайди ёки бошқа токсик моддаларни таъсирини қитиқлаб жигарга патологик таъсир кўрсатади. Барча эндотоксинларни 90% факультатив анаэроб грамманфий бактериялар томонидан ажратилади. Аниқ шикастланиш механизмларига ҳужайра мембраналарининг зарарланиши, ионлар транспортининг бузилиши, нуклеин кислоталар фрагментацияси, эркин радикал оксидланиш маҳсулотларини ҳосил қилиш, апоптоз индукциялари киради. Ўз

вақтида аниқланмаган ва даволанмаган ортиқча бактериал ўсиш синдроми (SIBO) озуқа моддаларни етишмовчилигига ва жигар фаолиятини бузилишига олиб келади [37; 1323-б.].

Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда кузатилган ёғли гепатоз негизда пайдо бўлган ошқозон ичак дисфункцияси жигар ҳолатини оғирлашиши билан ёмонлашади. Бу эса ичак дисбиозда марказий ўрин эгаллайди. Аномал ошқозон ичак харакати қисқа занжирли пептидлар концентрацияси ортишида тез тез ошқозон ичак симптомларига олиб келади ва озиқланишнинг ёмонлашиши кузатилади. Бу эса ингичка ичак микробиотасини сифатли ва миқдорий ўзгаришларига сабаб бўлади. Ичак шиллик қаватидаги ўзгаришлар уни тўлиқлигини бузилишига олиб келиб, бактериялар ва эндотоксинлар транслокацияси юз беради. Бинобарин шундай экан озиқланишни яхшиланиши учун, озиқ моддаларни абсорбциясини меъёрлаштириш ва бактериялар транслокациясини потенциал пасайтириш бунинг учун эса ошқозон ичак дисфункциясини эрта поғонасида аниқлаш керак [40; 1-3-б.].

§ 1.5. Юрак қон томир тизимида L-карнитин таъсири

Юрак қон-томир касалликлари аҳолини ёши улғайган сари кўпайиб боради ва жаҳонда соғлиқни сақлашни энг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади.

Диетик одатлар юрак қон томир касалликлари доирасида кенг ўрганилган. Сўнги йилларда кўп олимлар томонидан қизил гўшт махсулотларини, юрак қон-томир касалликлари хавф омили сифатида дислипидемияни ошишига олиб келиши исботланган [14; 40-б.]. Қизил гўшт истъемоли (мол, қўй, чўчка, бузоқ гўшлари) муҳим озуқа моддалар билан инсон рационини тўлдиради (алмаштириб бўлмайдиган аминокислоталар, витаминлар), жумладан В₁₂, минераллар –темир (цинк ва бошқалар). Қайта ишлов берилган қизил гўшт ветчина, колбаса, бекон, сосиска ва бошқалар (дудлаш, тузлаш ва

консервалаш ёрдамида) гўшт сақлаш вақтини узайтириш учун қўлланиладиган моддалар мавжудлиги ҳам ўрин эгаллайди. Охирги ўн йил давомида қизил гўшт истеъмоли дунё бўйича ортиб бормоқда. Ундан ташқари, қизил гўштни кўп қўллаш(айниқса ишлов берилган турини) юрак қон-томир ва бошқа сурункали касалликларга олиб келиши кўп тадқиқотларда ўз исботини топган. Камида, олтига когортада 100 грамм ишлов берилмаган гўшт истеъмоли таъсири ўрганилганда статистик муҳим хавфни ортишини кўрсатди (11% инсульт ва кўкрак беги раки, 15% юрак қон томир тизимидан ўлим кўрсаткичини ортиши, 17% колоректал рак ва 19% простата беги раки). 50 грамм ишлов берилган гўшт истеъмом қилинганда ҳамқатор касалликлар хавфи статистик ортиши кузатилди (4% простата беги раки, 8% рак касалликларидан ўлим хавфини ортиши, 9% кўкрак беги, 18% колоректал рак ва 19% ошқозон ости беги раки, 13% инсульт, 22% умумий ва 24% юрак қон-томир тизими касалликларидан ва 32% диабетдан ўлим). Сўнги йилларда қизил гўштга альтернатив потенциал биологик механизмлар ҳақида сўз юритилиб келмоқда. Чунки ишлов берилган гўштни ишлатиш сурункали касалликлар, айнақса юрак қон-томир хасталикларига ва эрта ўлимга олиб келиши Европа давлатлари альтернатив озуқага ўтиш ҳақида янги таклифлари туғилишига сабаб бўлди [104; 233-41-б.].

Истеъмомда қизил гўштни миқдорини камайтириш ва альтернатив равишда оқсил маҳсулотларини излаш таклифини бериш жоиз. Япон олимларининг изланишларида қизил гўштни кўп миқдорда истеъмоли 2 тур қандли диабетни ривожланишига олиб келиши исботланган[111; 1910-8-б. 110; 70-8-б.]

Жамоат соғлигини проспектив изланишлари япон марказида (JPHC), рак ва юрак қон-томир касалликлари мавжуд бўлмаган 43 117 эркек ва 50 193 аёллар овқатланиш анкетасини тўлдиришган. Изланиш натижасида сут ва ферментланган сут истеъмоли билан юрак қон-

томир касалликлари орасида тескари пропорционал таъсир аниқланган. Пишлоқ истеъмоли билан ҳам юрак қон-томир касалликларидан ўлим кўрсаткичи орасида тескари пропорционаллик кузатилган[30; 2087-2104-б. 85; 859-869-б.].Қатор йирик изланишларда кўнгилли инсонларбир неча гуруҳларга ажратилиб овқатланиш тартиби ўрганилган.Улар алоҳидабарча маҳсулотларни истеъмол қилувчилар гуруҳи (ҳайвон ва ўсимликлар), вегетарианлар гуруҳи- (гўшт ва балиқ истеъмол қилмайдиганлар) ва веганлар гуруҳидагилар (барча ҳайвон маҳсулотлари, тухум, сут ва бошқалар)ажратилди. Барчасида бошланғич постпрандиал ТМАО миқдори аниқланди.Унда қизил гўшт еганларда ТМАО бошланғич миқдори қонда ва сийдикда жуда юқори бўлди, d-3 белгиланган L-карнитин берилгандан сўнг ТМАО ни ортиши янада ортиди. Вегетарианвавеганларда ТМАО ни пастлиги кузатилди ва L-карнитин қабул қилганда унча ортмади. Шундай қилиб, ТМАО ни ишлаб чиқариши қизил гўшт истеъмоли билан боғлиқлиги тасдиқланди. Ундансўнг, ичак микробиотасини L-карнитиндан проатероагент метаболит ТМАО ни ҳосилбулишида таъсири ҳам ўрганилган. Баъзиизланишларнатижасига кўра, антибиотикларни қўллаш ТМАОни вақтинча камайишига олиб келади [47; 576-85-б.].

Адабиётларда берилган маълумотларга кўра, сичқонлар организмида ичак микрофлорасидан чиққан карнитин метаболити ТМАО, холестерин ва ўт кислоталарига турли даражада таъсир кўрсатиши сабабли ҳали ўрганишларни тўхтатмаслик кераклигини такидлайдилар. CollinsH. L. Et al. 2016 йилдаги изланишларида L-карнитин юқори дозада сичқонларга берилганда ТМАО концентрациясини ортиши кузатилган [112; 29-37-б]. Улар, антибиотикни қўллаганларида атеросклероз билан зарарланишни олдини олишдаги таъсири ва ТМАОни пасайишига шубҳа билдиришган. Бу бир бирига зид маълумотлар ТМАОни

Ўтмишдошлари холин ва L-карнитин таъсири ичак микрофлораси таркиби ва метаболик фаоллиги билан боғлиқлигини ўрганиш кераклиги яна бир бор исботлайди.

Изланишларда холинни ТМАО га ўтиши унинг молекуласида C-N боғлиқликни ажралиши глицин аминокислота радикали ёрдамида бўлиши аниқланган [100; 1585–1595-б.].

2015 йилда Romano K A et. al. Сичқонлар ўтказилган тажрибада Firmicutes и Proteobacteria: Anaero coccus hydrogenalis, Clostridium asparagiforme, Clostridium hathewayi, Edwardsiellatarda, Escheri chiafergusonii, Proteuspenneri, Providenci arettgeri ва Clostridium porogenes бактериялар атеросклероз ривожланишида муҳим ўрин эгаллаши кўрсатилган [113;E.02481-б.].

Демак, ТМАОни ишлаб чиқувчи бактериялар асосан нисбий патоген ёки инсон учун патоген бўлиши мумкин. Лекин, инсон микробиомини ўрганувчи ва ТМАО билан боғлиқликни аниқловчи изланишлар етарли эмас [114;187–191-б.] ва ушбу муаммолар тиббиётнинг долзарб йўналиши ҳисобланади.

§ 1.6. Юрак қон томир касалликларида пробиотикларни қўллаш.

Қатор тадқиқотларда ичак микробиотаси таркибига таъсир кўрсатиш ҳақидаги маълумотлар келтирилган [71; 3999–4015-б. 18; 456–467 –б.]. Ичак дисбиозини яхшиланиши пробиотиклар таъсирида, иммун тизимини модуляцияси ва жигар орқали кузатилади [11; 160–174-б. 74; 555-б. 72; 1939-б. 64; S63–S69-б. 71; e78111-б.].

Семизлик, юрак қон-томир тизимини муҳим хавф омили бўлиб, иккинчи тур қандли диабет, гипертония ва гиперлипидемия ҳамда юрак ишемик касаллигини ривожланишига олиб келади [23; 175–189-б. 94; 632–642-б.]. Эркаклар ва аёлларда гиперхолестеринемия юрак ишемик касаллигини тарқалиши билан бевосита боғланган [38; 5993–6006-б.]. Қондаги холестеринни пасайтириш учун йўналтирилган диетик модификациялар даволашни биринчи босқичи ҳисобланади.

Лекин, беморларни овқатланиш тартибини тўғри бажармасликлари ва холестерин миқдорини пасайтирувчи моддаларни қўллаш аниқ мақсадга йўналтирилмаганлиги сабабли исталган натижа олинмайди. Пробиотикларни қўллаш ёрдамида юрак қон-томир касалликларини олди олинади ва семизликка қарши курашилади. Тизимли тажрибаларда *Lactobacillus* ва *Bifidobacterium* штаммлари одатда пробиотиклар сифатида қўлланилади [24; 228–242-б.]. Потенциал пробиотик механизмлар, гипохолестеренемик таъсир, ўт тузларини фаол гидролизи, деконюгирланган ўт кислота тузлари ёрдамида холестеринни пасайтириш, бактериал хужайра мембранаси ассимиляцияси ва холестеринни қонга простанолга ўтиши, холестерин ферменти редуктазаси ва SCFAs га таъсир кўрсатиши билан етакчи ўрин эгаллайди [79; 36–49-б.].

Ичак микробиотасига таъсир этувчи диетик аралашув кардиометаболик касалликларни даволашда янги ҳамда иқтисодий самарали ҳисобланади. Изланишларда ферментланувчи углеводлар ичак микробиотаси таркибига яхши таъсир кўрсатади, юқори миқдорда ҳайвон оқсили ва ёғлари ичак микробиотасини таркибига негатив таъсир қилади. Доимий ва етарли даражада пробиотикларни қўллаш юрак қон томир хавф омилларини пасайтириши мумкинлиги қатор адабиётларда ёритилган [94; 632–642-б.].

§ 1.6. Юрак қон томир касалликларида пробиотикларни қўллаш.

Қатор тадқиқотларда ичак микробиотаси таркибига таъсир кўрсатиш ҳақидаги маълумотлар келтирилган [71; 3999–4015-б. 18; 456–467 –б.]. Ичак дисбиозини яхшиланиши пробиотиклар таъсирида, иммун тизимини модуляцияси ва жигар орқали кузатилади [11; 160–174-б. 74; 555-б. 72; 1939-б. 64; S63–S69-б. 71; e78111-б.].

Семизлик, юрак қон-томир тизимини муҳим хавф омили бўлиб, иккинчи тур қандли диабет, гипертония ва гиперлипидемия ҳамда юрак ишемик касаллигини ривожланишига олиб келади [23; 175–189-б. 94; 632–642-б.]. Эркаклар ва аёлларда гиперхолестеринемия юрак ишемик касаллигини тарқалиши билан бевосита боғланган [38; 5993–6006-б.]. Қондаги холестеринни пасайтириш учун йўналтирилган диетик модификациялар даволашни биринчи босқичи ҳисобланади. Лекин, беморларни овқатланиш тартибини тўғри бажармасликлари ва холестерин миқдорини пасайтирувчи моддаларни қўллаш аниқ мақсадга йўналтирилмаганлиги сабабли исталган натижа олинмайди. Пробиотикларни қўллаш ёрдамида юрак қон-томир касалликларини олди олинади ва семизликка қарши курашилади. Тизимли тажрибаларда *Lactobacillus* ва *Bifidobacterium* штаммлари одатда пробиотиклар сифатида қўлланилади [24; 228–242-б.]. Потенциал пробиотик механизмлар, гипохолестеренемик таъсир, ўт тузларини фаол гидролизи, деконюгирланган ўт кислота тузлари ёрдамида холестеринни пасайтириш, бактериал хужайра мембранаси ассимиляцияси ва холестеринни қонга простанолга ўтиши, холестерин ферменти редуктазаси ва SCFAs га таъсир кўрсатиши билан етакчи ўрин эгаллайди [79; 36–49-б.].

Ичак микробиотасига таъсир этувчи диетик аралашув кардиометаболик касалликларни даволашда янги ҳамда иқтисодий самарали ҳисобланади. Изланишларда ферментланувчи углеводлар ичак микробиотаси таркибига яхши таъсир кўрсатади, юқори миқдорда ҳайвон оқсили ва ёғлари ичак микробиотасини таркибига негатив таъсир қилади. Доимий ва етарли даражада пробиотикларни қўллаш юрак қон томир хавф омилларини пасайтириши мумкинлиги катор адабиётларда ёритилган [94; 632–642-б.].

§ 1.7. Парҳез ва унинг аҳамияти

Ичакнинг патоген ва патоген бўлмаган микроорганизмлар ўртасидаги мувозанатни сақлаши уни инсон ҳаёти давомида соғлиқни ушлаб туришда муҳим аъзо эканлигини тасдиқлайди. Юрак қон-томир касалликларини олдини олиш учун турли хил парҳезлар тавсия этилган. Адабиётларда энг кўп ўрта ер денгизи парҳези ва уни юрак қон-томир тизими касалликларини олдини олиш ҳамда уларни касаллик кўрсаткичларини пасайишидаги иштироки кўрсатилган. Ўрта ер денгизи парҳезида юрак қон-томир касалликларни олдини олувчи омиллар мавжуд. Унда оз миқдорда гўшт ва гўшт маҳсулотлари, меъёрда этанол,(кўпроқ шароб), кўп миқдорда сабзавотлар, мевалар, ёнғоқлар, дуккаклилар, балиқ ва зайтун мойи истеъмол қилиш керак бўлади. Ушбу таркибий қисм липидларга, инсулинга, оксидланиш стресси, яллиғланиш ва вазореактивлик ҳолатига таъсир кўрсатади. Ўрта ер денгизи парҳези юрак қон-томир тизими хавф омилларига таъсир кўрсатади, дислипидемия, гипертония, метаболик синдром ва диабет касалликларида самарали ҳисобланади. Ўрта ер денгизи парҳезини нафани юрак қон-томир касалликлари рецидиви ва ўлим кўрсаткичини камайтириши исботланган [84; 425-49-б.] . Бошқа муҳим парҳезлар бу уруғлар, донлар, мевалар, резаворлар, ёнғоқлар ва сабзавотларни кўп истеъмол қилиш билан ажралиб турадиган ўсимликларга асосланган парҳез. Иккала парҳезда ҳам тўқималар, биофаол бирикмалар мавжуд [21; 315–324-б.] ва ацетат, пропионат ва бутират ҳосил қилиб яллиғланиш реакцияларини босади. Ушбу парҳезда ярим тўйинмаган ёғлар аниқланган [39; 13635–13647-б.]. Унинг таркибида – кўп миқдорда мураккаб углеводлар ва тўқималар [21; 315–324-б.] ҳамда полифеноллар [55; 33–47-б.] мавжуд.

Тўйинмаган ёғ кислоталар, n-3 тўлиқ тўйинмаган ёғ кислоталар одатда юрак қон-томир касалликларини химоячиси ҳисобланади. Улар кўп миқдорда балиқ ёғи ва зиғир мойи таркибида

сақланади [55; 13635–13647-б.]. Ушбу ёғлар ичак микробиотасини модуляция қилиши ва қисқа занжирли ёғларни ишлаб чиқарилишини кучайтириши мумкин. Балиқ ёғи қисқа занжирли ёғ кислотасини (ҚЗЁК) ишлаб чиқарувчи бактерияларни кўпайишини рағбатлантиради ва микробиота липополисахаридларни шаклланишини камайтиришда зиғир ёғига нисбатан самаралироқ ҳисобланади. Иккала мой ҳам ТМАО ни камайтиришда иштирок этади. Балиқ ёғи ва зиғир мойи ичак микробиотасини модуллаштиради ва қисқа занжирли ёғларни, ичак микробларини ишлаб чиқишини кучайтиради [55; 13635–13647-б.].

Ўтказилган адабиётлар таҳлили асосида хулоса қилиш мумкинки, соғлом пархез, тўйинмаган ёғ кислоталар, мева ва сабзавотлар асосида бўлса ичак микробиотасини яхшилаб юрак қон-томир тизими касалликларини даволашда ва одини олишда муҳим ўрин ўйнайди.

II БОБ. ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНИНГ МЕТАБОЛИК ФАОЛЛИГИНИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ.

Изланиш Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг 1 терапия бўлимида ички касалликлар пропедевтикаси кафедрасида ўтказилди.

Текширишни ташкил этишда кузатувдагилар стабил турғун зўриқиш стенокардиянинг 2 функционал синфи билан хасталанган беморлардан тасодифий танлов йўли билан шакллантирилди. Улар репрезентатив бўлиши учун кузатувга максимал клиник бир хил беморлар олинди. Оғир сурункали юрак қон - томир етишмовчилиги, анамнезда миокард инфаркти, мия қон-томир айланишини бузилиши ва клиник жиҳатдан аҳамиятли умумий соматик патологияга эга бўлган (кандли диабет) беморлар кузатувга киритилмадилар.

ЮИК турғун зўриқиш стенокардияси 2 функционал синф ташхиси қўйилган ҳар иккала жинсдаги 120 нафар беморлардан 90 тасида дастлабки текширувда ичак дисбиози аниқланди. Касалликни ўртача давомийлиги $9,46 \pm 0,54$ йилни ташкил этди. Кузатувга олинганлар қабул қилинган терапияга қараб 3 тадқиқот ва 1 назорат гуруҳига ажратилдилар. 1 гуруҳга киритилган 30 бемор стандарт терапия (нитратлар, ангиотензинни айланттирувчи фермент ингибиторлари, бета блокаторлар, кальций каналлари антагонистлар) қабул қилдилар. 2 гуруҳ 30 кишига стандарт давога негизда қўшимча Линекс форте 1 капсуладан 2 маҳал 28 кун буюрилди. 3 гуруҳ 30 кишига стандарт даво + линекс форте ва ХЦК-1 рецептори блокатори итоприд гидрохлорид 1 таб 2 маҳал овкатдан аввал 28 кун давомида берилди. 4 назорат гуруҳи (юрак ишемик касаллиги

белгилари бўлмаган кишилар) 30 кишига муолажалар буюрилмади (1.- жадвал)

1-жадвал

Кузатувга олинган беморларнинг гуруҳлари

Кузатувдагилар гуруҳи, n=120			
1 гуруҳ n=30	2 гуруҳ n=30	3 гуруҳ n=30	4 гуруҳ n=30
Стандарт даво	Стандарт даво+ линнекс форте 1 капс 2 махал	Стандарт даво линнекс форте 1 капс махал+итопрд гидрохлорид 1 таб 3 махал	Назоратга олинган соғлом кишилар

Канада юрак жамиятининг стенокардия ташхис қўйишнинг клиник характерли аломатлари, Европа кардиологлар жамияти – ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic (кундалик фаолиятни биров чеклаш; тез юриш ёки зинапоёга чиқиш, тоққачиқиш, овқатдан кечин юриш ёки зинапоёга чиқиш, совуқ шамолли об ҳаво шароитида ёки ҳиссий стрессда ёки фақат ўйғонганидан кейин биринчи соатларда; икки блокдан ортиқ масофада теккиз ерларда юриш ва оддий тезликда ва оддий шароитларда бир неча зинапоёларга кўтарилиши) асосланилди.

Оддий жисмоний фаолиятда чекловлар. теккис ерда 500 метр дан ортиқ масофага юрганда, бир қаватдан юқорига кўтарилиш пайтида юрак хуружисcoronary sindromes ва унисовуқ ҳавода, шамолга қарши, ҳиссий хаяжон ёки ўйғонгандан сўнг дастлабки соатларда пайдо бўлиши;Хуружлар сони кунида 1-3 марта (лекин ҳар куни эмас)

кунда қабул қилинган нитроглицерин таблеткаси 1 дан 3 донагача; Даволанишдан кейин бир неча ҳафтадан бир неча ойгача давом этадиган ремиссия даври бўлиши мумкин. Электрокардиограммада миокард гипертрофияси белгилари, ундаги диффуз ўзгаришлари билан. Шунингдек, юрак мушакларининг ўтиб кетувчи ишемияси белгилариёки стенокардияни оғриқсиз атипик шакли (нафас қисиши, аритмиялар, ўтиб кетувчи атриовентрикуляр блокадалар Лаун бўйича 1-2 даражали экстрасистолиялар; юрак етишмовчилиги 1-2 босқичлари.

Сўраб суриштириш жараёнида беморларда сўроқ вақтида ичак дисбиозини клиник белгилари мавжудлиги хусусан қорин оғриги ва оғирлик хисси, оғизда таъм бузилиши, метеоризм, қорин бўшлиғи қулдураши ва нажас табиятининг ўзгариши аниқланди.

Барча беморларда дастлабки текширувда кардиоваскуляр хавфни аниқлаш учун қуйидаги текширувлар ўтказилди:

- 1) артериал гипертензия 1 даража ҚБ 140/90-159/99 мм см. уст.;
- 2) Глюкоза метаболизмни бузилиши, оч қоринга вена қонидаги глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л ёки $\geq 11,1$ ммоль/л 2 соатдан сўнг (меъёрда глюкоза $< 7,0$ ммоль/л ва 2 соатдан сўнг ПГТТ $\geq 7,8$ ва $< 11,1$ ммоль/л);
- 3) Дислипидемия, ҳеч бирида ўзгариш бўлса ҳисоблаймиз: умумий холестерин (УХС) $> 5,0$ ммоль/л ва/ёки триглицеридлар (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л ва/ёки юқори зичликдаги липопротеид (ХС-ЮЗЛП) $< 1,0$ ммоль/л эркакларда ва $< 1,2$ ммоль/л аёлларда ва/ёки паст зичликдаги липопротеид (ХС-ЛППЗ) $> 3,0$ ммоль/л;
- 4) Семизлик тана вазни индекси (ТВИ) ≥ 30 кг/м² ёки ортиқча тана вазни 25-29 кг/м² бўлиши;
- 5) Чекиш-унинг давомийлиги ва сигарет сони.

Бошланғич текширувлардан сўнг, барча тадқиқотларга олинганларда лаборатор текширувлар, жумладан ичак микробиотаси қонда ТМАО ва ХЦҚ текширилди.

Анаэроб микроорганизмларни идентификацияси «Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual» (2002) [43] қўлланмасига асосан ўтказилди. Анаэроб микроорганизмлар бемор нажасида текширилди. Бунинг учун текшириладиган материал бемордан олиниб вилоят санитар эпидемиологик станциясига 2 соат ичида олиб борилди ва тарозида 1 г ўлчаниб стерил идишда 9 мл стерил изотоник NaCl эритмасида 10% ли икки мартаба музлатилиб эритилган инсон эритроцитлар билан (бу облигат анаэроб бактериялар яхши сақланиши учун зарур) аралаштирилади. Асосий аралашмадан яна 2 аралашма тайёрланди ва 10^6 дан 10^{11} гача суспензияни озиқлантирувчи воситаларга экилди (0,05-0,1-1,0 мл); Schaedler-агар (BBL, АҚШ) га 5% қўй эритроцитларни қўшиш билан граммусбат анаэроб ноклостридияли микроорганизмларни ажратиш учун. Экишдан аввал барча озиқлантириш воситаларни анаэроб шароитда 24 соат давомида янгиланди. Анаэроб шароитни газогенератор пакети «GasPakAnaerobicSystem» (BBL, АҚШ) ёрдамида анаэроб камерада ўтказилди «GasPak 150» (BBL, АҚШ). Экмаларни 37° С аэро тартибда инкубирланди 2-7 кун давомида анаэроб микроорганизмларни ажратиш ва идентификация қилиш «Wadsworth-KTL anaerobic bacteriology manual» (2002) қўлланмасига асосан ўтказилди. Энтерококк ва стафилококк аниқлаш учун 0,05 мл суспензияни 10^3 ва 10^5 гача эритилиб Enterococcsel-agar (BBL, АҚШ) ва сарғайган тузли агарга мутаносиб экилганда аниқланди. Candida замбуруғини кандидида-агардан аниқладик. Экиш учун 10^3 ва 10^5 гача суюлтирилди. Enterobacteriaceae ни 0,1 мл нажас Эндо эритмада 10^5 ва 10^7 суспензиясида аниқланди, ва 10^3 эритмани-Плоскирев экмасига экилди. Барча текширувларда ичак бактериялар оиласидан патоген микроорганизмлар текширилди. Ажратилган микроорганизмлар штаммларни морфологик, тинкториал, культурал, биокимёвий хусусиятлари аниқланди. Анаэроб микроорганизмларни

идентификация қилиш мақсадида бирламчи экмасы билан анаэроstatsни 2-5 кундан сўнг очганмиз. Ўсган колониялардан тоза экмага қайта экиб аэротолерантликка синовдан ўтказганмиз. Агар ўсмамиз томонидан анаэроб шароитда ва аэроб шароитда ҳам ўсиш кузатилса уни факультатив анаэроблар қаторига киргизганмиз, агар аэроб шароитда ўсиш бўлмаса қатъий анаэроб қаторига киргизганмиз. Анаэроб микроорганизмлар морфологиясини аниқлаш учун Грам бўйича бўёқлар таёрлаб аниқладик. Бифидобактерияларни аниқлашда экишдан 48 соат ўтгандан сўнг суртмалар микроскопда кўрилди. Пастер пипеткаси билан «гвоздика», «комета», «нохотдек» шаклларнитанлаб, агар топилмаса пробирка тубидан излаб топилди. Грам билан бўялган суртмалар кўздан кечирганда унда грамм позитив таёқчаларни, озгина кайрилган, V сон каби учуда шохлари билан илгак, гантел каби шакли кенгайишлари билан кузатилса грамм позитив таёқчалар деб ҳисобланди. Микроорганизмлар ҳаракатини баҳолаш учун улар Schaedler-бульонида 24 соат давомида ўстирилди. Сўнг анаэроб микроорганизмларни 24 соатли бульон экмасида «эзилгантомчи» усули билан баҳоланди. Энтерококк ва стафилококкларни 0,05 мл суспензияни 10^3 ва 10^5 эритиб Enterococcsel-agar (BBL, АҚШ) ва тузли агарларга қўйилди. Candida замбуруғлар кандидида – агарга қўйилиб 10^3 ва 10^5 гача тайёрлаган эритмадан экма ўтказилди. *Enterobacteriaceae* оиласини 0,1 мл нажас суспензиясини 10^5 ва 10^7 эритиб Эндомуҳитига, 10^3 даражалиги эса Плоскирев муҳитига экилди. Ичак бактериялари патоген микроорганизмлар оиласини аниқлаш учун тўлиқ текширувлар ўтказилди.

Юқорида келтирганимиздек, кузатувга юрак ишемик касаллигини турғун зўриқиш стенокардияси 2 синфга мансуб беморлар танланди. Уларнинг барчасига анкета тулдирилди ва триметиламин-N-оксид келтириб чиқарувчи озиқ-овқатларни хафтада 1 , 2-3 , 3-5 ва ундан кўп мартаба истеъмол қилиш ўрганилди. Булар

тухум, мол гўшти, қўй гўшти, балиқ, сут, пишлоқ, денгиз махсулотлари, рангли карам, гул карам ва бошқалар. Ундан 2-жадвалда келтирилганидек беморлар тўплаган ва баллар жамланди.

2-жадвал

Беморларни озиқланиш таснифи (р - Манна Уитни меъзонлари)

Маҳсулот	Фойдаланиш сони	1	2	3	4	Р
Тухум	0-1 дона					
	2-3 дона					
	3-5 дона					
Мол гўшти	0-1 хафтада бир марта					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					
Қўй гўшти	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					
Балиқ	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					
Сут	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					

	6 ва кўп марта хафтада					
Пишлоқ	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					
Дарё махсулотлари	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					
Дуккакдилар	0-1 марта хафтада					
	2-3 марта хафтада					
	3-5 марта хафтада					
	6 ва кўп марта хафтада					

Барча беморлардан антропометрик маълумотлар ва тана вазни индексини аниқладик (индекс Кетле): Меъёрида тана вазни индекси 20 - 24,9 кг/ м² га тенг. Текширилганларда ушбу кўрсаткич $34 \pm 0,02$ кг/м² га тенг бўлди.

Лаборатор текширувлар умум қабул қилинган усуллар бўлиб, ўз ичига умумий қон таҳлили, уни биокимёвий таҳлили (билирубин, амилаза, ишқорий фосфатаза, қанд ва бошқалар), умумий сийдик таҳлили, копрограмма, яширин қонга нажас таҳлили, гижжа тухумларига таҳлил [1, б. 74-162.] кабиларни ўз ичига қамраб олади.

Барча беморлар нажасини дисбиозга бактериологик текшируви ўтказилди. Юқорида келтирганимиздек, ичак микрофлораси анаэроб

техника ёрдамида махсус озуқа экмаларда ўтказилди. Ҳар бир микроорганизм турини санаганда 1 г. материал қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$M = N \cdot 10^{n+1},$$

бу ерда M –1 грамм микроорганизмлар сони;

N –экма идишида ўсган колониялар сони, n –материални эритиш даражаси.

Микрофлорани меъёрий кўрсаткичи 3- жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Ичак микрофлорасини меъёрий кўрсаткичлари

№	Микроорганизмлар гуруҳи	Меъёр кўрсаткичи
1	Бифидобактериялар	10^8 - 10^{10}
2	Лактобациллалар	10^6 - 10^7
3	Бактероидлар	10^8 - 10^{10}
4	E. coli меъёрий ферментатив фаоллик билан	10^7 - 10^8 *
5	E. coli паст ферментативфаолликбилан	10^7 - 10^8 (ортик эмас 10%)
6	Энтерококклар	10^7 - 10^8
7	Гемолитик микроорганизмлар	Йўқ
8	Нисбий –патоген бактериялар	$<10^4$
9	Тилларанг стафилококк	$<10^2$
10	Стафилококк (эпидермал сапрофит)	$<10^4$
11	Замбуруғ Candida	$<10^4$
12	Клостридиялар	$<10^3$

Биокимёвий таҳлилларда антикоагулянт сифатида динатрий тузи ишлатилди ЭД-ГА (1 мг/мл). Умумий холестерин (ХС) Илька усулида

сирка ангидриди реакциясида, липопроteid фракцияси - электрофорез ёрдамида полиакриламидгелда баҳоланди. Дислипопротеид тури зардобдаги умумий холестерин УХ, триглицерид (ТГ), ХС юқори зичликдаги липопроteid (ЮЗЛП) аниқланди. Паст зичликдаги липопроteidлар Фривальд формуласидан фойдаланилди (ЛППЗ=ХС-ЛПНОЗ-ТГ/5). Дислипопротеидлар фенотипирлашда 1967 йилда D.Fredrickson ва ҳаммуаллифлар таклифидан фойдаланилди.

Текширилганлар барчасида ТМАО , ХЦК-8 («ВСМ Diagnostics», АҚШ), липид спектри, ПТИ, фибриноген, АЛТ, АСТ, умумий ва бевосита билирубин, ИФ, ГГТП(ЗАО «Вектор-Бест» стандарт жамланмасидан фойдаланилди), умумий қон ва сийдик таҳлиллари, асбобий текширувлардан ультратовуш, электрокардиограмма ўтказилди.

Инсон саломатлиги ва иш фаолиятини муқобил маромда ушлаб туриш учун ичак микробиотаси етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Ошқозон ичак аутофлораси меъёрида бўлса ички аъзо ва тизимлар бир маромда ишлайди, дисбиоз ривожланганда эса турли касалликлар келиб чиқади. Охирги йилларда ичак дисбиозини меъёрлаштириш йўналишида қатор изланишлар олиб борилди, аммо унинг турли ўтказувчи сигналлари ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабаб дисбактериозни инсон соғлигига таъсири ва касалликларни келиб чиқишидаги ўрнини ўрганиш давом этмоқда.

Юқорида келтирганимиздек, изланишда 90 нафар юрак ишемик касаллиги турғун зўриқиш стенокардияси 2 функционал синфи ҳамда ичак дисбиози биринчи ва иккинчи даражаси аниқланган беморлар иштирок этди. Уларни ўртача ёши 58,5±1,2 ташкил этди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг ёши ва жинси ўрганилган. Улар ҳақидаги маълумотлар 4- жадвалда берилган.

4-жадвал

**Тадқиқотга жалб этилган гуруҳлар кесимида жинс ва ёш бўйича
маълумотлар**

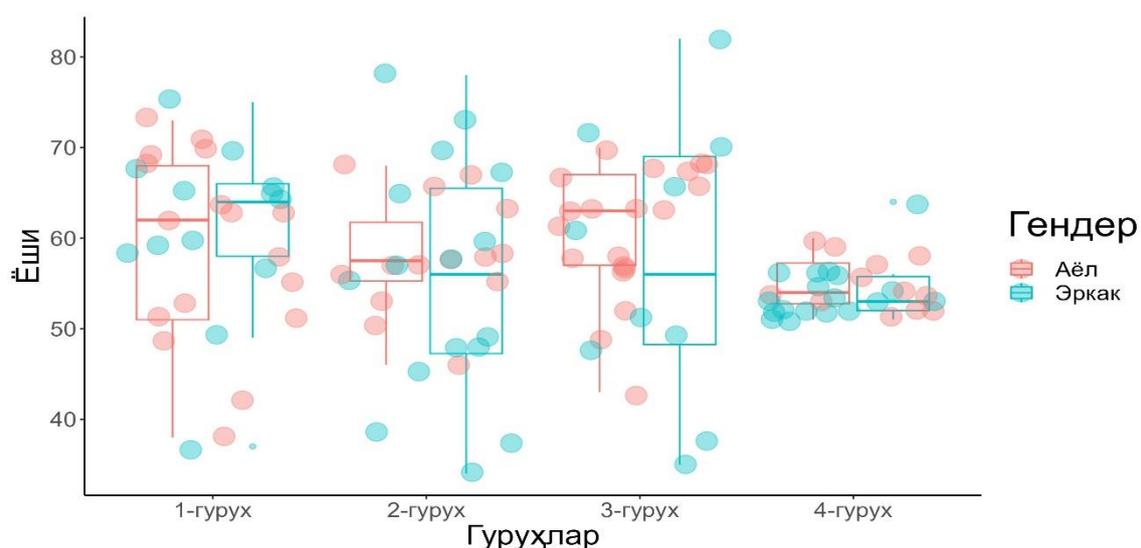
Ўзгарувчанла р		1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ	4-гуруҳ	Р	Жами
		(N=30)	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=120)
Жинс	Аёл	17 (56.7%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	12 (40.0%)	0.112	63 (52.5%)
	Эркак	13 (43.3%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Ёш катего рияла ри	30-49	5 (16.7%)	8 (26.7%)	6 (20%)	15 (50,0%)	<0,001	34 (28.4%)
	50-59	10 (33,3%)	12 (40.0%)	11 (36.7%)	11 (36.7%)		44 (36.6%)
	60-69	12 (40.0%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	2 (6.7%)		32 (30,8%)
	70	3 (10,0%)	3 (10.0%)	2 (13.3%)	2 (6,7%)		10 (8,3%)

4-жадвалда келтирилганидек барча изланишга олинганлар 4 гуруҳ кесимида гендер фарқ бўйича ўрганилди ва улар орасида аёллар 63 нафарни (52,5%), эркаклар 57 нафарни (47,5%) ташкил этди. Бунда имкон қадар изланишга жалб қилинганлар орасида катта фарқ бўлмаслигига ҳаракат қилинди. Ҳар бир гуруҳ кесимида гендер фарқ ўрганилганда, 1 ва 3 гуруҳ беморлар орасида нисбатан аёллар, 2 ва 4 гуруҳларда эса эркаклар кўпроқ аниқланди ($p=0,112$). Ёш

категориялари бўйича изланишга реципиентлар қуйидагича ажратилди 30-49 ёшда 34 нафар (28,4%); 50-59 ёшда 44 нафар (36,6%), 60-69 ёшда 32 нафар (26,7%), 70 ёш 10 (8,3%) нафарни ташкил этди.

Шулардан, 1 гуруҳга киритилганлар 30-49 ёшда 5 (16.7%), 50-59 ёшда 10 (33,3%), 60 -69 ёшда 12 (40,0%), 70 ёшдагилар 3 нафар (10,0%) беморлар танланди. 2 гуруҳга 30-49 ёшдагилар- 8 (26.7%), 50-59 ёшдагилар- 12 (40.0%), 60-69 ёшдагилар-7 (23.3%), 70 ёшдагилар– 3 нафар (10,0%); 3 гуруҳга 30-49 ёшдагилар - 6 (20.0%), 50-59 ёшдагилар -11 (36,7%); 60-69 ёшдагилар -11 (36.7%); 70 ёшдан юқорилар – 2 (6,7%) нафар беморни ташкил этди.

Назорат гуруҳига ЮИК билан хасталанмаган инсонлар сараланди ва 4 гуруҳга қуйидаги ёшлар киритилди; 30-49 ёш 15 нафар (50%); 50-59 ёшдагилар 11 нафар (36,7%); 60-69 ёшдагилар 2 нафар (6,7%) 70 ёшдагилар назорат гуруҳига 2 нафар (6,7%) киритилди. Барча бемор ва реципиентларни гуруҳларга ажратишда бир бирига яқин ҳолатни қўллашга ҳаракат қилинди($p < 0,001$). Бу 1-расмда келтирилган.



1 - расм . Кузатувдаги беморларни гендер ва ёш омили бўйича гуруҳлар орасида тарқалиши.

1-расмда келтирилганидек сараланган аёллар ва эркаклар сонини бир хиллиги 4 тала гуруҳда аёллар қизил, эркаклар кўкрангда тасвирланган. Ишонч интервали ўрганилганда ҳам ёш категориялари орасида катта фарқ кузатилмади.(5 - жадвал).

5-жадвал

Ёш категориялари бўйича ишончлилик интервали кўрсаткичлари

Ўзгарувчанлар		OR	95 CI		P
Жинси	аёл	Ref.			
	эркак	0,46	0,19	1,07	0,074
Ёш категориялари	70	Ref.			
	30-49	1,00	0,01	288	1
	50-59	1,00	0,03	229	0,995
	60-69	1,00	0,02	876	0,996

Тадқиқот давомида ЮИК билан хасталанган беморларда триметиламин-N-оксид (ТМАО) концентрациясини ёш билан боғлиқ ҳолатлари ўрганилган. Улар тўғрисидаги маълумотлар 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Кузатувдаги беморларда триметиламин-N-оксид ёш ва гендер фарқга нисбатан ўзгариши

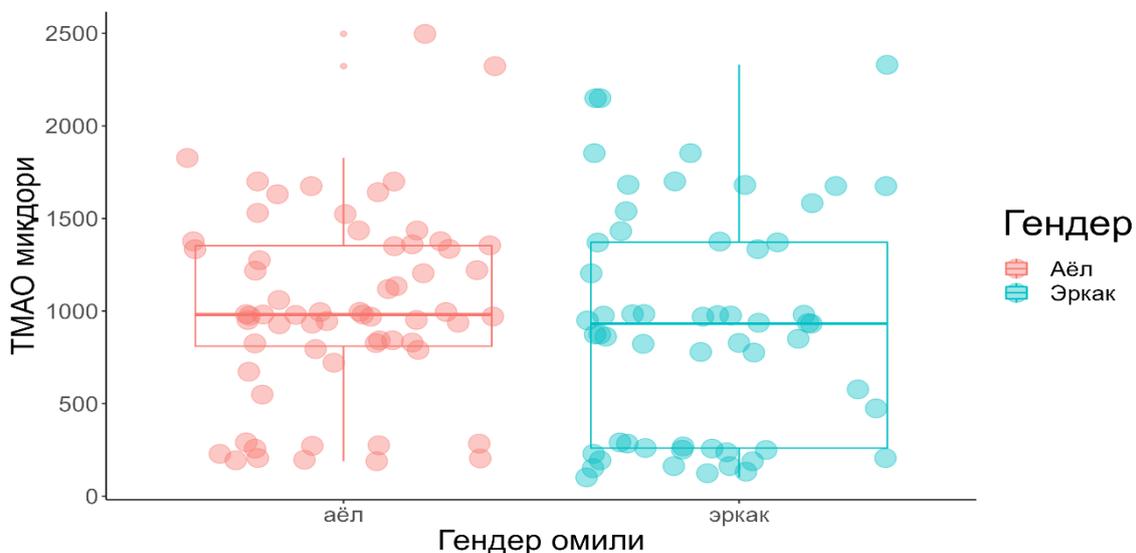
Ўзгарувчанлар	ТМАО	ТМАО	P	Жами
---------------	------	------	---	------

		ортган	меъёрида		
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Жинси	Аёл	51 (56.7%)	12 (40%)	0.112	63 (52.5%)
	Эркак	39 (43,3%)	18 (60.0%)		57 (47.5%)
Ёш категири ялари	30-49	19 (21%)	15 (50%)	<0.001	34 (28.3%)
	50-59	33 (36.7%)	11 (36.6%)		44 (36,7%)
	60-69	30 (33.3%)	2 (6.7%)		32 (26.7%)
	70	8(9.0%)	2 (6.7%)		10 (8,3%)

ТМАО ни меъёрда кузатилиши назорат гурухида эркакларда 18 нафар (60%) ва аёлларда 12 нафар (40%) кузатилди. Қолган ёшдаги гурухларда; 30-49 ёшда 15 (50%), 50-59 ёшда- 11 (36.6%), 60-69 ёшда 2 (6.7%), 70 ёшда 2 (6.7%) ТМАО меъёр кўрсаткичи кузатилди ($p<0,001$).

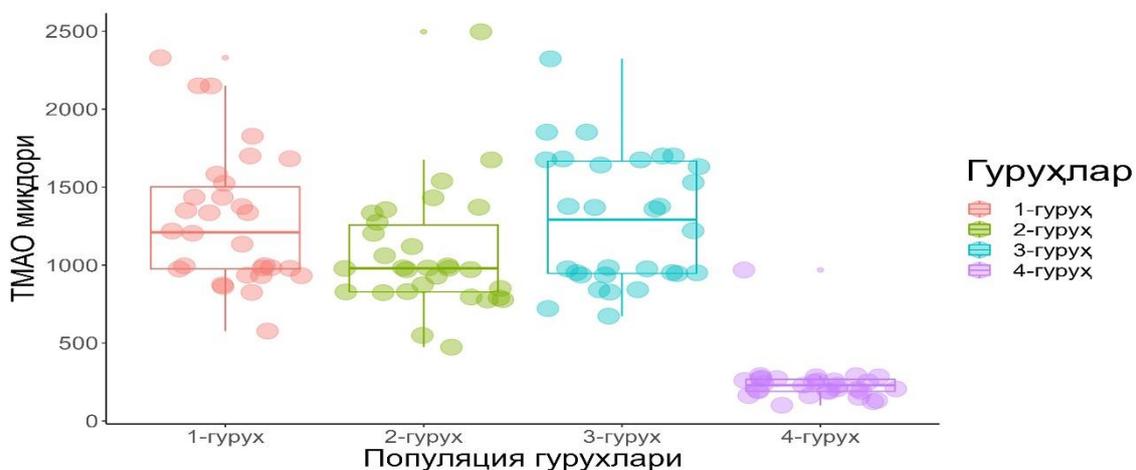
ТМАОни ортиши 30-49 ёшда 19 нафар (21,1%), 50-59 ёшда 33 (36,7%), 60-69 ёшда 30 нафар (33,3%), 70 ёшда 8 нафар беморларда (9%) кузатилди ($p<0,001$). 2- расмда келтирилганидек аёлларда

ТМАО ни ортиши кўпроқ катта ёшдаги беморларга тўғри келади.



2 – расм. Кузатувдагиларнинг гендер омилига боғлиқ ҳолда триметиламин-N-оксид концентрациясининг тарқалиш хусусиятлари

Ёш билан бир қаторда кузатувдаги беморларнинг турли гуруҳларида ТМАО нинг учраш кўрсаткичларини ҳам ўргандик ва у 3- расмда келтирилган.



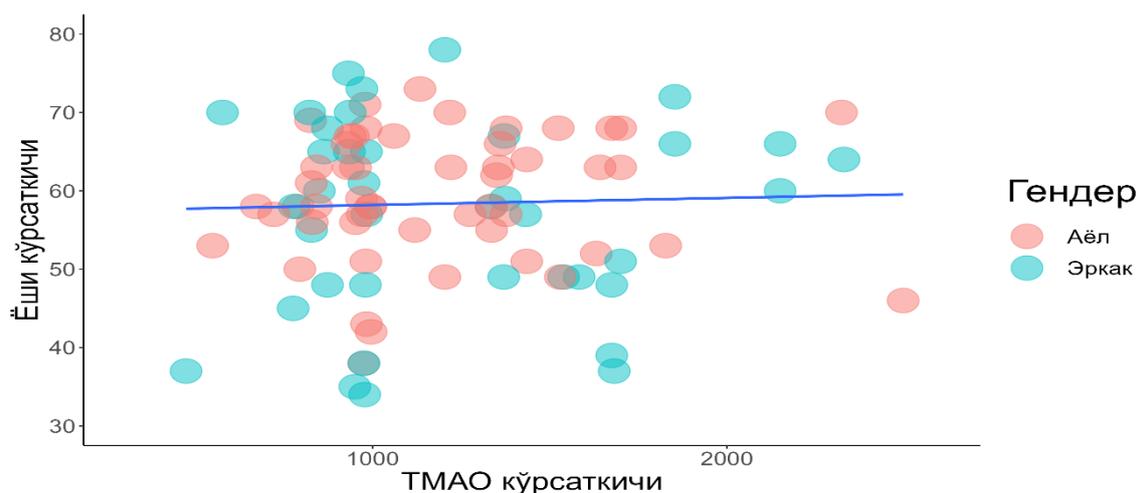
3- расм. Популяциядаги 4 гуруҳ ўртасида триметиламин-N-оксид концентрацияси тарқалиш хусусиятлари

Расмда тасвирланганидек 1,2,3 чи гуруҳларда ЮИК билан хасталанган беморлар орасида ТМАО концентрациясини ортиши кузатилиб 4 чи гуруҳда у меъёрга яқин ва меъёр кўрсаткичларида бўлди.

ТМАО концентрациясининг ортишига гендер ва ёш омилининг таъсири ўрганилганда “аёл” ларда ТМАОнинг ортишига бўлган мойиллик “эркак” ларга нисбатан 2 баробар юқори эканлиги клиник асосланди [OR = 0.46], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.19-1.07) p-value = 0.074]. Кузатувдагилар ёш кўрсаткичлари категорияларига ажратилиб, ТМАО концентрациясининг таъсири баҳоланди ва референс гуруҳ сифатида 70 ёшдан катталар R studio дастурида автоматик тарзда танлаб олинди. Олинган натижалар ёш ортиб бориши ТМАО концентрациясига таъсир этмаслигини кўрсатди ва у клиник асосланди [OR (“30-49 ёш ” = 1); (“50-59 ёш ” = 1); (“60-69 ёш” =1)]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ҳам олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини тасдиқлади [CI 95% (“30-49 ёш” 0.01-288); (“50-59 ёш” 0.03-229); (“60-69 ёш” 0.02-879), p-value (1; 0.995; 0.996)] .

4-расмда аёл ва эркакларда ТМАО кўрсаткичи ортиши ёшга нисбатан кўпайиши билан яққол намоён бўлган. Бунда эркакларда

барча ёшда кузатилса, аёлларда асосан улуғ ёшдагиларда қайд этилди.



4-расм. Кузатувдагиларда ёш ўзгаришини триметиламин-N-оксидга боғлиқлиги

Изланиш давомида барча беморларда лаборатор текширувлар тўлиқ олиб борилди ва жами текширилганлар 120 нафарни ташкил этди. Уларда умумий қон кўрсаткичларини ўзгариши ўрганилди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 7-жадвалда келтирилган

4-жадвал.

Триметиламин-N-оксид даражасига боғлиқ равишда умумий қон таҳлили кўрсаткичларини ўзгариши

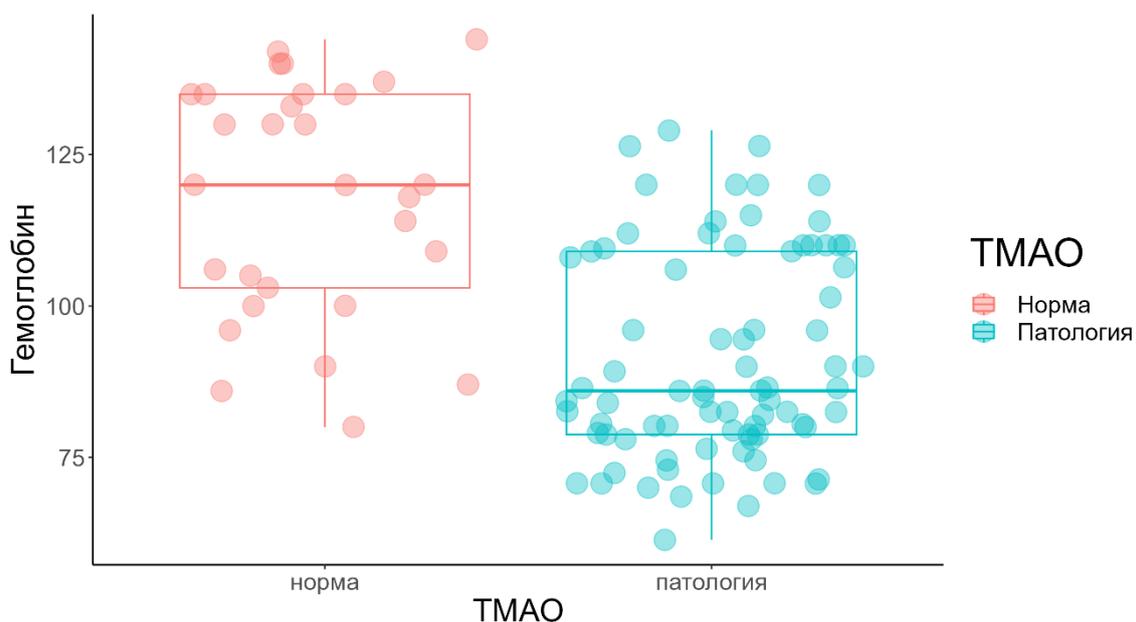
Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган	ТМАО меъёрида	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Гемоглобин	Меъёрида	14 (15,6%)	16 (53,3%)	<0.001	30 (25%)
	Енгил	32 (35,6%)	10 (33,3%)		42 (35%)
	Ўрта оғир	42 (46,7%)	3 (10,0%)		45

					(37.5%)
	Оғир	2 (2,2%)	1 (3,3%)		3 (2.5%)
Эритроцитлар	Меъёрида	18 (20,0%)	25 (83.3%)	<0.001	43 (35,8%)
	Патология	72 (80,0%)	5 (16.7%)		77 (64,2%)
Қонни ранг кўрсаткичи	Гипохром	69 (76,7%)	13 (43,3%)	<0.001	82 (68.3%)
	Меъёрида	21 (23,3%)	17 (56,7%)		38 (21.7%)
Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги	Меъёрида	62 (68,9%)	23 (76,7 %)	0.977	85 (70,8%)
	Патология	28 (31,1%)	7 (23,3%)		35 (29,2%)
Лейкоцитлар миқдори	Лейкоцитоз	22 (24,4 %)	12 (40,0 %)	0.314	34 (28,3%)
	Меъёрида	68 (75,6 %)	18 (60.0%)		86 (71,7%)
Сегмент ядролар	Меъёрида	81 (90%)	28 (93,3%)	0.385	109 (90,8%)
	Патология	9 (10 %)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

Натижада 1, 2, 3чи гуруҳлар орасида гемоглобин пасайиши кузатилди ва у 30 (25%) нафар беморда меъёр даражасида кузатилди, енгил 42 (35%), ўрта оғир 45 (37,5%) ва оғир 3 нафар (2,5%) тадқиқотга жалб этилганларда аниқланди ($p < 0,001$). Шунингдек айрим беморларда унинг ортиши ҳам қайд этилди. Қонни ранг кўрсаткичини ўрганганимизда ТМАО ортиши билан

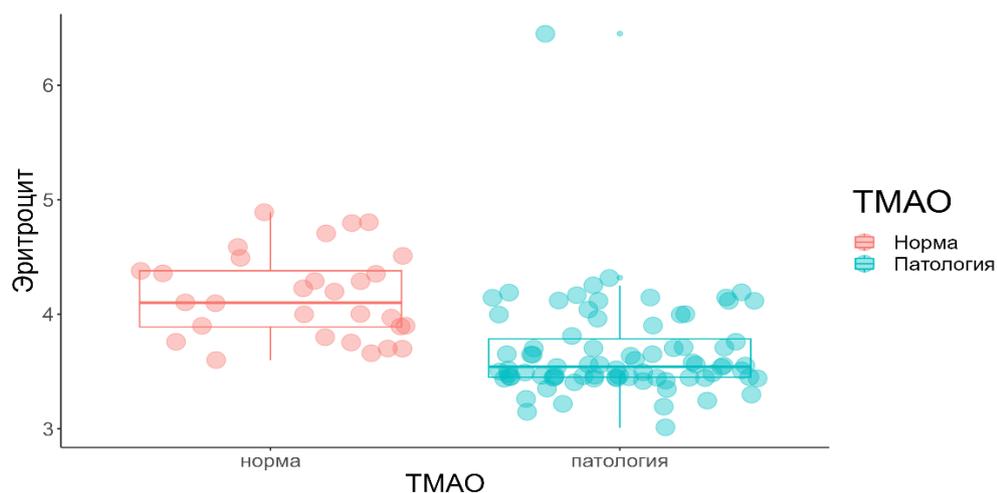
гипохром камконлик кузатилиши 82 нафар беморларда 68,3% аниқланди. ($p < 0,001$). Қонда лейкоцитлар ($p < 0,314$), лимфоцитлар ($p < 0,385$), ва эритроцитлар чўкиш тезлигига ($p < 0,977$) ишончли тарзда ўзгаришлар ТМАО кўрсаткичи ўзгариши билан аниқланмади. Аниқланган боғлиқлик даражаси қуйида келтирилган расмларда ифодаланган.

5- расмда гемоглобин миқдорининг ТМАО даражасига боғлиқ холда ўзгариши келтирилган. Расмда келтирилганидек аёлларда ТМАО ортишига параллел равишда гемоглобинни 2 баробарга пасайиши кузатилди.



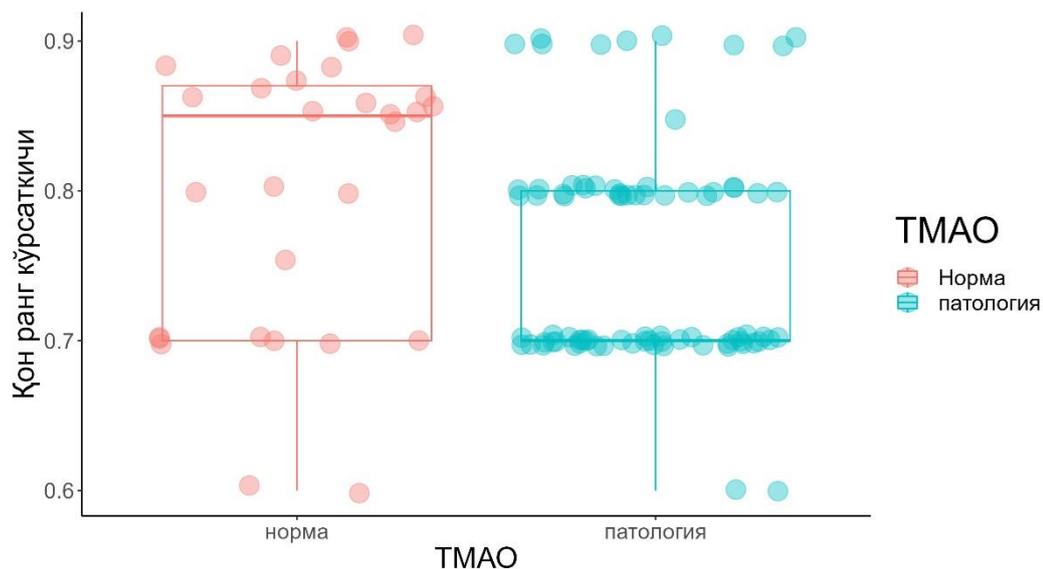
5-расм. Кузатувдагиларда гемоглобин кўрсаткичини триметиламин N-оксид таъсирида ўзгариши.

Аксинча ТМАО паст бўлган беморларда гемоглобин юқори кўрсаткичга эга бўлди ва бу жараённи ўзаро боғлиқлиги ишончли эканлиги қайд этилди ($p < 0,001$). 6-расмда эритроцитлар сонини ТМАО кўрсаткичи билан боғлиқлик даражаси келтирилган.



6-расм.Кузатувдагиларда эритроцитлар кўрсаткичларини триметиламин-N-оксид таъсирида ўзгариши.

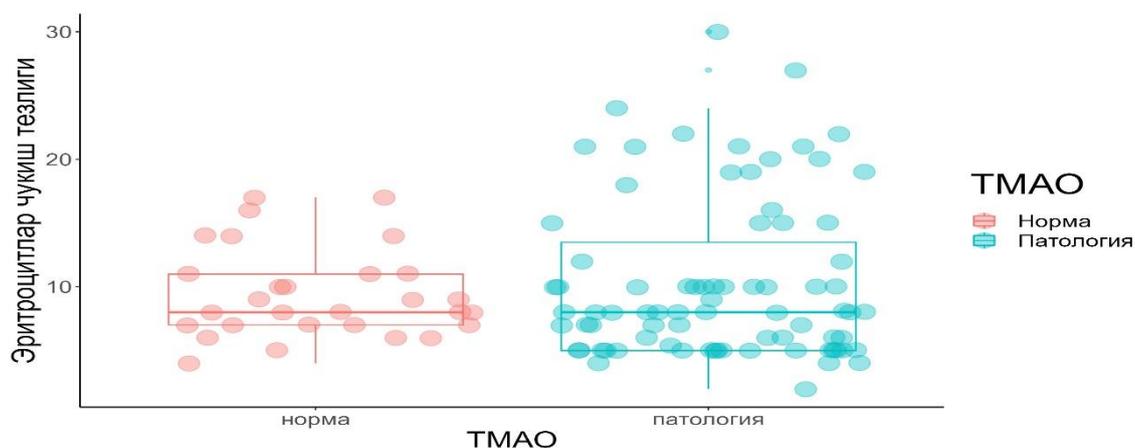
Расмда келтирилганидек ТМАО миқдорини ортиши эритроцитлар сонини пасайишига аксинча у паст бўлганда қизил қон таначалари меъёрга яқин бўлганлиги аниқланди ($p < 0,001$).



7-расм. Кузатувдагиларда қон ранг кўрсаткичини ТМАО таъсири натijasида ўзгариши

7- расмда тасвирланганидек ранг кўрсаткичи ТМАО ортиши билан камайиб боради, аксинча ТМАО пастлиги унинг камайиши билан ранг кўрсаткичи меъёрга яқинлашади.

Эритроцитлар чўкиш тезлиги(ЭЧТ) билан ТМАО орасидаги боғлиқлик ўрганилди ва у 8- расмда келтирилган.

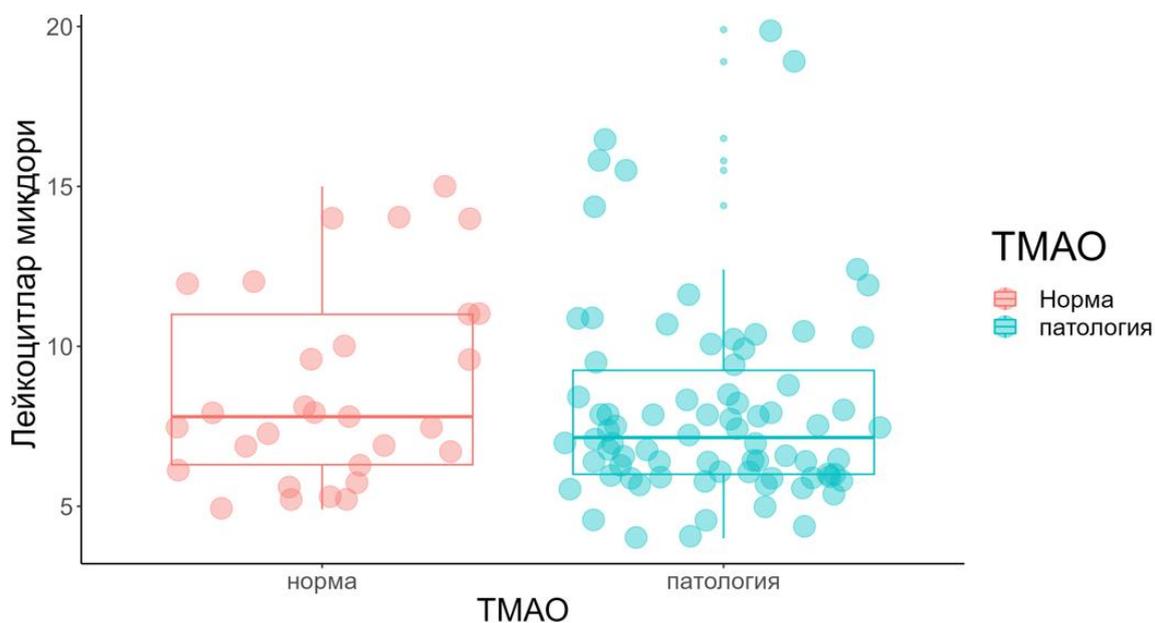


8- расм. Эритроцитлар чўкиш тезлигини триметиламин N- оксид таъсирида ўзгариши.

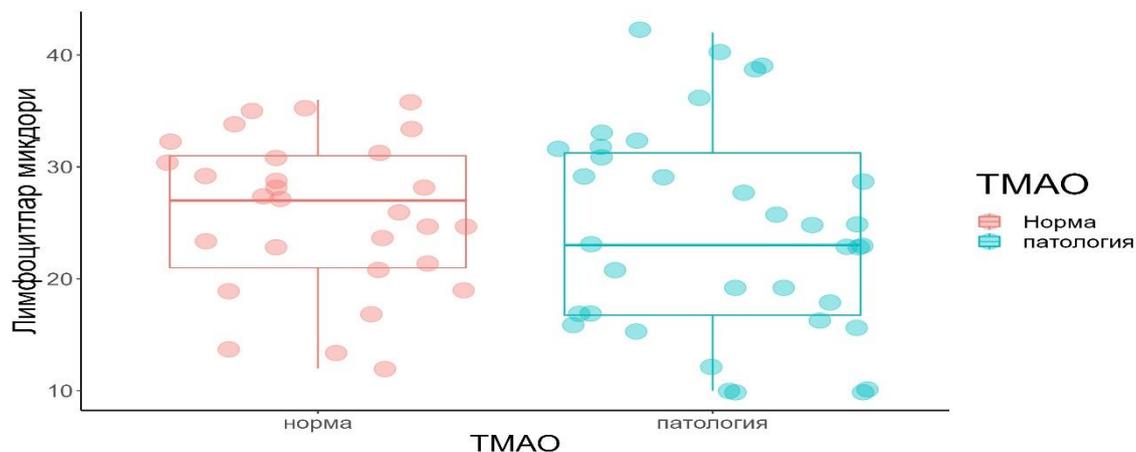
Расмда келтирилганидек триметиламин N-оксид таъсирида ЭЧТ бир хилда сақланиб, ижобий ва салбий оғишлар қайд этилмади.

Шунингдек, ТМАО таъсирида лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг ўзгариши

9 ва 10 расмларда келитрилган.



9-расм. Лейкоцитлар миқдорини триметиламин N-оксид таъсирида ўзгариши.



10-расм. Лимфоцитлар миқдорини триметиламин-N-оксид таъсирида ўзгариши.

9 ва 10- расмларда тасвирланганидек триметиламин-N-оксид ўзгариши лейкоцитлар ва лимфоцитлар сонига деярли таъсир этмаганлиги аниқланди ($p < 0,385$).

8-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган тўртала гуруҳ беморлар умумий қон таҳлили кўрсаткичлари

Ўзгарувчанлар		1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ	4-гуруҳ	P	Жами
		(N=30)	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=120)
Гемоглобин	Меърида	3 (10,0%)	6 (20%)	5 (16,7%)	16 (53,3%)	<0,0 01	30 (25%)
	Енгил	13 (43,3%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)		42 (35 %)
	Ўрта оғир	14 (46,7%)	13 (43,3%)	15 (50%)	3 (10,0%)		45 (37,5%)
	Оғир	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)		3 (2,5%)
Эритроцит	Меърида	6 (20,0%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	25 (83,3%)	<0,0 01	43 (35,8%)
	Патология	24 (80,0%)	24 (80,0%)	24 (80,0%)	5(16,7%)		77 (64,2%)
Қон ранг кўрсаткичи	Гипохром	26 (86,7%)	26 (86,7%)	17 (56,7%)	13 (43,3%)	<0,0 01	82 (68,3%)
	Меърида	4 (13,3%)	4 (13,3%)	13 (43,3%)	17 (56,7%)		38 (31,7%)
Эритроцит чўкиш тезлиги	Меърида	22 (73,3%)	24 (80,0%)	16 (53,3%)	23 (73,3%)	0,97 7	85 (70,8%)
	Патология	8 (26,7%)	6 (20,0%)	14 (46,7%)	7 (26,7%)		35 (29,2%)
Лейкоцит миқдори	Лейкоцито з	7 (23,3%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	12 (40,0%)	0,31 4	34 (28,3%)
	Меъёрда	23 (76,7%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)	18 (60,0%)		86 (71,7%)
Сегмент ядроли	Меъёрда	27 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	28 (93,3%)	0,38 5	109 (90,8%)
	Патология	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

Қон таҳлилида меъёрадаги кўрсаткичлар асосан назорат гуруҳидаги беморларда кузатилди. Қолган барча асосий гуруҳдагиларда гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, қон ранг кўрсаткичи ва сегмент ядроли шакли элемент кўрсаткичларини пасайиши триметиламин N-оксидни ортиши билан параллел кечди. Ушбу кўрсаткичларни ишончлилик даражаси 9-жадвалда келтирилган.

9- жадвал

Кузатувга олинган беморлар қон кўрсаткичларини ишончлилик даражалари

Ўзгарувчанлар	OR	95 CI	P		
Гемоглобин	Меъерида	Ref.			
	Енгил	0,09	0,02	0,32	<0,001
	Оғир	579,29	0	0	0,991
	Ўрта оғир	5,19	1,44	24,7	0,019
Эритроцит	Меъерида	Ref.			
	Патология	25,00	8,41	93	<0,001
Қон ранг кўрсаткич	Меъерида	Ref.			
	Гипохром	0,12	0,04	0,31	<0,001
Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги	Меъерида	Ref.			
	Патология	0,86	0,32	2,48	0,772
Лейкоцит миқдори	Меъерида	Ref.			
	Лейкоцитоз	1,77	0,7	4,37	0,216
Сегмент ядроли	Меъерида	Ref.			
	Патология	2,16	0,62	8,82	0,244

Юқоридаги расмларда келтирилганидек қонда ТМАО концентрациясининг ортишига мос равишда кузатувга олинганларнинг умумий қон таҳлили кўрсаткичларида ҳам ўзгаришлар кузатилди. Жумладан, унинг миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши гемоглобин кўрсаткичларини ишончли пасайганлигини кўрсатди [OR = 0.09]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.02-0.32) p-value <0.001].

ТМАО даражасини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “эритроцит” кўрсаткичининг патологик пасайиб кетиш эҳтимоллигини 25 баробарга ортишига сабаб бўлиши клиник тасдиқланди [OR = 25.00], Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [CI 95% (8.41-93.00) p-value <0.001].

Шунингдек, унинг миқдорини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “қон ранг кўрсаткич” даражасини нормада бўлиш эҳтимоллигини 9 баробарга пасайтириб юбориши мумкинлигини кўрсатди [OR = 0.12]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.04-0.31) p-value <0.001].

ТМАО миқдорини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги”га бўлган таъсири кучсиз эканлиги аниқланди [OR = 0.86] Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ёрдамида эса ушбу таъсир статистик ишончли эканлиги қайд этилди [CI 95% (0.32-2.48) p-value =0.772].

Ўтказилган таҳлиллар асосида ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Лейкоцитлар кўрсаткичини” нормада бўлиш эҳтимоллигини 1.7 баробар юқориликка олиб келиши тасдиқланди [OR = 1.77]. Лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч

интервали ва Фишернинг P қиймати ушбу таъсир статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.7-4.37) p-value =0.216].

ТМАО миқдорини меъеридан ортиқча бўлиши “Сегмент ядроли” хужайралар кўрсаткичининг патологик даражада бўлиш эҳтимоллигини 2.16 баробар ортишига сабаб бўлишини кўрсатди [OR = 2.16], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ушбу таъсир статистик аҳамиятга эга эмаслигини тасдиқлади [CI 95% (0.62-8.82) p-value =0.244].

Кузатувдаги беморларда қоннинг биокимёвий таҳлили натижалари аниқланган ва улар тўғрисидаги маълумот 9-жадвалда берилган.

9- жадвал.

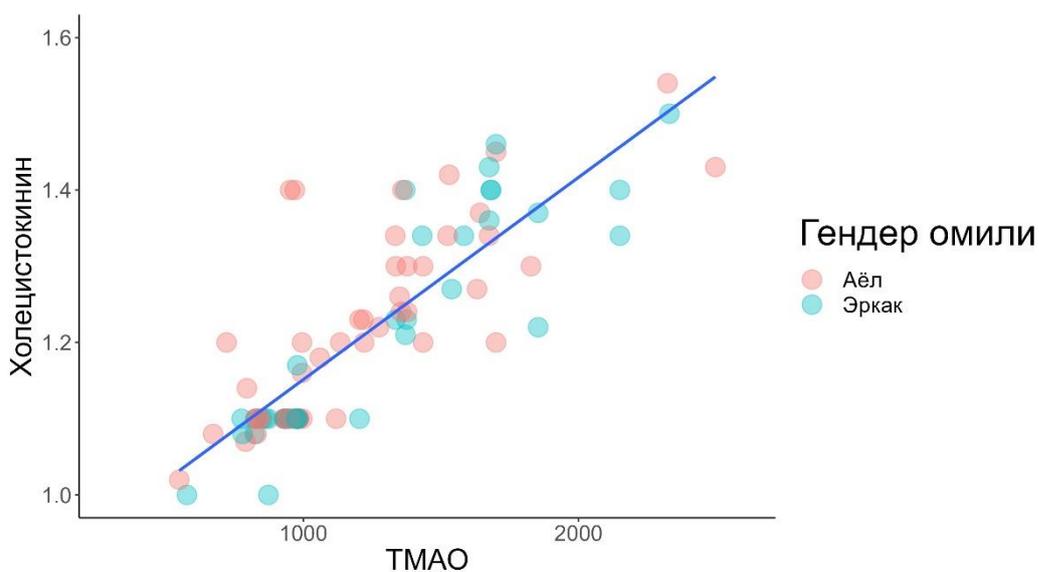
Кузатувдаги беморларда қоннинг биокимёвий таҳлили натижаларини триметиламин N-оксид даражасига мос равишда ўзгариши.

Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган	ТМАО норма	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Холецистокинин- 8 (ХЦК-8)	Нормал кўрсаткичга эга	14 (15,6%)	26 (86,7%)	<0.001	40 (32,5%)
	Патологик кўрсаткичга эга	76 (84,4%)	4 (13,3%)		80 (67,5%)
Холестерин (ХС)	Нормал кўрсаткичга эга	36 (40,0%)	20 (66,7%)	0.008	56 (46,7%)
	Патологик кўрсаткичга	54 (60,0%)	10 (33,3%)		64 (53,3%)

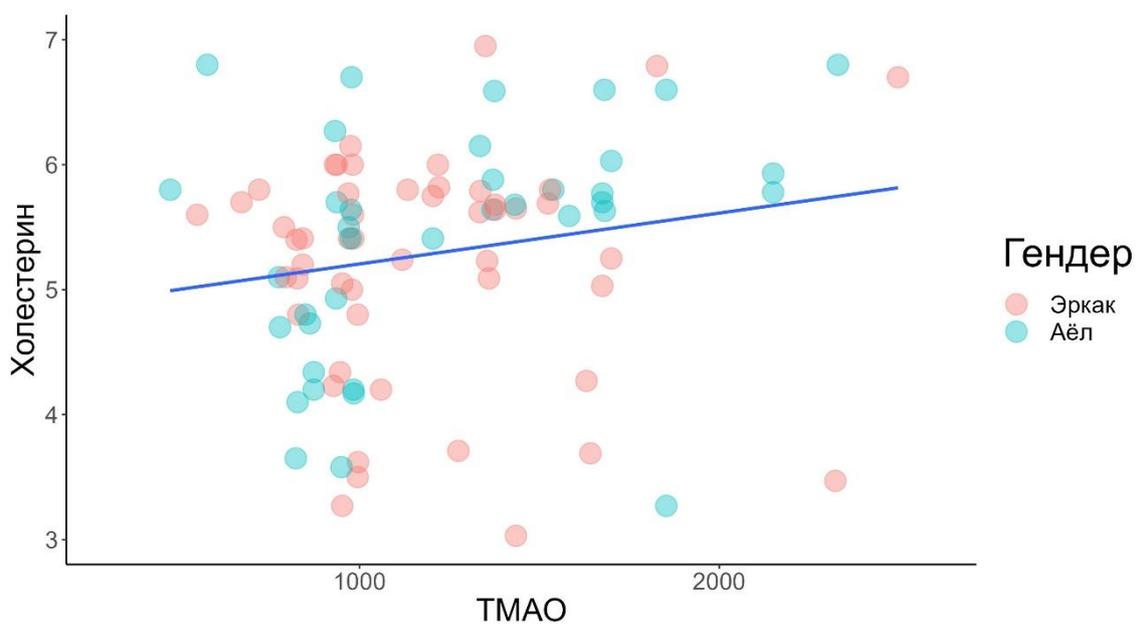
	эга				
Триглицерид (ТГ)	Патологик кўрсаткичга эга	65 (72,2%)	25 (83,3%)	0.176	90 (75,0%)
	Нормал кўрсаткичга эга	25 (27,7%)	5 (16,7%)		30 (25,0%)
Паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП)	Патологик кўрсаткичга эга	81 (90,0%)	28 (93,3%)	0.427	109 (90,8%)
	Нормал кўрсаткичга эга	9(10,0%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)
Юқори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП)	Патологик кўрсаткичга эга	4 (4,4%)	4 (13,3%)	<0.001	8 (6,7%)
	Нормал кўрсаткичга эга	86(95,6%)	26 (86,7%)		112 (93,3%)

ТМАО кўрсаткичлари ортган кузатувдаги 76 нафар (84,5%) беморларда ХЦК ортиши ($p < 0,001$), холестерин 54 нафарида (60,0%) ($p < 0,008$), триглицерид 65 нафарида (72,2%) ортиши ($p < 0,176$), паст зичликдаги липопротеидлар 81 нафарида (90,0%) ($p < 0,427$) ортиши, юқори зичликдаги липопротеидларни 86 (95,6%) кишида пасайиб

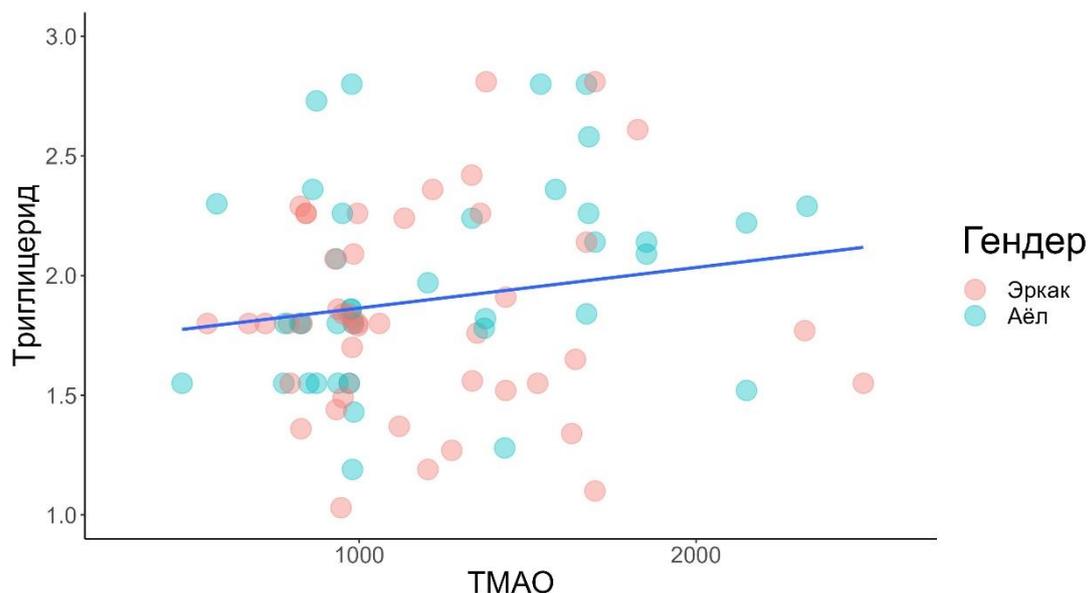
кетиши кузатилди ($p < 0,001$) (3.11- 3.14 расмлар).



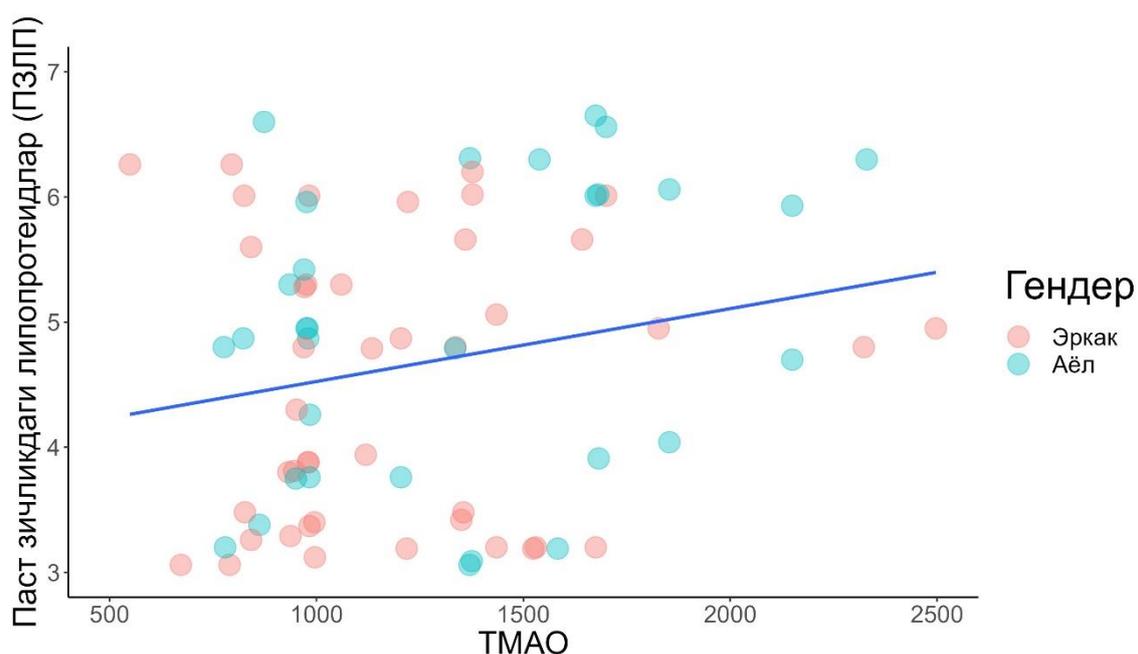
11-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда холецистокинин-8 миқдорининг триметиламин-N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзгариши.



12 - расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда холестерин миқдорини триметиламин-N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзгариши.



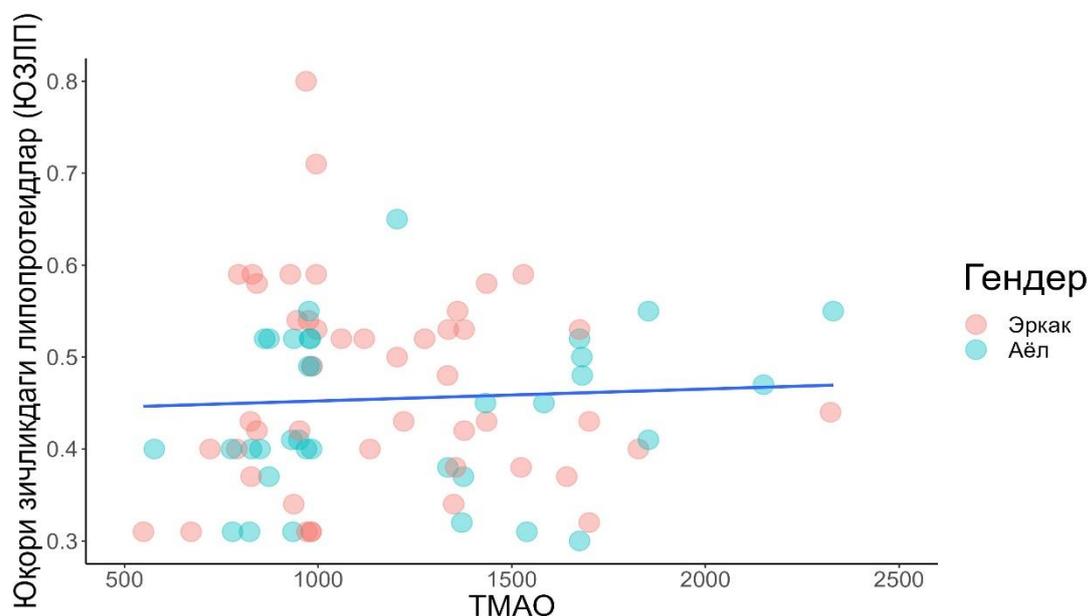
13-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда триглицеридлар миқдорини триметиламин N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзгариши



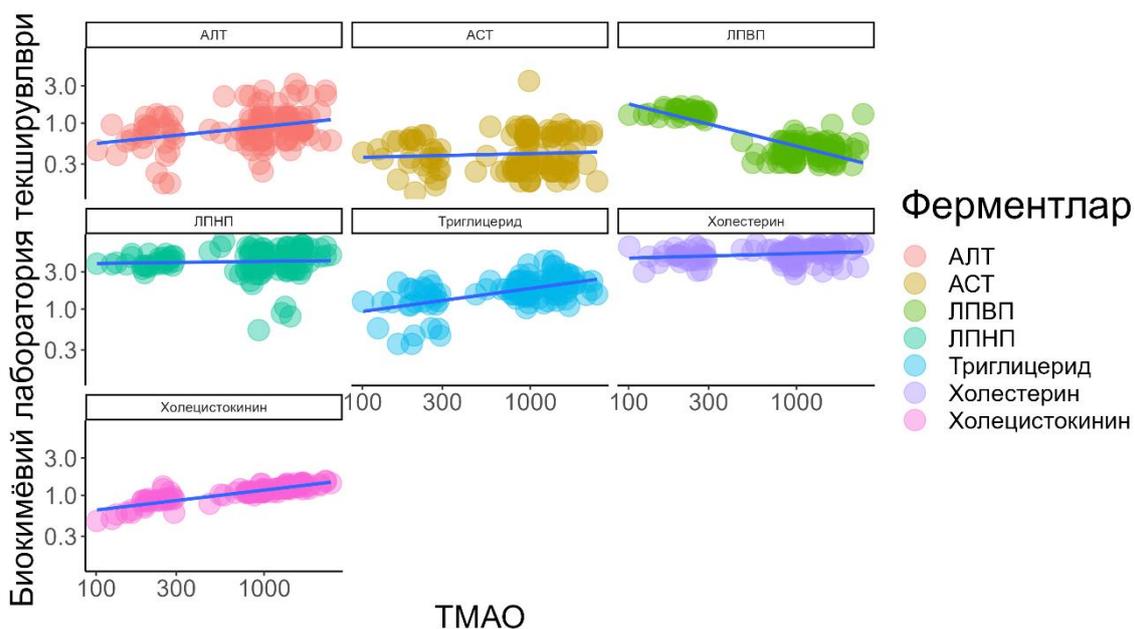
14-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда паст зичликдаги липопроteidларни триметиламин N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзгариши

Расмда келтирилганидек паст зичликдаги липопроteidларнинг ортиши ТМАО ни қондаги миқдорини кўтарилиши билан ҳамоҳанг

кузатилди. Лекин, юқори зичликдаги липопротеидлар кўрсаткичлари ТМАО билан тесқари боғлиқликда эканлиги аниқланди(3.15-расм).



15-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда юқори зичликдаги липопротеидлар миқдорини триметиламин N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзғариши



16-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморлар қонининг айрим кўрсаткичларини триметиламин N-оксидга боғлиқ ҳолда ўзгариши

16-расмда аланинаминотрансфераза (АЛТ), паст зичликдаги липопроteidлар (ПЗЛП), холестерин (ХС), холецистокинин-8 (ХЦК-8) миқдорининг қонда ортиши, бошқа кўрсаткичлар билан бир қаторда ТМАО га ҳам боғлиқлиги ва липопроteidларни пасайиши келтирилган. Аспартаттрансаминазани эса ТМАО га боғлиқлиги аниқланмаган (16-расм).

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар қонининг биокимёвий ўзгаришлари ҳам 4 та гуруҳларга бўлиб ўрганилди ва у 10- жадвалда келтирилган.

10-жадвал

Кузатувга жалб қилинган беморлар қонининг 4 та гуруҳ кесимида биокимёвий таҳлил натижалари

Ўзгарувчанлар		1-гуруҳ	2-гуруҳ	3-гуруҳ	Р	Жами
		(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=90)
Холецистокинин	Меъёрида	3 (10.0%)	9 (30.0%)	2 (6.7%)	<0, 001	14 (15.6%)
	Патология	27 (90.0%)	21 (70.0%)	28 (93.3%)		76 (84,4%)
Холестерин	Меъёрида	9 (30,07%)	14 (46,7%)	13 (43.3%)	<0, 001	36 (40.0%)
	Патология	21	16	17		54

		(70.0%)	(53,3%)	(56.7%)		(60,0%)
Триглицеридлар	Меъёрида	8 (26.7%)	2 (6.7%)	15 (50.0%)	<0. 01	25 (27,7%)
	Патология	22 (73.3%)	28 (93.3%)	15 (50.0%)		65 (72,2%)
Паст зичликдаги липопротеинлар	Меъёрида	1 (3.3%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	<0. 01	9 (10%)
	Патология	29 (96.7%)	26 (86,7%)	26 (86,7%)		81 (90.0%)
Юқори зичликдаги липопротеинлар	Патология	2 (6,7%)	1 (3.3%)	1 (3,3%)	<0. 001	4 (22.5%)
	Меъёрида	28 (93,3%)	29 (96,7%)	29 (96,7%)		86 (95,5%)

Жадвалда келтирилганидек 1 гуруҳда 27 (90.0%), 2 гуруҳда 21 нафар (70.0%); 3 гуруҳда 28 нафар беморда (93.3%) ТМАО ортиши билан муштаракликда ХЦК -8 ни ҳам қондаги даражаси юқори бўлди ($p < 0,001$). Барча гуруҳлардаги 76 нафар беморда (84,4%) ХЦК-8 меъёридан кўтарилганлиги қайд этилди.

Триглицеридларни 1 гуруҳда нафар 22 (73,3%), 2 гуруҳда 28 нафар (93,3%), 3 гуруҳда 15 нафар (50,0 %), жами 65 нафар ЮИК билан хасталанган беморларда меъёридан юқорилиги кузатилди (72,2%), ($p < 0,01$).

Холестерин 1 гуруҳда 21 нафар (70.0%), 2 гуруҳда 16 (53.3%) ва 3 гуруҳда 17 (56,7%) нафар беморда меъёрдан юқорилиги қайд этилди.

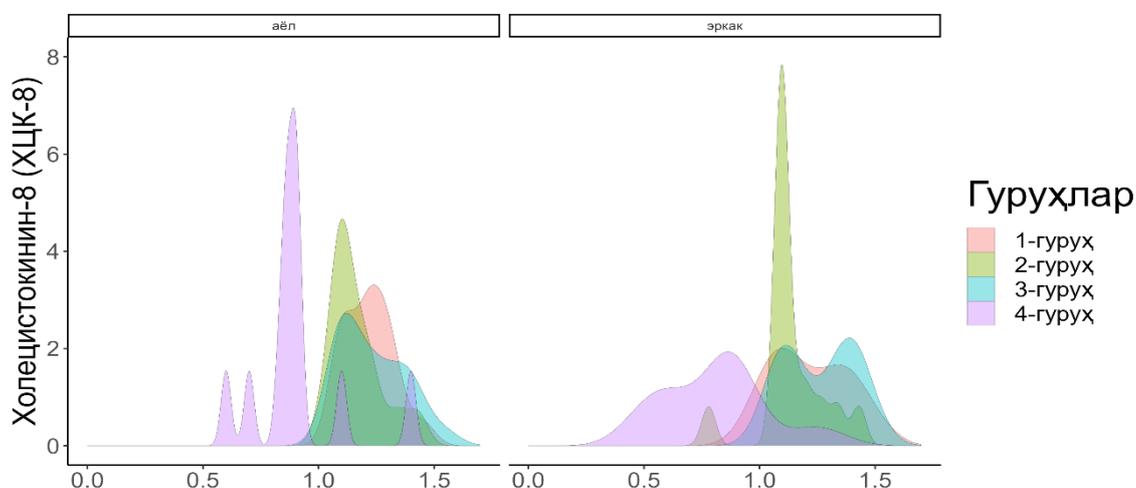
Барча гуруҳлар бирга ўрганилганда уларни 54 нафарда холестерин меъёридан юқорилиги аниқланди (60,0%), ($p < 0,001$).

Паст зичликдаги липопротеидлар ортиши ҳам ТМАО юқорилиги билан бирга кечди. 1 гуруҳда 29 нафар (96,7%), 2 гуруҳда 26 нафар (86,7%) ва 3 гуруҳда 26 нафар беморда (86,7%) унинг юқорилиги қайд этилди. Барча гуруҳ беморларни 81 нафарда (90%) паст зичликдаги липопротеинлар юқорилиги кузатилди.

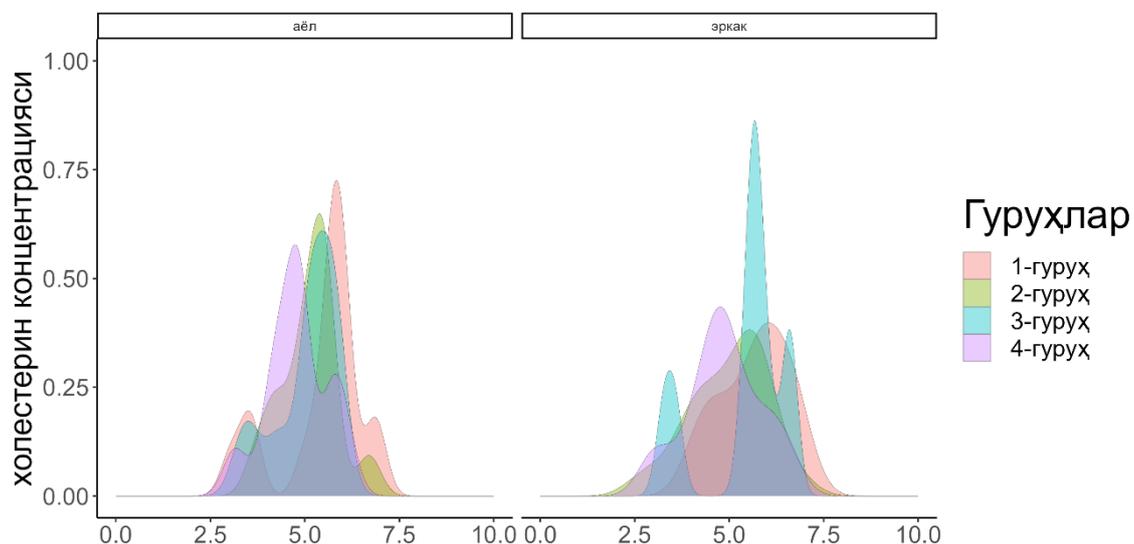
Юқори зичликдаги липопротеидлар таҳлилида ТМАО ортиши билан уларни пасайиши аниқланди. 1 гуруҳда 28 (93,3%), 2 гуруҳда 29 (96,7%) ва 3 гуруҳда 29 нафарда (96,7%) аниқланди. Барча беморларни 86 нафарда (95,5%) юқори зичликдаги липопротеинлар пасайиши қайд этилди ($p < 0,001$).

Жадвалда келтирилганидек, қонда ТМАО кўрсаткичларини ортиши тадқиқотга жалб қилинганларнинг биокимёвий таҳлилида ҳам параллел ўзгаришига сабаб бўлишини кўрсатди.

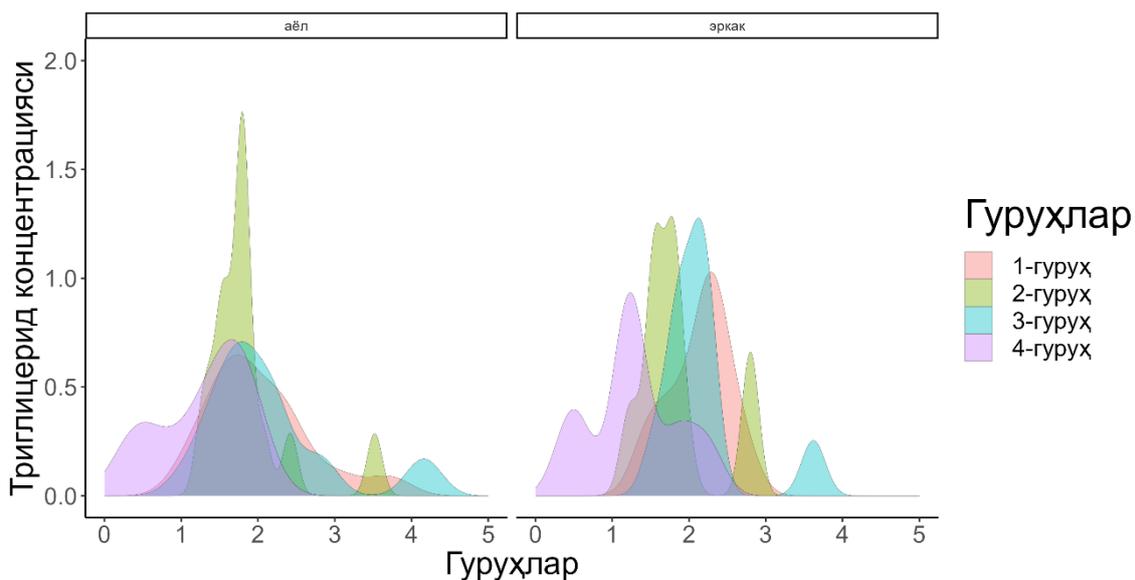
Юқорида келтирилган кўрсаткичлар расмларда тасвирланганда назорат гуруҳига нисбатан бошқа гуруҳларда ХЦК-8, холестерин, триглицерид ва паст зичликдаги липопротеидлар ортиши яққол намоён бўлди (17,18,19,20,21 расмлар).



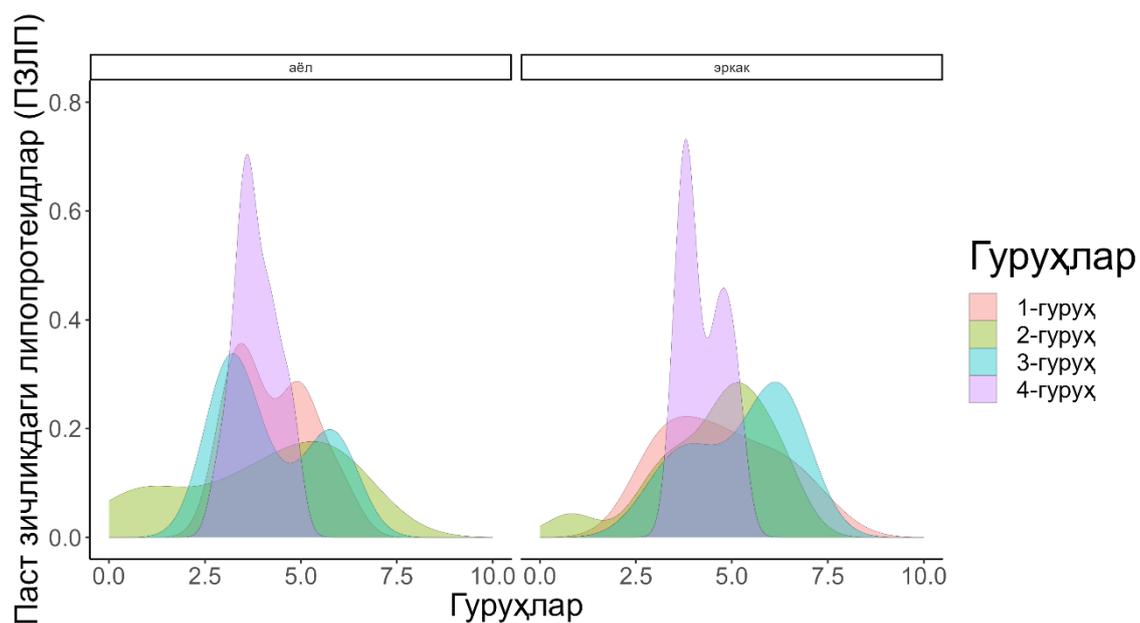
17-расм. Холецистокинин-8 миқдорини ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари



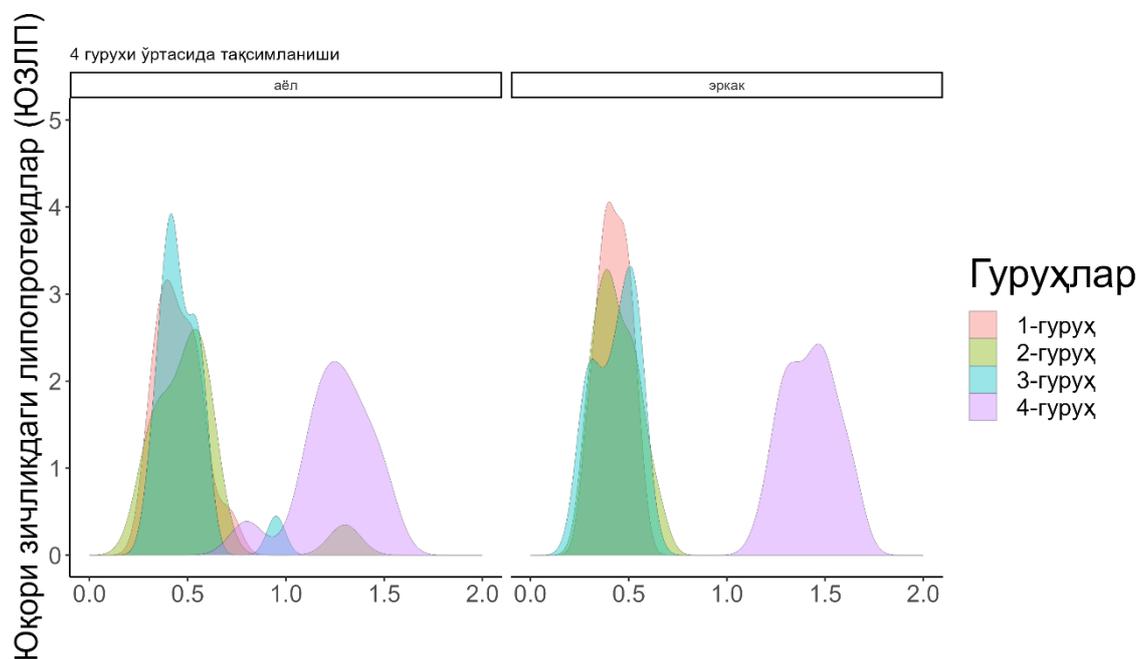
18-расм . Холестеринни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари



19-расм. Триглицеридни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари



20-расм. Паст зичликдаги липопроteidларни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари.



21-расм. Юқори зичликдаги липопроteidларни ўрганилган гуруҳ беморларида тарқалиш хусусиятлари

Расмларда тасвирланганидек асосий ўзгаришлар 1,2 ва 3 гуруҳларда кузатилган.

Кузатувдаги беморлар биокимёвий кўрсаткичларни ишончлик даражалари ўрганилган. Улар тўғрисида 11-жадвалда берилган.

11-жадвал.

Кузатувдаги беморларда ўрганилган биокимёвий кўрсаткичларни ишончлик даражалари

Ўзгарувчанлар		OR	95 CI		P
Холицистокинин-8	Меъёрида	Ref.			
	Патология	49,4	14,79	229,83	<0,001
Холестерин	Меъёрида	Ref.			
	Патология	0,27	0,1	0,66	0,006
Триглицерид	Меъёрида	Ref.			
	Патология	0,40	0,11	1,16	0,118
Паст зичликдаги липопротеинлар	Меъёрида	Ref.			
	Патология	0,30	0,02	1,71	0,266
Юқори зичликдаги липопротеинлар	Патология	546,0	79,85	1169,57	<0,001
	Меъёрида	Ref.			
Аланил-аминотрансфераза	Меъёрида	Ref.			
	Патология	2,73	1,02	8,71	0,062
Аспартат-аминотрансфераза	Меъёрида	Ref.			
	Патология	4,74	1,51	20,9	0,016

ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқчалиги қондаги холицистокинин кўрсаткичининг патологик даражада юқори бўлиш эҳтимоллигини 50 баробарга яқинлашиши асосланди [OR = 49.4]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва

Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [CI 95% (14.79-229.83) p-value <0.001].

Шунингдек, ТМАО нинг меъёрдан юқорилиги қондаги холестерин кўрсаткичининг 4 баробар ортишига олиб келувчи сабабларидан бири бўлиш эҳтимолини кўрсатди [OR = 0.27]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик ишончилиги аниқланди [CI 95% (0.1-0.66) p-value =0.006].

ТМАО кўрсаткичларини қон зардобидида меъёрдан ортиқча бўлиши қондаги триглицеридларни 2,5 баробар ортиши билан кечиши тасдиқланди [OR = 0.40]. Бу Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати статистик ишончли эканлиги билан ҳам аниқлади [CI 95% (0.11-1.16) p-value =0.118]. Юқоридагилар билан бир қаторда ТМАО миқдори меъёрдан ортиқча бўлиши “паст зичликдаги липопротеинлар кўрсаткичининг нормада бўлиш эҳтимоли 70% га тенглиги қайд этилди [OR = 0.30]. Аммо Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати таҳлили ушбу таъсир статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.02-1.71) p-value =0.266].

Шунингдек, унинг миқдори меъёрдан юқорилиги юқори зичликка эга липопротеинлар кўрсаткичининг патологик даражада кўтарилиш эҳтимоли 54,6 баробар ортиши мумкинлигини кўрсатди [OR = 546] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ҳамда Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (79.85-1169.57) p-value <0.001].

ТМАО миқдорини қонда меъёрдан ортиши қондаги “АЛТ” кўрсаткичининг 2,73 баробар ортиш эҳтимоли мавжудлигини кўрсатди [OR = 2.73]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ушбу натижани статистик аҳамиятга эга эканлигини ва Фишернинг P қиймати омил ва оқибат ўртасидаги боғлиқлик

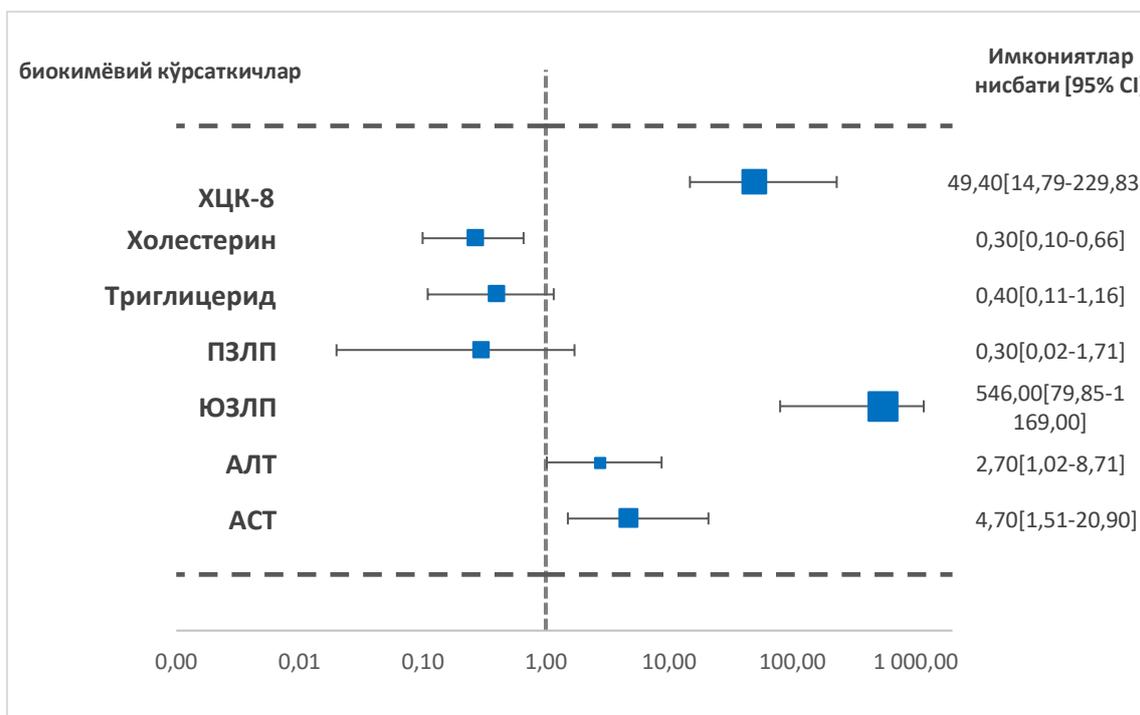
статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (1.02-8.71) p-value =0.062].

Юқоридагилар билан бир қаторда ТМАО миқдорини қон зардобда меъридан ортиқчалиги АСТ кўрсаткичининг юқори бўлиш эҳтимоллиги 4.74 баробар эканлиги аниқланди [OR = 4.74]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ушбу натижани статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [CI 95% (1.51-20.9) p-value =0.016].

Шунингдек, биокимёвий кўрсаткичлар Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервалида ҳам таҳлил қилинди ва у

22-расмда

келтирилган.



22- расм. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали таҳлили.

Юрак ишемик касаллиги дисбиоз билан кечганда триметиламин-N-оксидга боғлиқ ҳолда асбобий ва бемор шикоятлари ҳамда хавф омилларининг кузатилиши

Мазкур параграфда тадқиқотга жалб этилган беморларда кузатилган асбобий текширишлардаги ўзгаришлар баён қилинган ва қуйидаги 13-жадвалда қон босими, ультратовуш ҳамда ЭКГ даги ўзгаришлар келтирилган.

13-жадвал

Тадқиқотга жалб этилган беморлардаги триметиламин-N-оксид турли даражаларида айрим асбобий текширишлардаги ўзгаришлар

Ўзгарувчанлар		MAO ортган	MAO меъёрида	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Артериал босим	1-босқич	19 (21.1%)	6 (20.0%)	<0.001	25 (20.9%)
	2-босқич	40 (44.4%)	2 (6.7%)		42 (35.0%)
	3-босқич	21 (23.4%)	1 (3.3%)		22 (18.3%)
	Меъёрида	10 (11.0%)	21 (70.0%)		31 (25.8%)
Ультра товуш текшируви	Гепатоз 1-даража	6 (6.6%)	3 (10.0%)	0.224	9 (7.5%)
	Гепатоз 2-даража	9 (10.0%)	0 (0%)		9 (7.5%)
	Гепатоз 3-даража	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3,3%)
	Холецистит, ўт пуфаги дискинезияси	70 (76,9%)	16 (53,3%)		86 (71.7%)
	Ўзгаришсиз	1 (1,1%)	11 (36,7%)		12(10,0%)
	ЭКГ	Аритмиялар	10 (11,1%)		2 (6.7%)

	Гипертрофия	55 (61.1%)	10 (33.3%)		65 (54,2%)
	Гипоксия	2(2,2%)	3 (10,0%)		5(4,2%)
	Ишемия	17 (18,9%)	2 (6,7%)		19 (15,8%)
	Меъёр	6(6,7%)	13(43,3%)		19 (15,8%)

Жадвалда келтирилганидек ТМАО ортишида қон босимини меъёрда бўлиши 10 нафар беморда (11,0%), 1 босқичи 19 нафар беморда (21,1%), 2 босқичи 40 нафар беморда (44,4%) ва унинг 3 босқичи 21 нафар беморда (23,4%) кузатилди. Лекин, ТМАО меъёрида бўлган беморларнинг 6 нафарида (20,0%) нишон аъзоларда ўзгаришлар кузатилмади, 2 босқич гипертензия 2 нафарида (6,7%), 3 босқич эса 1 нафарда (3,3%) кузатилди. Уларнинг 21 нафарида кўрсткичлар меъёрда бўлиши қайд этилди.

Ёғли гепатоз белгилари кузатувимиздаги беморларда камроқ аниқланди ва улар ТМАО қонида юқори бўлган беморларда кузатилди. Шунингдек, ушбу гуруҳнинг 55 нафарида (61,1%) ЭКГ да чап қоринча гипертрофияси ва 17 нафарда (18,9%) ишемик белгилар аниқланди.

Юқоридагилар билан бир қаторда биз гуруҳлар кесимида ҳам асбобий ўзгаришларни ўргандик ва улар 14-жадвалда келтирилган.

14-жадвал.

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда гуруҳлар кесимида асбобий текширишларда кузатилган ўзгаришлар

Ўзгарувчанлар		1-гуруҳ (N=30)	2-гуруҳ (N=30)	3-гуруҳ (N=30)	4-гуруҳ (N=30)	P	Жами (N=120)
Артериал босим	Меъёрида	6 (20.0%)	1 (3,3%)	3 (10.0%)	21 (70.0%)	<0.001	31 (25.8%)
	1-босқич	6 (20.0%)	6 (20.0%)	7 (23.3%)	6		25 (20.90%)

					(20.0%)		
	2-босқич	13 (43.3%)	12(40.0%)	15 (50.0%)	2 (6.7%)		42 (35.0%)
	3-босқич	5 (16.7%)	11 (36.7%)	5 (16.7%)	1 (3,3%)		22 (18,3%)
УТТ	Гепатоз 1-даража	1 (3,3%)	4(13.3%)	1 (3,3%)	3 (10.0%)	0.224	9 (7.5%)
	Гепатоз 2-даража	3(10,0%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)	0 (0%)		9 (7.5%)
	Гепатоз 3-даража	1 (3,3%)	3 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)		4 (3,3%)
	дискинезия	24 (80,0%)	21 (70,0%)	25 (83,4%)	16 (53,3%)		86 (71,7%)
	ўзгаришсиз	1 (3,3%)	0(0%)	0(0%)	11(36,7%)		12 (10%)
ЭКГ	Аритмия	2 (6,7%)	3 (10%)	5 (16,7%)	2 (6.7%)	<0.0 01	12 (10%)
	Гипертрофия	12 (40,0%)	20 (66.7%)	23 (76,7%)	10 (33.3%)		65 (54,2%)
	Гипоксия	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0(0%)	3(10,0%)		5(4,2%)
	Ишемия	10 (33,3%)	6 (20,0%)	1(3,3%)	2(6,7%)		19 (15,8%)
	Меъёр	4(13,3%)	1(3,3%)	1(3,3%)	13(43,3%)		19(15,8%)

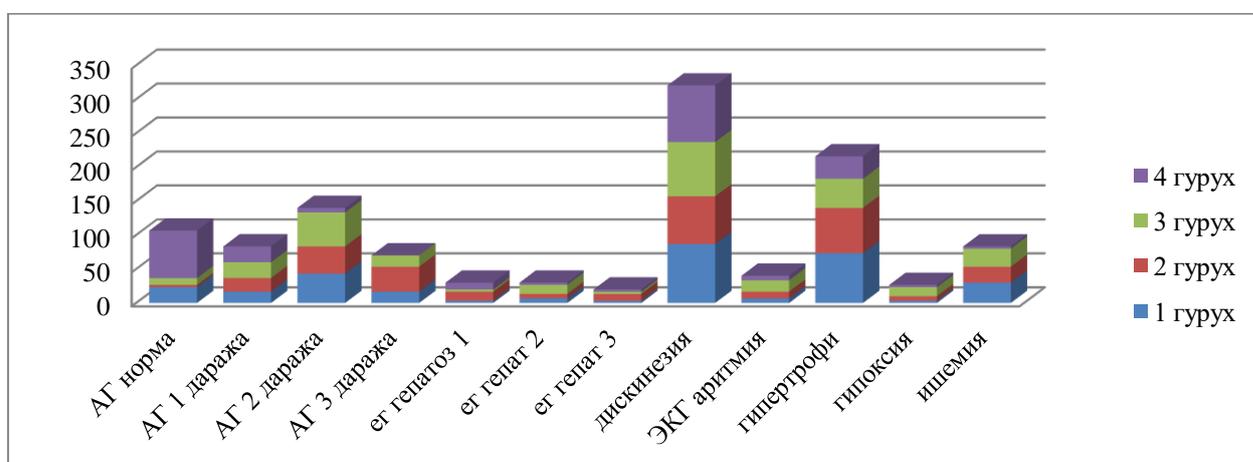
Жадвалда келтирилганидек кўрсаткичлар алоҳида ҳар бир гуруҳда кўриб чиқилганда асосий ўзгаришлар ЮИК билан хасталанган 1,2,3 гуруҳдаги беморларда кузатилди $P < 0,001$ ва фарқлар ишончли бўлди.

Асбобий текширишлар билан бир қаторда кузатувдаги барча беморларда сўраб-суриштиришлар ўтказилганда қатор ошқозон-ичак тизимига хос бўлган қуйидаги шикоятлар мавжудлиги аниқланди (15-жадвал).

**Юрак ишемик касаллиги дисбиоз билан кечганда
кузатиладиган шикоятлар**

Шикоятлар	Беморлар сони	
	Мутлақ	%
Оғизда тахирлик	33	37
Кўнгил айнаш	37	41,1
Зарда қайнаши	68	75,6
Кекириш	87	96,7
Оғизда аччиқ таъм	66	73,3
Оғизда ноъмалум таъм	33	36,7
Оғизда темир таъми	23	25,6
Оғиз қуриши	64	71,1
Қорин дам бўлиши	67	74,4

Жадвалда келтирилганидек ЮИК ичак микробиотасини бузилиши билан кузатилган беморларда оғизда аччиқ таъм 73,3%, қорин дам бўлиши 74,4%, оғиз қуриши 71,1%, зарда қайнаши 75,6% кузатилган бўлса, энг кўп кекириш 96,7% қайд этилди ($P < 0,0001$). Улардаги мавжуд кўрсатилган кўп учраган шикоятларни ҳамроҳ касалликлар хусусан ўт пуфаги ва ўт йўллари дискинезияси, сурункали панкреатит ҳамда гастрит билан боғлаш мумкин. Қайд этилган белгилар асбобий текширишларда аниқланган ички аъзолардаги ўзгаришларига мос келиши қуйидаги 23- расмда келтирилган.



23-расм. Тадқиқотга жалб қилинган турли гуруҳдаги беморларда кузатилган белгилар

Биринчи гуруҳдаги 30 нафар беморларнинг 24 тасида холецистит, ўт пуфаги дискинезияси, 12 нафарида чап коринча гипертрофияси, биринчи даражали жигар гепатози 1 нафарида, иккинчи даражаси 3 нафарида, учинчи даража 1 нафарида ва ЭКГ да ишемия белгилари 10 нафарида аниқланди. Ишемия билан бирга 2 нафарида аритмия, 2 нафарида гипоксия белгилари кузатилган. ЮИК билан хасталанган беморларни иккинчи ва учинчи гуруҳдагиларда 1 гуруҳга мос равишда ўзгаришлар кузатилган. Барча гуруҳларда ўт пуфаги дискинезияси белгилари кузатилганини алоҳида такидлаб ўтиш жоиз. Бу ўзгаришлар ЮИК билан хасталанган ва назорат гуруҳидаги контингент овқатланиш одатлари бир бирига мос ва нотўғри эканлигини исботлайди.

Расмда келтирилганидек юрак ишемик касаллиги билан хасталанганлар орасида энг кўп кузатилган нафақат ўт пуфаги ҳамда унинг йўллари дискинезияси, балки 1, 2 ва 3 даражадаги гепатоз белгилари ҳам УТТ усулида аниқланган.

16-жадвал.

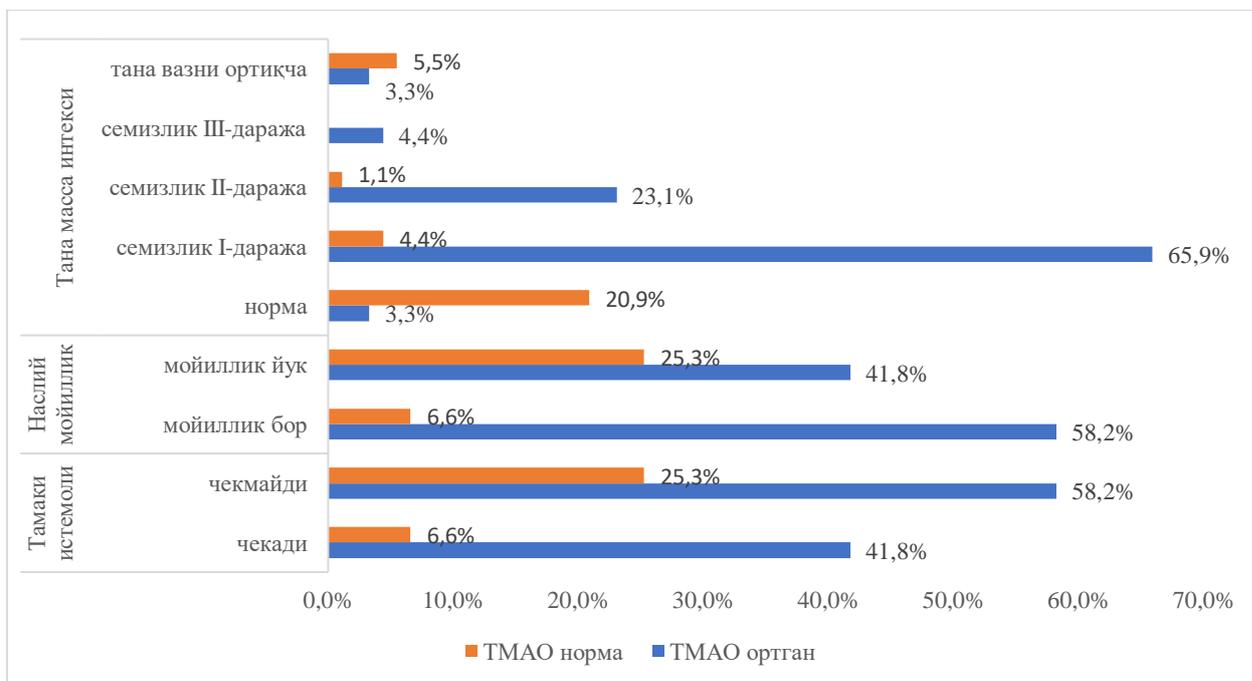
ЮИК билан хасталанган ичак дисбактериози аниқланган беморлар ва назорат гуруҳида хавф омилларининг учраши.

Ўзгарувчанлар		1,2,3 гуруҳлар (асосий)	4-гуруҳ (назорат)	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Тамаки истемоли	Чекади	37 (41.1%)	17 (56,7%)	0.067	54 (45,0%)
	Чекмайди	53 (58.9%)	13 (43.3%)		76 (55.0%)
Ирсий	Мойиллик бор	53 (58.9%)	7 (23.3%)	<0.001	60 (50.0%)

мойиллик	Мойиллик йўқ	37 (41.1%)	23 (76.7%)		60 (50.0%)
Тана вазни индекси	Меъёрида	2 (2.2%)	19 (63.3%)	<0.001	21 (17.5%)
	Семизлик I- даража	60 (66.7%)	4 (13.3%)		64 (53.3%)
	Семизлик II- даража	21 (23.3%)	1 (3.4%)		22 (18.3%)
	Семизлик III- даража	4 (4.4%)	0 (0%)		4 (3.3%)
	Тана вазни ортиқча	3 (3.3%)	6 (20.0%)		9 (7.6%)

Жадвалда келтирилганидек юрак ишемик хасталиги билан касалланганлар ҳамда дисбактериоз мавжуд беморлар орасида чекадиганлар 41,1%, назорат гуруҳида эса 56,7% ташкил этди. Чекмайдиганлар орасида бу кўрсаткичлар мос равишда 58,9% ва 43,3% га тенг бўлди. Бу қондаги ТМАО даражаси билан чекиш ўртасида бевосита боғлиқлик мавжуд эмаслигини кўрсатади. Хавф омилларидан ирсий мойиллик ТМАО ортиши билан кечаётган юрак хасталигига мойиллик мавжуд беморларнинг 53 нафариди (58,9%) у йўқларнинг 7 нафариди кузатилди (23,3%) ($p < 0,01$).

ЮИК дисбактериоз билан кечган ТМАО кўрсаткичи юқори беморларнинг тана вазни индекси ўлчанганда қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: 1 даражали семизлик 60 нафар беморда (66,7%), 2 даража 21 нафарда (23,3%) ва 3 даража 4 нафар беморларда (4,4%). Назорат гуруҳи яъни ЮИК аниқланмаган ва ТМАО ортиши кузатилмаганларда ортиқча тана вазни 6 нафарда (20,0%), семизлик 1 даража 4 нафарда (13,3%), 2 даража семизлик 1 нафарда (3,4%) қайд этилди ($p < 0.001$). Барча кузатувдагиларнинг гуруҳлари орасида кўрсаткичлар алоҳида ўрганилди ва у 24 -расмда келтирилган.



24-расм. Кузатувдаги беморларда хавф омилларини триметиламин-N-оксид кўрсаткичига боғлиқ ҳолда учраши.

24-расмда келтирилганидек ТМАО ни ортиши қуйидаги хавф омиллар билан кўпроқ кузатилди: тана вазни индекси ортиши 3,3%, семизлик III даража 4,4%, семизлик II даража 23,1%, семизлик I даража 65,9%. Ирсий мойиллик мавжуд 58,2% ва чекиш 41,8 % ҳолатда қайд этилди. Кўпроқ кузатилган хавф омили I ва II даража семизлик ҳамда ирсий мойиллик бўлди. Тамаки чекиш ҳолати 41,8% ни ташкил этган бўлса ҳам кўп ҳолатларда илгари чекиб ташлаганлар чекмайман деган рад жавобини бергани учун кузатувдагилар орасида чекмайдиганларнинг орасида (58,2%) ТМАО ортиши кузатилди.

Ундан ташқари биз кузатувимиздаги беморлар гуруҳларида кузутилган хавф омилларини ҳам солиштирма ўргандик ва улар 3.17-жадвалда келтирилган.

17-жадвал.

Кузатувдаги беморларда хавф омилларини гуруҳлар кесимида учраши

Ўзгарувчанлар		1-гурух	2-гурух	3-гурух	4-гурух	P	Жами
		(N=30)	(N=30)	(N=30)	(N=30)		(N=120)
Тамаки чекиш	чекади	11 (36.7%)	16 (53.3%)	10 (33.3%)	17 (56.70%)	0.067	54 (45.0%)
	чекмайди	19 (63.3%)	14 (46.7%)	20 (66.7%)	13 (43.30%)		66 (55.0%)
Ирсий мойиллик	мойиллик бор	20 (66.7%)	16 (53.3%)	17 (56.7%)	6 (20.0%)	<0.001	59 (49.1%)
	мойиллик йук	10 (33.3%)	14 (46.7%)	13 (43.3%)	24 (80.0%)		61 (50.8%)
Тана вазни индекси	норма	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)	19 (63.3%)	<0.001	21 (17.5%)
	семизлик I-даража	14 (46.7%)	23 (76.6%)	23 (76.7%)	4 (13.3%)		64 (53.3%)
	семизлик II-даража	14 (46.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)	1 (3.4%)		22 (18.3%)
	семизлик III-даража	2 (6.6%)	0 (0%)	2 (6.6%)	0 (0%)		4 (3.3%)
	танавазни ортиқча	0 (0%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	6 (20.0%)		9 (7.6%)

Ўрганилган кўрсаткичларни ишончлилиқ даражалари таҳлил қилинганда 18-жадвалда келтирилган маълумотларни олдик.

18-жадвал

**Кузатувдаги беморларда ўрганилган кўрсаткичларни
ишончлилик даражаси**

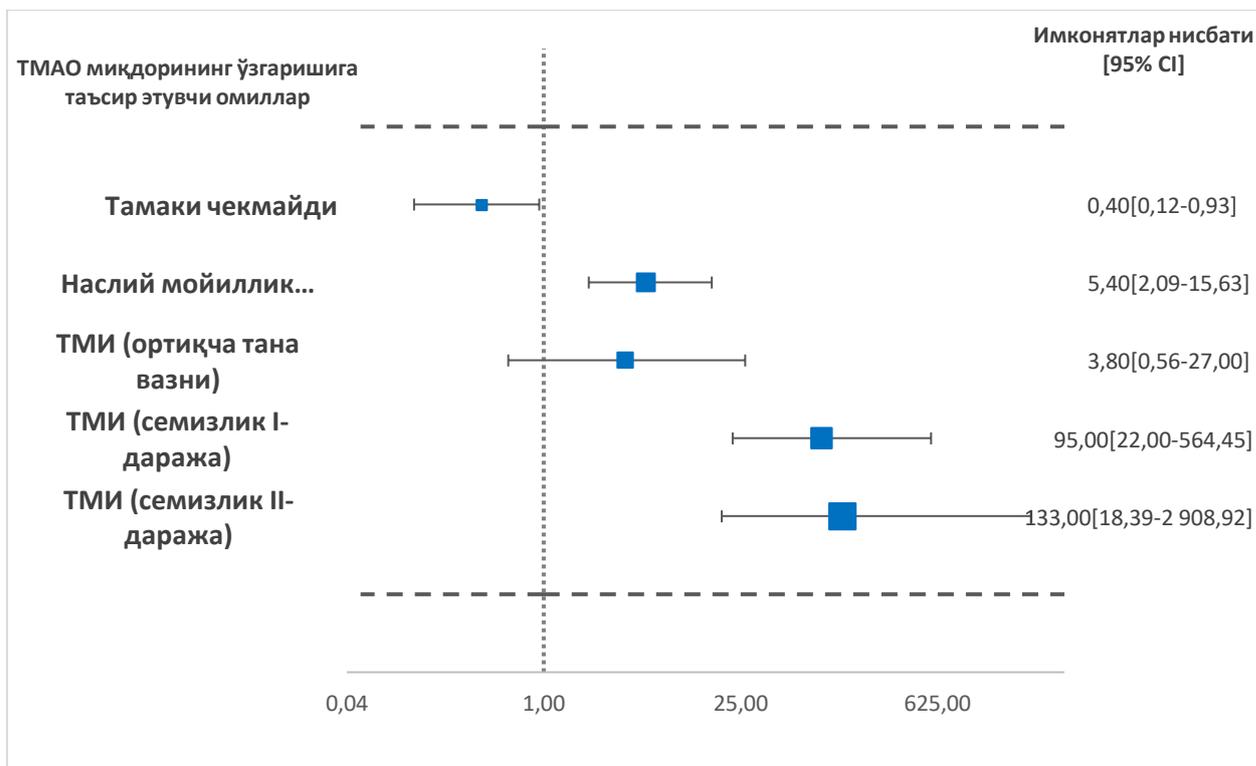
Ўзгарувчанлар		OR	95 CI		P
Тамаки чекиш	Чекмайди	Ref.			
	Чекади	0,36	0,12	0,93	0,045
Наслий мойиллик	Мойиллик йук	Ref.			
	Мойиллик бор	5,35	2,09	15,63	0,001
Тана вазни интекси	Меъёрида	Ref.			
	Семизлик I-даража	95,00	22	564,45	<0,001
	Семизлик II-даража	133,00	18,39	2908,92	<0,001
	Семизлик III-даража	2695,00	0	NA	0,992
	Тана вазни ортиқча	3,80	0,56	27	0,164

Юқоридаги жадвал ва расмларда келтирилганидек ТМАО концентрациясининг ортиши билан турли омилларнинг ўзаро таъсири ўрганилганда “тамаки” чекадиганларда унинг чекмайдиگانларга нисбатан кўтарилиш эҳтимоли 64%га тенглиги аниқланди [OR = 0.36]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [CI 95% (0.36-0.93) p-value = 0.045].

ТМАО концентрациясининг ортишига наслий мойилликнинг таъсири ўрганилиб, “мойиллик мавжуд” бўлган шахсларда унинг патологик кўрсаткичларгача ортиш эҳтимоли “мойиллик бўлмаган” шахсларга нисбатан 5.35 баробар юқори эканлиги [OR = 5.35] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (2.09-15.63) p-value = 0.001].

ТМАО концентрациясининг ортиши эҳтимолига тана вазни индексининг таъсири ўрганилганда, “меъёр” категорияси референс гуруҳ сифатида қабул қилинди ва “семизликнинг 1- даража”си аниқланган шахсларда ТМАОнинг патологик даражада ортиш эҳтимоллиги 95 баробар эканлиги клиник асосланди [OR = 95.00]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [CI 95% (22 -564.45) p-value < 0.001]. “Семизликнинг 2- даража”сига мавжуд шахсларда ТМАОнинг патологик даражада ортиш эҳтимоллиги 133 баробар юқори эканлиги [OR = 133.00] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг р қиймати ҳам олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [CI 95% (18.39 -2908.92) p-value < 0.001]. Тана вазни индексининг бошқа категориялари ва ТМАОнинг патологик даражада кўтарилиши ўртасида боғлиқлик аниқланмади “семизлик III-даража” [OR = 2695; (CI 95% (0 -NA) p-value < 0.992]; “тана вазни ортиқча” [OR = 3.8; (CI 95% (0.56 - 27) p-value < 0.164].

Қуйидаги 25-расмда хавф омилларининг ишончлилик даражаси келтирилган.



25– расм. Кузатувдаги беморларда хавф омилларни ишончлилик даражаси

Триметиамин-N-оксидни ортишига овқатланиш таъсири

Тадқиқотга ТМАОни кўпайиш даражасини ўрганганиш жараёнида барча беморларга алоҳида анкета тарқатилди. Кузатувдагиларнинг овқатланиш тартиби ва унинг таркиби ичак микроблари билан боғлиқлиги ўрганилди. Чунки рационал овқатланиш ва номедикаментоз муолажалар юрак қон-томир тизими касалликларини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга. Маълумки, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти инсонларга чегараланган ош тузи, тўйинган транс ёғларни кам истеъмол қилиш, улардан фарқли ўлароқ мева ва сабзавотларни мунтазам истеъмол қилишни тавсия этади.

Сўнги йилларда ТМАО нинг юрак қон томир системасига проатероген метаболит таъсири ва ТМАОнинг камайишига олиб келувчи озиқ овқатлар истеъмолини камайтириш юрак қон-томир

касалликлари хавфини пасайишига олиб келиши ҳақидаги изланишлар олимлар эътиборини тортмоқда.

Тадқиқот давомида биз беморларни ҳафта бирлигида истеъмол қилган маҳсулотларини сўровнома орқали аниқладик (19- жадвал).

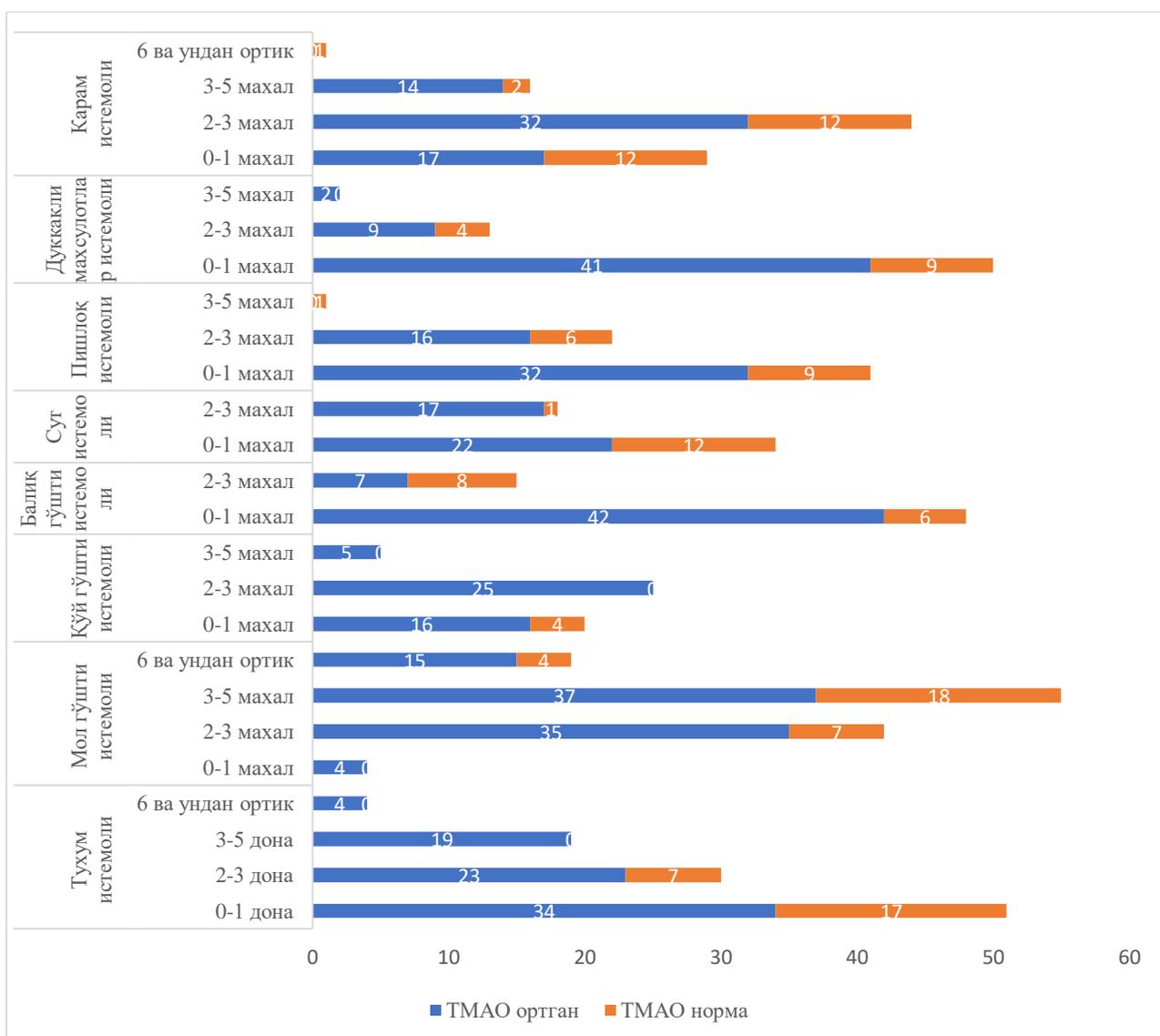
19-жадвал.

Истеъмол қилинган маҳсулотларнинг триметиламин N-оксидга таъсири

Ўзгарувчанлар		ТМАО орган, ЮИК мавжуд гуруҳлар	ТМАО норма, назорат гуруҳи	P	Жами
		(N=90)	(N=30)		(N=120)
Тухум истемоли (ҳафта бирлигида)	0-1 дона	23 (25.5%)	7 (23,3%)	0.007	30 (25%)
	2-3 дона	33 (36,7%)	18 (60%)		51 (42.5%)
	3-5 дона	34 (37,8%)	5 (16,7%)		39 (32,5%)
Мол гўшти истемоли (ҳафта бирлигида)	0-1 маҳал	4 (4.4%)	1 (3,3%)	0.149	5 (4,2%)
	2-3 маҳал	35 (38.9%)	7 (23,3%)		42 (35%)
	3-5 маҳал	51 (56.7%)	22 (73,4%)		73 (60.8%)
Қўй гўшти истемоли (ҳафта бирлигида)	0-1 маҳал	37 (41,1%)	15 (50.0%)	0.038	52 (43.3%)
	2-3 маҳал	25 (27.8%)	13 (43,3%)		38 (31,7%)
	3-5 маҳал	28 (31.1%)	2 (6,7%)		30 (25%)
Балиқ гўшти	0-1 маҳал	48 (53,3%)	12 (40.0%)	0.003	60 (50%)

истемоли (хафта бирлигида)	2-3 маҳал	42 (46,7%)	18 (60%)		60 (50%)
	3-5 маҳал	0(0)	0(0)		0
Сут истемоли (хафта бирлигида)	0-1 маҳал	73 (81,1%)	12 (40,0%)	0.043	85 (70,8%)
	2-3 маҳал	17 (18.9%)	18 (60%)		35 (29,2%)
	3-5 маҳал	0(0)	0(0)		0 (0)
Пишлоқ истемоли (хафта бирлигида)	0-1 маҳал	22 (24,4%)	10 (33,3%)	0.196	32 (26,7%)
	2-3 маҳал	32 (35,6%)	11 (36,7%)		43 (35,8%)
	3-5 маҳал	36 (40%)	9 (30%)		45(37,5%)
Дуккакли маҳсулотлар истемоли (хафта бирлигида)	0-1 маҳал	79 (87,8%)	9 (30.0%)	0.457	88 (73,3%)
	2-3 маҳал	9 (10%)	11 (36,7%)		20 (16.7%)
	3-5 маҳал	2 (2.2%)	10 (33,3%)		12 (10%)
Карам истемоли (хафта бирлигида)	0-1 маҳал	67 (74.4%)	5 (16,7%)	0.204	72 (60%)
	2-3 маҳал	12 (13.3%)	12 (40.0%)		24 (20%)
	3-5 маҳал	11 (12.2%)	13 (43.3%)		24 (20%)

Жадвалда келтирилганидек айрим маҳсулотларни 3 маротаба кўпроқ истеъмол қилган беморларда ТМАО ортиши кузатилган ва бу қизил гўшт маҳсулотлари ҳамда тухум истеъмол қилганларда кўпроқ намоён бўлган. 26-расмда ҳам истеъмол қилинган маҳсулотларга боғлиқ ҳолда ТМАО нинг ўзгаришлари келтирилган.



26-расм. Истеъмол қилган маҳсулотларга боғлиқ ҳолда триметиламин-N-оксиднинг ўзгариши (%).

Кейинги 19-жадвалда истеъмол қилинган маҳсулотлар таъсирини ишончлилик даражаси келтирилган.

19-жадвал.

Истеъмол қилинган маҳсулотлар таъсирининг ишончлилик даражаси

Ўзгарувчанлар		OR	95 CI		P
Тухум истеъмоли (ҳафта бирлигида)	1 ва ундан кам	Ref.			
	2 ва ундан кўп	3,29	1,27	9,32	0,018

Мол гўшти истеъмоли (ҳафта бирлигида)	2-3 маҳал	Ref.			
	3-5 маҳал	0,42	0,15	1,05	0,076
Балиқ гўшти истеъмоли (ҳафта бирлигида)	2-3 маҳал	Ref.			
	3-5 маҳал	0,13	0,03	0,46	0,002
Сут истеъмоли (ҳафта бирлигида)	0-1 маҳал	Ref.			
	2-3 маҳал	0,11	0,01	0,91	0,018
Пишлоқ истеъмоли (ҳафта бирлигида)	2-3 маҳал	Ref.			
	3-5 маҳал	0,64	0,2	2,09	0,454
Дуккакли маҳсулотлар истеъмоли (ҳафта бирлигида)	2-3 маҳал	Ref.			
	3-5 маҳал	0,60	0,16	2,56	0,465
Карам истеъмоли (ҳафта бирлигида)	2-3 маҳал	Ref.			
	3-5 маҳал	2,29	0,67	10,6	0,226

Жадвалда келтирилганидек “тухум” маҳсулотини ҳафтасига 2 ва ундан ортиқ истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО концентрациясининг меъёр даражасидан ортиши эҳтимоли ҳафтасига 1 ва ундан кам истеъмол қилувчиларга нисбатани 2 ва ундан кўп маротаба (3.29) баробарга ортишига олиб келишини кўрсатди [OR = 3.29], Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ҳам олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [CI 95% (1.27-9.32) p-value = 0.018].

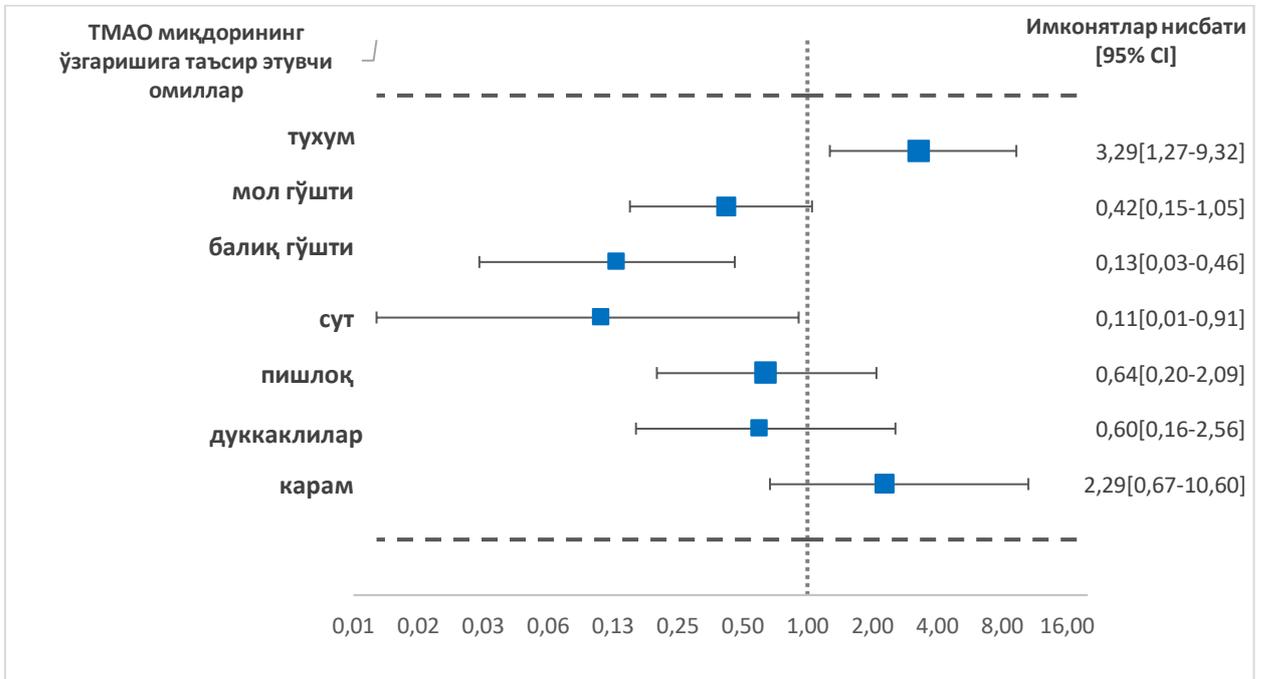
“Мол гўшти” маҳсулотларини ҳафтасига 4 ва ундан ортиқ истеъмол қилувчи кузатувдагиларда ТМАО концентрациясининг патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтада 3 ва ундан кам таъмадди қилувчиларга нисбатан 2.5 баробар баланд эканлигини тасдиқлади [OR = 0.42]. Лекин Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч

интервали ва Фишернинг P қиймати олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.15-1.05) p-value = 0.076].

“Балиқ гўшти” маҳсулотларини ҳафтада 3 ва ундан ортиқ истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО кўрсаткичларини патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтада 2 ҳамда ундан кам марта истеъмол қилувчиларга нисбатан 8 баробар паст эканлиги қайд этилди [OR = 0.13] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланганда ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати асосида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди [CI 95% (0.03-0.46) p-value = 0.002].

“Сут” ва ундан тайёрланган маҳсулотларни ҳафтасига 2-3 маҳал истеъмол қилувчи кузатувдагиларда ТМАО кўрсаткичларини патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтасига 0-1 марта истеъмол қилувчиларга нисбатан 9 баробар паст эканлиги [OR = 0.11] ва Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ҳамда Фишернинг P қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.01-0.91) p-value = 0.0018]. “Пишлоқ” ва ундан тайёрланган маҳсулотларни ҳафтасига 2 ва ундан кам истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО даражасини патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтасига 3 ва ундан кам истеъмол қилувчиларга нисбатан 36%га паст эканлигини [OR = 0.64], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.2-2.09) p-value = 0.454].

27-расмда овқатланиш рациони ишончлилик даражаси натижалари келтирилган.



27-расм. Овқатланиш рационининг ишончлилиқ даражаси

ИЧАК ДИСБИОЗИ БИЛАН КЕЧГАН ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИДА КЛИНИК ВА МЕТАБОЛИК ЎЗГАРИШЛАРНИ ЎТКАЗИЛГАН ТЕРАПЕВТИК ДАВО ТАЪСИРИДА ЎРГАНИШ НАТИЖАЛАРИ

Ичак микрофлорасининг триметиламин-N-оксид кўрсаткичларига таъсири.

Ичак микробиотасини ТМАО кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш мақсадида барча гуруҳлардаги беморларда даво чораларидан аввал уларни нажаси микроорганизмларга текширилди (20-жадвал).

20-жадвал.

Ичак микрофлорасини триметиламин-N-оксид кўрсаткичларига таъсири (муолажалардан олдин)

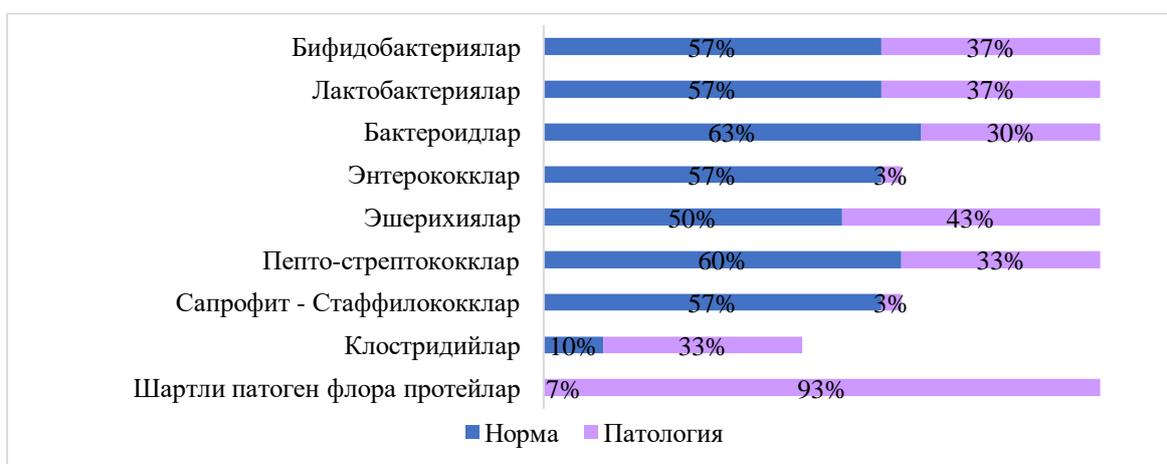
Микрофлоралар		ТМАО ортган	ТМАО меъёрида	P	Жами
		нг/мл (N=90)	нг/мл (N=30)		(N=120)
Бифидобактериялар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	26 (28,9%)	29 (96,7%)	<0.001	55 (45,9%)
	Патологик кўрсаткичгаэга	64 (71,1%)	1 (3,3%)		65 (54,1%)
Лактобактериялар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	23 (25,6%)	30 (100%)	<0.001	53 (44,2%)
	Патологик кўрсаткичгаэга	67 (74,4%)	0 (0%)		67 (55,8%)
Бактероидлар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	65 (72,2%)	30 (100%)	0.004	95 (79,2%)
	Патологик кўрсаткичгаэга	25 (27,8%)	0 (0%)		25 (20,8%)
Энтерококклар	Меъёрий кўрсаткичга эга	46 (50,5%)	30 (100%)	0.03	76 (62,5%)
	Патологик кўрсаткичга эга	11 (12,1%)	0 (0%)		11 (9,2%)

Эшерихиялар	Меъёрий кўрсаткичга эга	42 (46.7%)	29(96,6%)	<0.001	71 (59,2%)
	Патологиккўрсаткичгаэга	48 (53.3%)	1 (3,3%)		49 (39.2%)
Пепто-стрептококклар	Меъёрий кўрсаткичга эга	37 (40.7%)	30 (100%)	<0.001	67 (55.8%)
	Патологиккўрсаткичгаэга	53 (58,9%)	0 (0%)		53 (44,2%)
Сапрофит – Стаффилококклар	Меъёрий кўрсаткичга эга	44 (48.4%)	30 (100%)	0.004	74 (61.7%)
	Патологик кўрсаткичга эга	46 (51,1%)	0 (0%)		46 (38,3%)
Клебсиелла	Меъёрий кўрсаткичга эга	79 (86.8%)	30 (100%)	0.088	108 (90.0%)
	Патологик кўрсаткичга эга	11 (12.2%)	0 (0%)		11 (9.2%)
Шартли патоген флора протейлар	Меъёрий кўрсаткичга эга	5 (5.6%)	29 (96,7%)	<0.001	31 (25,8%)
	Патологик кўрсаткичга эга	85 (93.4%)	1 (3.3%)		89 (74,2%)

Тадқиқотга олинганлар орасида ТМАО ортиши кузатилган беморларда нажасни патологик ўзгариши, яъни бифидобактерияларни паст кўрсаткичдалиги 64 нафар (71,1%), у ўзгармаганларнинг эса 3,3% кузатилди. Лактобактерияларни пасайиши ТМАО меъёридан юқори бўлган кузатувдагиларни 74,4%, ўзгармаган беморларда эса унинг пасайиши кузатилмади. Эшерихияларни нажасда патологик ортиши 53,3% ЮИК билан хасталанган ТМАО ортган беморларда ва у ортмаган назорат гуруҳида патологик пасайиши 3,3% ҳолларда қайд этилди($p<0.001$). Текширилаётган материалда шартли патоген флорани ортиши ТМАО ортган кузатувдаги 85 нафар (93,4%) беморларда ва назорат гуруҳида бир нафар реципиентда (3,4%) кузатилди ($p<0.001$).

Бифидобактерияни ТМАО ортган беморларда пасайиб кетиши юрак қон томир касалликларида унинг танқислиги туфайли ичак дисбиози юзага келишида етакчи ўрин эгаллаши ва ТМАО ни ортиши ошқозон ичак тизимида яллиғланиш жараёнларига таъсир кўрсатишини кўрсатди. Бифидобактерияни танқислиги нисбий патоген микроорганизмларни ортишига сабаб бўлади. Ўз навбатида ушбу жараён қайд этганимиздек ошқозон-ичакда яллиғланиш жараёнларини юзага келтиради. Буни фиброгастродуоденоскопия хулосалари - мавжуд гастрит ва дискинезия, панкреатит каби ҳамроҳ касалликларни ривожланишини ҳам тасдиқлайди.

28-расмда тадқиқотга жалб қилинган беморларда шартли патоген микрофлорани ортиши, лактобактерия, бактериодлар ва эшерихиялар сонини пасайиб кетгани кўрсатилган.

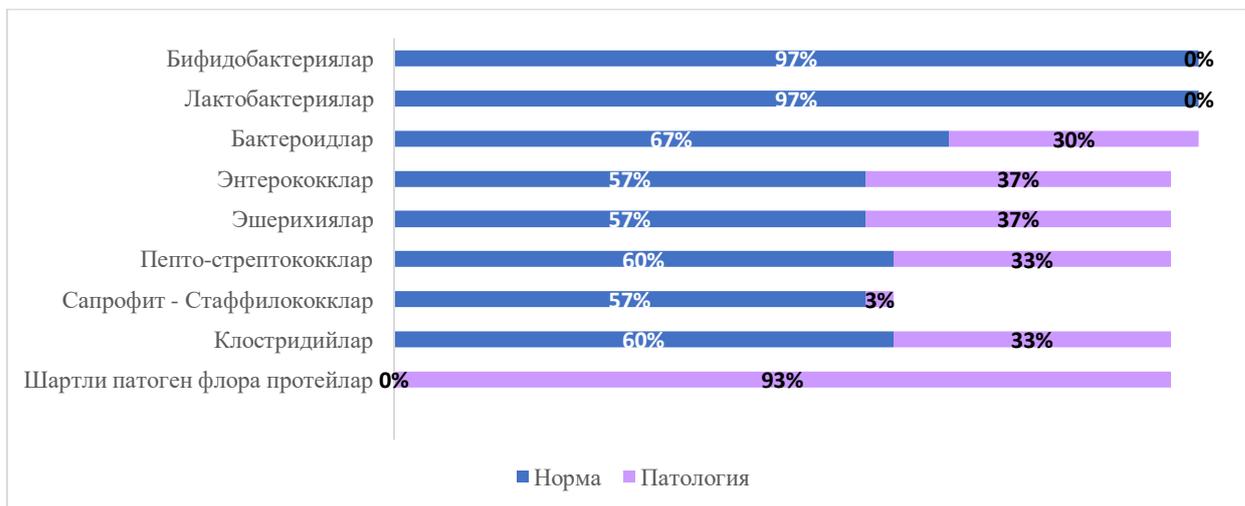


28-расм. Кузатувдаги беморларда муолажалардан олдинги ичак микрофлораси таркиби

Тадқиқотга олинган 2 ва 3 гуруҳ беморларда қўлланилган даво чоралари натижасида улар организмида ТМАО концентрациясини ўзгариши Стъюдентанинг t-test меъзонида баҳоланди.

Кузатувдагиларнинг иккинчи гуруҳига даво учун линекс форте 1 капсуладан 3 маҳал берилгандан олдин ва кейин қондаги ТМАО

концентрациясининг ўртача қиймати 1067.2 дан 657.5 нг/мл га пасайди ва дисперсия 150026.5 дан 23245.2 га зичлашгани кузатилди. Даводан олдинги ва кейинги ўзгаришлар бир-бири билан солиштирганда олинган натижаларишончли эканлигини кўрсатди [t-statistic =5.64, p <0.001] ва бу 29 расмда келтирилган.



29-расм. ЮИК билан хасталанган 2 гуруҳ беморларни даводан кейинги ичак микрофлораси таркиби

29-расмда келтирилганидек линекс форте қўшиб ўтказилган муолажалар таъсирида бифидобактериялар, лактобактериялар сони меъёр даражасигача ижобий томонга ўзгарди, лекин шартли патоген флораларга таъсир кўрсатмади. Ушбу ўзгаришлар мутлақ ва фоизларда 21- жадвалда келтирилди.

21-жадвал.

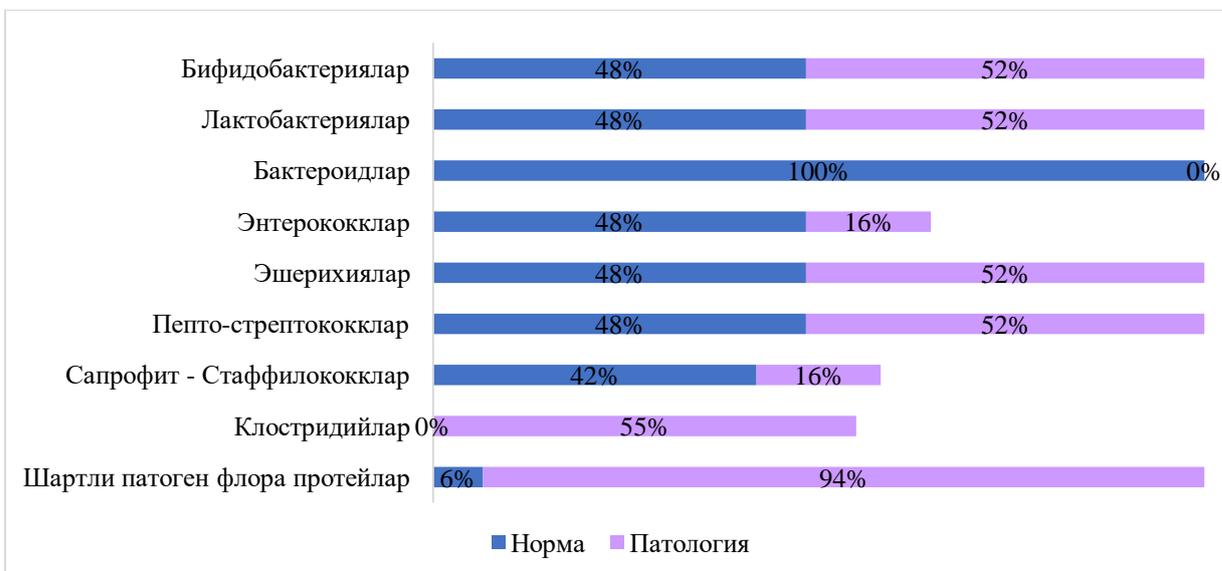
Кузатувдаги иккинчи гуруҳ беморларда ичак микрофлорасининг даво чоралари таъсирида ўзгариши

Микрофлоралар	Лаборатор кўрсаткичлар	Даводан аввал	Даводан сўнг	p
Бифидобактериялар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	26 (28,9%)	104 (86.7%)	<0,001

	Патологик Кўрсаткичгаэга	64 (71.1%)	16 (13.3%)	
Лактобактериялар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	23 (25,5%)	100 (83.3%)	<0,0 01
	Патологик кўрсаткичгаэга	67 (74,4%)	20 (16.7%)	
Бактероидлар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	65 (72.2%)	96 (80.0%)	0,82
	Патологик кўрсаткичгаэга	25 (27.8%)	24 (20.0%)	
Энтерококклар	Меъёрий кўрсаткичгаэга	75 (62.5%)	75 (62.5%)	<0,0 01
	Патологик кўрсаткичга эга	11 (9.2%)	45 (37.5%)	
Эшерихиялар	Меъёрий кўрсаткичга эга	73 (60.8%)	76 (63,3%)	0,57
	Патологик кўрсаткичгаэга	47 (39.2%)	44 (36.7%)	
Пепто-стрептококклар	Меъёрий кўрсаткичга эга	37 (30.8%)	37 (30.8%)	0,93
	Патологик кўрсаткичга эга	83 (69.2%)	83 (69.2%)	
Сапрофит - Стаффилококклар	Меъёрий кўрсаткичга эга	73 (60.8%)	73 (60.8%)	0,8
	Патологик кўрсаткичга эга	17 (14.2%)	16 (13.3%)	
Клебсиелла	Меъёрий кўрсаткичга эга	10 (8.3%)	80 (66.7%)	<0,0 01
	Патологик кўрсаткичга эга	52 (43.3%)	40 (33.3%)	
Шартли патоген флора протейлар	Меъёрий кўрсаткичга эга	5 (4.2%)	33 (27.5%)	<0,0 01
	Патологик кўрсаткичга эга	86 (71.7%)	57 (47.5%)	

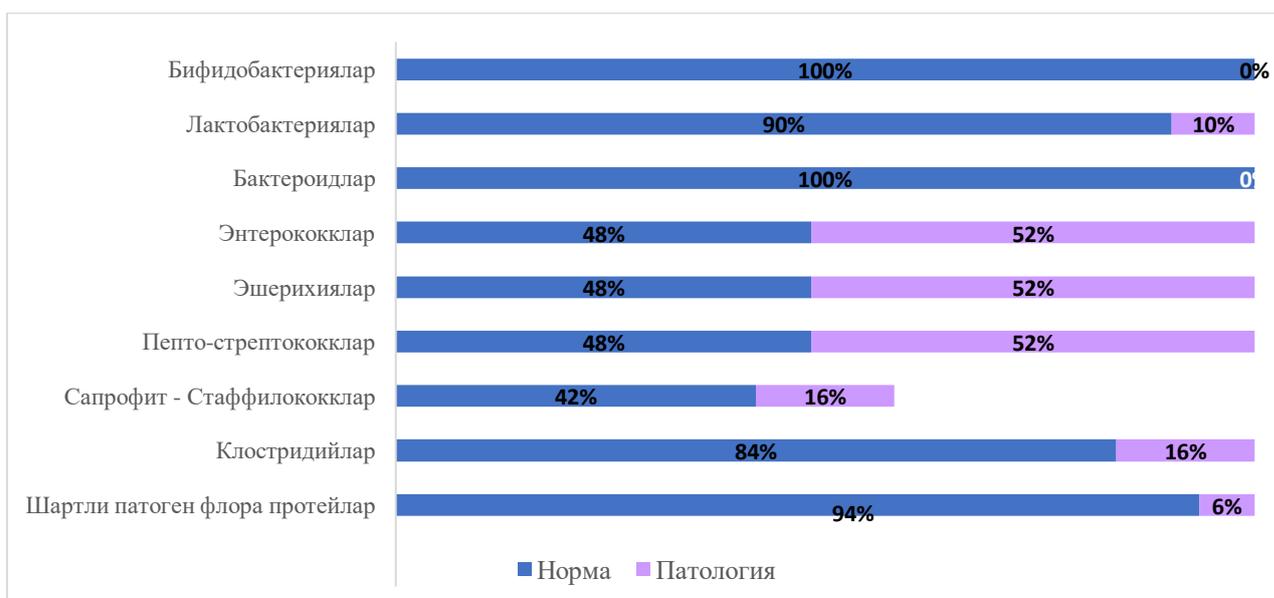
Жадвалда келтирилганидек беморларга 28 кун давомида линекс форте 1 капсуладан 3 махал буюрилиб ундан сўнг ичак микрофлораси текширилганида бифидобактериялар даводан аввал 64 (71,1%), даводан сўнг эса 104 нафар беморларда унинг кўрсаткичи ортиб меъёр даражасига эга бўлди, яъни ижобий томонга (98,7%) ўзгарди ($p < 0.001$). Лактобактериялар пасайиши муолажалардан олдин 74,4% беморларда аниқланган бўлса, даводан сўнг кўрсаткич 100 нафарга етиб 83,3% га яхшиланди ($p < 0.001$). Эшерихияларни нажасда патологик ортиши 53,3% ЮИК билан хасталанган беморларда аниқланган бўлса даводан сўнг 76 нафарида (63,3%) меъёрида қолди ($p < 0,57$). Шартли патоген флора 85 кузатувдагиларда (93,4%) сақланиб қолди ($p < 0.001$). Даводан сўнг 33 нафарида (27,5%) яхшиланди ($p < 0.001$). Кузатувимиз линекс форте қўлланилганда уни шартли патоген флорага жиддий таъсир кўрсатмаганини тасдиқлади.

Учинчи гуруҳ тадқиқотга олинган беморларда линекс фортега (1 капсуладан 2 махал 28 кун) қўшимча равишда итоприд гидрохлорид 1 таб 2 марта 28 кун давомида буюрилди. Беморлар қонида даводан олдин ва кейин ТМАО концентрациясининг ўртача қиймати 1282.7 нг/мл дан 375.2 нг/мл га пасайгани, дисперсия 177189.3 дан 22439.2 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгаришлар статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t -statistic = 10.4, $p < 0.001$] (30-расм).



30-расм.ЮИК билан хасталанган 3- гуруҳ беморларнинг муолажалардан олдинги ичак микрофлораси таркиби.

Даводан сўнг 3 гуруҳда шартли патоген флорани пасайиши қайд этилиб, 94% беморларда унинг кўрсаткичи меъёр даражасида бўлди. Демак, ХЦК 1 рецептори антагонисти итоприд гидрохлоридни қўллаш ичак перистальтикасини яхшилаш билан бирга йўғон ичакдаги шартли патоген флора миқдорини камайишига олиб келди ($p < 0,001$) (31-расм).



31-расм.Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган 3-гуруҳ беморларнинг муолажалардан кейинги ичак микрофлораси таркиби.

Кузатувдаги беморларда Триметиламин-N-оксид миқдорининг даво чоралари натижасида ўзгариш қийматлари аниқланган. Улар тўғрисида 22- жадвалда берилган.

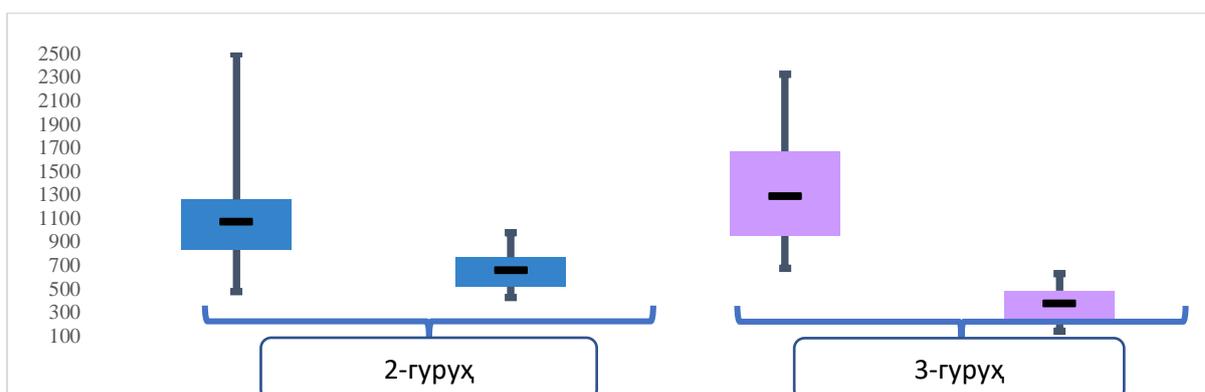
22-жадвал.

Триметиламин-N-оксид миқдорининг даво чоралари натижасида ўзгариш қийматлари (Т – Студентнинг жуфт гуруҳларининг дисперсияси t-test меъзони асосида).

Гуруҳлар номи	Ўртача қиймат (нг/мл)		Дисперсия		Т критик	Т статистик	Р
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
Иккинчи гуруҳ	1067,2	657,5	150026,5	23345,2	1,7	5,64	<0.001
Учинчи гуруҳ	1282,7	375,2	177189,3	22439,2	1,7	10,4	<0.001

Қўлланилган 2 хил даво чоралари натижасида тадқиқотга жалб қилинганлар қон зардобида ТМАО концентрациясини ўзгариши 4.3 жадвалда кўрсатилганидек Стюдентнинг t-test меъзонида баҳоланиб, хулосага кўра 2 гуруҳга нисбатан 3 гуруҳда триметиламин N-оксиднинг пасайиши янада жадалроқ кузатилганлигини тасдиқлади.

32- расмда иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларини муолажалардан кейинги натижаларини ўзаро солиштириш натижалари келтирилган.



32 – расм. Триметиламин N-оксид натижаларини иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларда муолажалардан кейинги солиштирма кўрсаткичлари (нг/мл).

Триметиламин N-оксид концентрациясининг ортишига холецистокнинининг таъсири

Муолажалардан кейин тадқиқотга жалб қилинган беморлар қонидаги холецистокнинин-8 концентрациясини ўзгариши Стъюдентнинг t-test меъзони асосида баҳоланди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 23- жадвалда берилган.

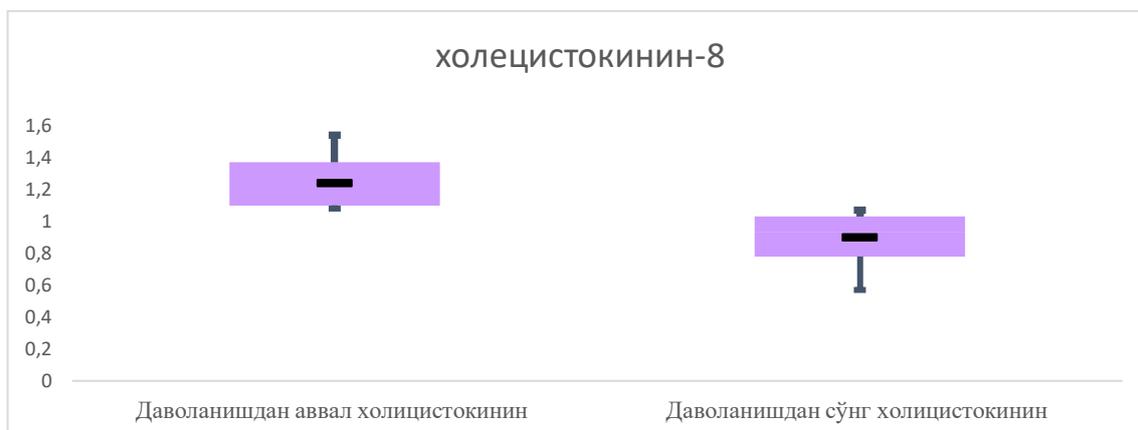
23– жадвал.

Холецистокнинин микдорининг даводан кейинги ўзгариши натижалари.

Гуруҳно ми	Ўртача қиймат		Дисперсия		Т критик	Т статистика	P
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
3- гуруҳ	1,24	0,899	0,02	0,024	1,7	9,79	<0.001

Унга кўра учинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин холецистокнинин-8 концентрациясининг ўртача қиймати 1.24 дан 0.899 га пасайгани, лекин дисперсия 0.02 дан 0.024 га узоқлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги

Ўзгаришлар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [t-statistic =9.79, p <0.001] ва у 33 – расмда ва 23 – жадвалда келтирилган.



33-расм. Холецистокинин-8 нинг даводан аввал ва ундан кейинги кўрсаткичлари.

Муолажалардан кейин тадқиқотга жалб қилинган беморлар қон зардобидаги холестерин концентрациясини ўзгариши Стьюдентнинг t-test меъзонида баҳоланиб, ўрганилганда қуйидагилар аниқланди.

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва сўнг холестерин концентрациясининг ўртача қиймати 5.1 дан 4.8 ммоль/л га пасайгани, дисперсия 0.78 дан 0.71 га зичлашгани кузатилди (34-расм). Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic =17.6, p <0.001] 24 – жадвал.

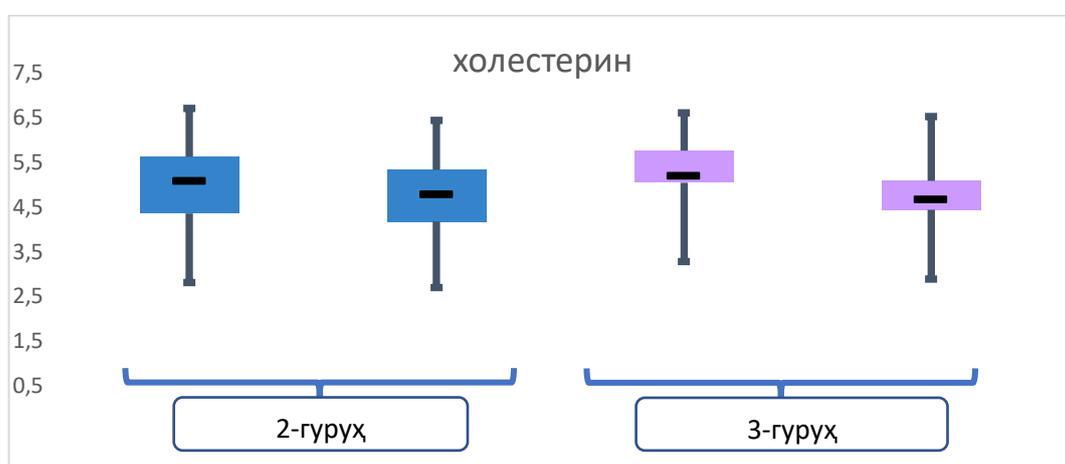
24 – жадвал.

Холестерин миқдорининг муолажалар таъсирида ўзгариши (ммоль/л).

Гуруҳноми	Ўртача қиймат		Дисперсия		Т критик	Т статисти ка	Р
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
2- гуруҳ	5,1	4,8	0,78	0,71	1,7	17,6	<0.001

3- гуруҳ	5,2	4,7	0,87	0,90	1,7	7,9	<0.001
----------	-----	-----	------	------	-----	-----	--------

Учинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин холестерин концентрациясининг қондаги ўртача қиймати 5.2 дан 4.7 ммоль/л га пасайгани, лекин, дисперсия 0.87 дан 0.9 га узоклашгани кузатилди. Олинган натижалар муолажалардан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлиги кўрсатди [t-statistic =7.9, p<0.001]. Иккинчи ва учинчи гуруҳлар орасидаги муолажалардан кейинги ўзгаришлар 34- расмда келтирилган.



34- расм. Иккинчи ва учинчи тадқиқот гуруҳларида муолажадан кейинги холестерин кўрсаткичлари (ммоль/л).

Холестерин билан бир қаторда кузатувдаги беморлар қонида триглицерид концентрациясини ўзгариши ҳам Стьюдентанинг t-test меъзонидасолиштирма баҳоланди (25-жадвал).

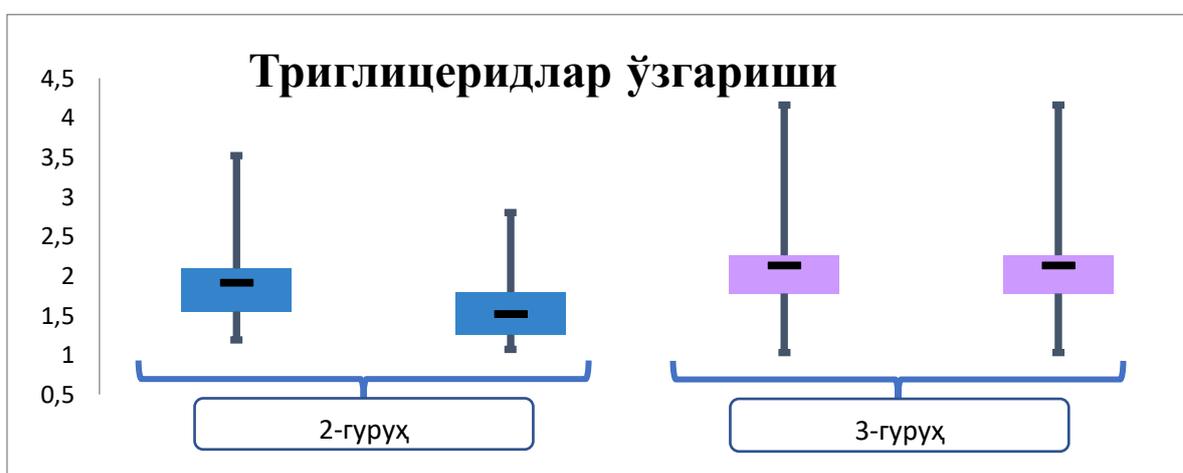
25-жадвал.

Кузатувдаги беморларда триглицеридлар миқдорининг даво чоралари таъсирида ўзгариши (ммоль/л).

Гуруҳноми	Ўртача қиймат	Дисперсия	T	T статистика	P
-----------	---------------	-----------	---	--------------	---

	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг	критик		
2- гуруҳ	1,86	1,52	0,27	0,16	1,7	4,8	<0.001
3- гуруҳ	2,13	2,13	0,55	0,54	1,7	1	0.16

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин триглицерид концентрациясининг ўртача қиймати 1.86 дан 1.52 га пасайгани, дисперсия 0.27 дан 0.16 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлади [t-statistic =4.8, p <0.001].



35-расм. Кузатувдаги тадқиқот гуруҳларида қондаги триглицеридлар кўрсаткичларини ўзгариши (ммоль/л).

Учинчи гуруҳдаги беморларда даводан олдин ва ундан кейин триглицеридларнинг қондаги ўртача қиймати ўзгаришсиз, яъни 2.13 дан 2.13 ммоль/лда қолди, лекин дисперсияни 0.55 дан 0.54 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар статистик ишончли эмаслигини (4.8 – расм) қайд этилди [t-statistic =1, p =0.16].

26-жадвал.

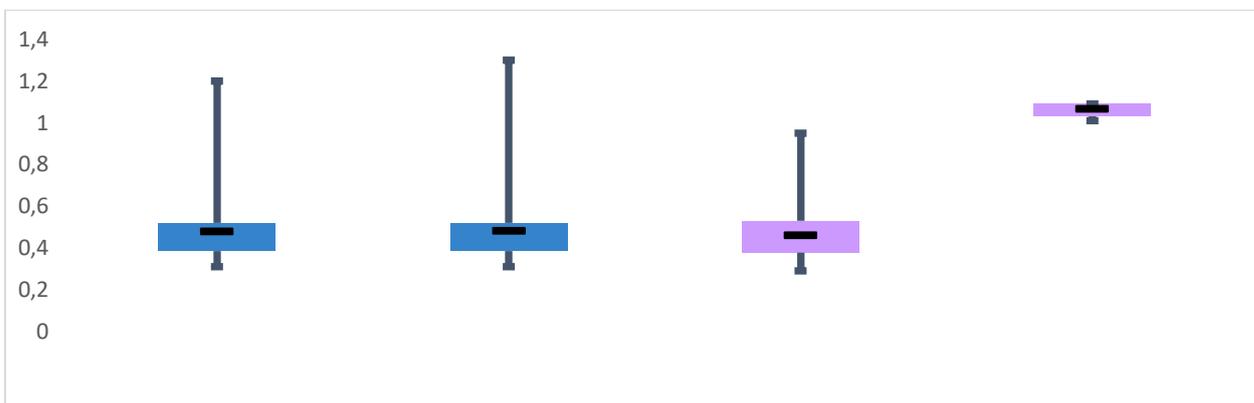
**Тадқиқот гуруҳларида қондаги юқори зичликдаги эга
липопротеидлар микдорининг муолажалардан кейинги ўзгариши
(ммоль/л).**

Гуруҳноми	Ўртача қиймат		Дисперсия		Т критик	Т статистика	Р
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
2- гуруҳ	0,478	0,481	0,03	0,035	1,7	-1	0.163
3- гуруҳ	0,46	1,06	0,017	0,0008	1,7	1	<0.001

Даво чораларидан кейин беморлар қон зардобида юқори зичликка эга липопротеид кўрсаткичлари Стъудентнинг t-test меъзонида баҳоланганда ўзгаришлар қуйидагича бўлди.

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин юқори зичликдаги липопротеидларнинг қондаги ўртача кўрсаткичлари 0.478 дан 0.481 г/л га ортгани, дисперсия 0.03 дан 0.035 га узоклашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [t-statistic = -1, p =0.17].

Учинчи гуруҳда муолажалардан олдин ва кейин юқори зичликдаги липопротеидларнинг беморлар қонидаги ўртача қиймати 0.46 дан 1.06 г/л га кўпайди, дисперсия эса 0.017 дан 0.0008 га зичлашгани (4.9- расм) кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгаришлар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [t-statistic =-25.9, p <0.001].



36-расм. Кузатувдаги тадқиқот гуруҳларида муолажалардан олдин ва кейин қондаги юқори зичликдаги липопротеид кўрсаткичларини ўзгариши (г/л).

Муолажалардан кейин беморлар қонида паст зичликдаги липопротеидлар концентрацияси ўзгаришини Стюдентнинг t-test меъзонида баҳоланди ва иккинчи гуруҳда даводан олдин ва кейинуларни ўртача қиймати 4.24 дан 4.358 г/л га ортгани, дисперсия 3.299 дан 3.758 га узоклашгани аниқланди.

27-жадвал.

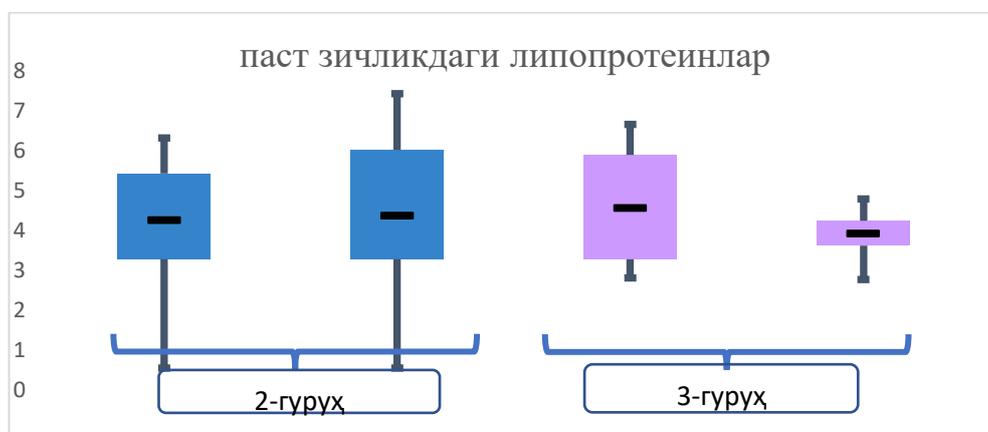
Кузатувдаги паст зичликка эга липопротеидлар микдорининг даво чоралари натижасида ўзгариши (Т – Стюдентнинг жуфт гуруҳларнинг дисперсияси t-test меъзони асосида) кўрсаткичлар

Гуруҳноми	Ўртача қиймат		Дисперсия		Т критик	Т статистика	Р
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
2- гуруҳ	4,24	4,358	3,299	3,758	1,7	-1.36	0.09
3- гуруҳ	4,46	3,903	1,769	0,254	1,7	1.99	0.03

Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгаришлар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [t-statistic = -1.36, p =0.09].

Тадқиқотларга жалб қилинган учинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин паст зичликдаги липопротеидларнинг қондаги ўртача қиймати 4.46 дан 3.903г/л га пасайгани, дисперсия эса 1.1769 дан 0.254

га зичлашгани кузатилди (4.10-расм). Даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик ишончли эканлиги қайд этилди [t-statistic =1.99, p =0.03].



37-расм. Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳларда муолажалардан олдин ва кейинги қондаги паст зичликдаги липопротеидларни ўзгариши (г/л).

Юқоридагилар билан бир қаторда муолажалардан кейин кузатувда систолик артериал босимнинг ўзгариши Стьюдентнинг t-test меъзони ёрдамида баҳоланди.

27-жадвал.

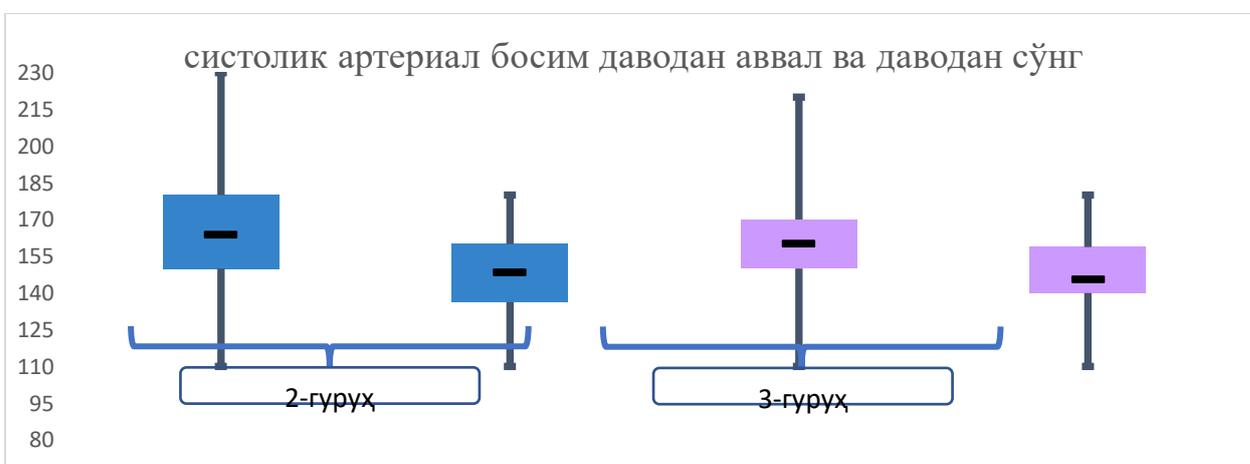
Систолик артериал босимнинг муолажалардан олдин ва кейин ўзгариши (мм.сим.уст).

Гуруҳноми	Ўртача қиймат		Дисперсия		Т критик	Т статистика	Р
	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
2- гуруҳ	163,7	148,3	541,3	298,9	1,7	9,88	<0.001
3- гуруҳ	160	145,5	537,9	297,2	1,7	9,77	<0.001

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин систолик артериал босимнинг ўртача қиймати 163.7 дан 148.3 мм.сим.уст. га

пасайгани, дисперсия 541.3 дан 187.8 га зичлашгани кузатилди (4.8-жадвал). Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик ишончли аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic = 9.88, p <0.001].

Учинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин систолик артериал босимнинг ўртача қиймати 160.0 дан 145.5 мм.сим.уст. га пасайгани, дисперсия 537.9 дан 297.2 га зичлашгани қайд этилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic = 9.77, p <0.001].



38-расм. Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳларда муолажалардан олдин ва кейин систолик қон босимининг ўзгариши (мм.сим.уст.).

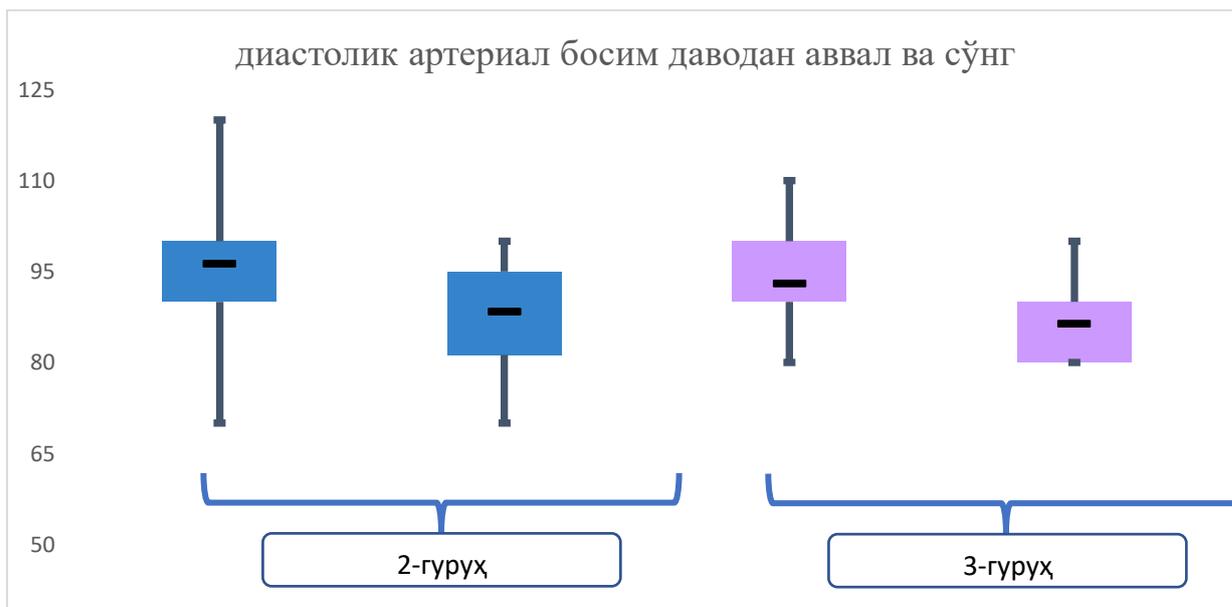
Систолик қон босими билан бир қаторда беморларда муолажалардан олдин ва кейин диастолик артериал босимнинг ўзгариши ҳам Стъюдентнинг t-test меъзони ёрдамида ўрганилди.

28-жадвал.

Гуруҳларда даводан аввал ва кейин диастолик қон босимини ишончилилик кўрсаткичлари.

Гуруҳ номи	Ўртача қиймат	Дисперсия	T критик	T статистика	P
------------	---------------	-----------	----------	--------------	---

	Даводан аввал	Даводан сўнг	Даводан аввал	Даводан сўнг			
2- гуруҳ	96,3	88,3	86,1	47,1	1,7	8,19	<0.001
3- гуруҳ	93	86,3	63,1	34,4	1,7	9,1	<0.001



39-расм. Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳларда диастолик қон босимини муолажалардан олдин ва кейин ўзгариши (мм.см.уст).

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва ундан кейин диастолик артериал босимнинг ўртача қиймати 96.3 дан 88.3 мм.сим.уст. га пасайгани, дисперсия 86.1 дан 47.1 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини тасқиклади [t-statistic = 8.19, p <0.001].

Учинчи гуруҳда даводан олдин ва кейин диастолик артериал босимнинг ўртача қиймати 93.0 дан 86.3 мм.сим.уст. га пасайгани, дисперсия 63.1 дан 34.4 га зичлашгани аниқланди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик ишончилигини кўрсатди [t-statistic = 9.1, p <0.001].

III БОБ. ХОТИМА

Юрак қон томир хасталиклариди ичак микроэкологиясида патологик ўзгаришлар юзага келиши сапрофит ичак таёқчаларини ўзгариши, лактозодефектив эшерихий, гемолитик ичак таёқчалар мавжудлиги, шартли патоген микроораганизмларни ортиши, асосий микроорганизм, яъни бифидобактерияларнинг дефицит ҳолати кузатилади. Беморларни турли хил дори воситаларини қабул қилиши ва биринчи навбатда тартибсиз антибиотикларни қўллаш, полипрогмазия унинг сабаблари ҳисобланади. Қайд этилган таъсирлар потенциал ҳолатда ичак микроэкологиясида унинг моторикасини бузилишига олиб келадихамда ўз навбатида ичакда шартли патоген микрофлорани ортиши кузатилади. Ичак моторикасини бузилиши ўз навбатда муцин ортишига - автохтон микрофлора яшаш жойларида ҳамда нормал микрофлора таркибида мувозанатнинг бузилиши ривожланади.

Ичак микробиоми томонидан ишлаб чиқарилувчи ўт кислоталар уларни ҳосил бўлиш жараёнида иштирок этади ва семизликка қариш жараёнларида ўз таъсирини кўрсатади. Бинобарин шундай экан ичак микрофлораси метаболитлари физиологик ва патофизиологик жараёнларда фаол катнашади [25; 1069-1085-б.].

Сўнги йилларда ичак микробиотасини бузилиши инсон организмида атеросклероз ривожланишига олиб келиши тадқиқотчилар томонидан кенг ўрганилиб келинмоқда [101; 57-63-б.].

Атеросклероз ривожланишини янги хавф омили бўлиши мумкин деб аниқланган триметиламин-N-оксид (ТМАО), қисман ўт кислоталарини жигарда ингибирлаши билан боғлиқлиги ҳам кузатилади. Айрим маълумотларга кўра ТМАО ни ортишида ичак

микробиотаси бузилиши кузатилиб, унинг натижасида атеросклероз ривожланиши юзага келади [17; e02210-15-б.]

ТМАО биосинтезида инсон кунлик рационидаги холин ва L-карнитин потенциал манба ҳисобланади [20; 121–130-б.]. Ичак микробиотасида иштирок этувчи ўт кислоталари миқдорини пасайиши ўт пуфаги қисқариш фаолиятини бузилиши билан боғлиқ. Ичак ҳаракатини ўзгариши ХЦК рецепторларини қитиқланиши ва ХЦК-8 ортиши билан боғлиқ. Овқатланиш тартибини таъсири бузилиш сабабли ичакда ТМА продуцентлари холин ва L-карнитинни кўпайиши юзага келади [46; 799–812-б.].

Овқатланиш манбаи қизил гўшт, балиқ, товуқ ва тухумлар холинга бой [105; 615–623-б.,] ҳамда атеросклерозга таъсир этувчи ТМАО ни ортишини ва уни атеросклероз билан боғлиқлигини ўрганиш юрак ишемик касалликлари патогенезида долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Тадқиқотга жалб қилинган 4 гуруҳ беморлар гендер фарқ бўйича ўрганилган умумий текширувга олинганлар орасида аёллар 63 нафарни (52,5%) ва эркеклар 57 нафарни (46,5%) ташкил этиб имкон даражасида катта гендер фарқ бўлмаслигига ҳаракат қилинди.

ТМАО ни ортиши 40-49 ёшда 19 нафар (20,9%), 50-59 ёшда 28 (30,8%), 60-69 ёшда 32 нафар (35,2%), 70 ва ундан юқори ёшдагиларни 11 нафарда (12,2%) беморларда кузатилди ($p < 0,001$). ТМАО меъёрида бўлганлар ёш диапазони аниқланганда 40-49 ёшда 12 нафар (40%), 50-59 ёшда 16 (53,3%), 60-69 ёшда 2 нафар (6,9%), 70 ёш ва ундан катталарда меъёридагилар аниқланмади ($p < 0,001$). Аёлларда 51 нафар 56,7% да эркекларда 39 нафарда (42,9%) да ЮИК билан хасталанган беморларда ТМАО ортиши кузатилди.

Қисқа занжирли пептид холецистокинин (ХЦК) тўйинган ёғлар таъсирида ажралади ва ўт кислоталар ажралишида муҳим ўрин эгаллайди. ХЦК рецепторлари холангиоцитларда экспрессирланади,

ХЦК-В рецепторини экспрессияси эса жигарда ёғ тўпланишига сабаб бўлади. Фарнезоид X-рецептор (FXR) ўт кислоталар транспортида иштирок этади ва янги терапевтик дори воситаларини яратилишида муҳим ўрин эгаллайди [29; 1899-б..].

Адабиётларда кўрсатилгандек, овқатланиш тартибига киритилган туйинган ёғлар ХЦК миқдорини ортишига олиб келади ва уни ўз рецепторларига таъсири туфайли жигарда ёғ алмашинувига таъсир кўрсатиши билан ҳам намоён бўлади [115; 189-203-б..].

Ушбу маълумотларга асосланиб, тадқиқотгам жалб қилинган беморларда ТМАО ва ХЦК миқдори ўрганилди ва уларни ичак микробиотасини ўзгаришига таъсири баҳоланди.

ТМАО концентрациясининг қонда ортиши оқибатида кузатувдагиларни умумий қон таҳлили кўрсаткичларида гемоглобинни 10 баробар пасайиши аниқланди [OR = 0.09]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятли эканлигини кўрсатилди [CI 95% (0.02-0.32) p-value <0.001]. Ундан ташқари гемоглобинни ўрта оғир даражада 5.2 баробар пасайиш эҳтимоли асосланди [OR = 5.19]. Шунингдек, ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Эритроцит” кўрсаткичининг патологик даражада пасайиб кетиш эҳтимоллигини 25 баробарга ортишига сабаб бўлиши клиник асосланди [OR = 25.00].(p-value <0.001).

ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Қон ранг кўрсаткичини” ҳам 9 баробар пасайишга клиник сабаб бўлиши қайд этилди [OR = 0.12], (p-value <0.001).

ТМАО миқдори меъёрдан ортиқча бўлиши “Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги”га бўлган таъсири кучсиз эканлиги кўрсатди [OR = 0.86], Эйлер константаси (p-value =0.772).

Эритроцитлардан фарқли ўлароқ унинг меъёрдан ортиқча бўлиши “Лейкоцит миқдори” кўрсаткичининг меъёрдан 1.7 баробарга ортиши

[OR = 1.77], (p-value =0.216). “Сегмент ядро” хужайралари кўрсаткичининг патологик даражада бўлиш эҳтимоллигини 2.16 баробар ортишига сабаб бўлиши асосланди [OR = 2.16], (p-value =0.244).

Юқоридагилар билан бир каторда ТМАО миқдорини меъёрдан юқори бўлиши “Қондаги холицестоксинин” кўрсаткичининг 50 баробар ортишига сабаб бўлиши аниқланди [OR = 49.4], (p-value <0.001). Айрим тадқиқотларда кўрсатилишича, ХЦК-8 ортиши ошқозон кислоталик ҳолатини пасайтириши ва гипохлоргидрия ҳосил бўлиши патоген бактериялар ўсишининг предиктори ҳисобланади [61,б. 1877-1879]. Бу эса ўз навбатида Одди жоми қисқаришини ёмонлашишига ва ўт пуфаги ҳаракатини бузилишига сабаб бўлади. Ушбу ўзгаришлар ўт кислоталар ҳосил бўлиши алмашинуви бузилишига ва ичак микробиотаси фаолиятига тўсқинлик қилади.

ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Қондаги холестерин миқдори” кўрсаткичининг 4 баробар ортишига [OR = 0.27], (p-value =0.006), “Қондаги триглицерид миқдори”нинг 2.5 баробар ортиши [OR = 0.40], (p-value =0.118), “Паст зичликдаги липопротеинлар” кўрсаткичининг меъёрда сақланиши эҳтимоллигини 70% га пасайтириб юбориши [OR = 0.30], (p-value =0.266), “Юқори зичликка эга липопротеинлар” кўрсаткичининг патологик даражада кўтарилиш эҳтимоллигини 5,4 баробар ортишига сабаб бўлиши клиник асосланди [OR = 546], (p-value <0.001).

Шунингдек қонда унинг миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши қондаги “АЛТ” кўрсаткичининг патологик даражада ортиш эҳтимоллигини 2.73 баробар [OR = 2.73], (p-value =0.062), “АСТ” ни кўрсаткичининг патологик даражада ортиш эҳтимоллигини 4.74 баробар ортишига сабаб бўлиши қайд этилди [OR = 4.74], (p-value =0.016).

ТМАО ортишида қон босимимеъёрида бўлганлар 10 нафар беморда (11,0%), унинг босқичигахос ўзгаришлар 19 нафар беморда (20,9%), 2 босқичли 40 нафар беморда (44,0%), 3 босқичли 21 нафар беморда (23,1%) кузатилди. ТМАО ортмаган кузатувдагиларни 6 нафарида артериал гипертензияни биринчи босқичи (20,7%), 2 нафарида (6,9%) иккинчи босқичи ва 22 нафарида учинчи босқичи аниқланди.

Барча ЮИК билан хасталанган ТМАО меъёридан юқори бўлган беморлардана вазни индекси ўлчанганда куйидаги ўзгаришлар аниқланди; 1 даражали семизлик 60 нафар беморда 66,7%, 2 даража 21 нафарда 23,3% ва 3 даража 4 нафар беморларда 4,4% қайд этилди. Назорат гуруҳи яъни ЮИК ва ТМАО ортиши кузатилмаганларда ортиқча тана вазин 6 нафарда (20,0%), семизликни 1 даражаси 4 нафарда (13,8%), 2 даражаси 1 нафарда (3,4%), ($p < 0.001$) аниқланди.

ТМАО концентрациясининг ошишига турли омилларнинг таъсири ўрганилган “Тамаки” чекадиганларда унинг юқори бўлиш эҳтимоллиги чекмайдиганларга нисбатан 64%га кўтарилиши кузатилди [OR = 0.36], (p -value = 0.045).

ТМАО концентрациясининг ортишига наслий мойилликнинг таъсири ўрганилганда, у бўлган шахсларда триметиламин N-оксидни патологик даражада ортиш эҳтимоллиги “мойиллик бўлмаган” шахсларга нисбатан 5.35 баробар юқори эканлиги ишончли тасдиқланди [OR = 5.35], (p -value = 0.001).

Шунингдек “семизликнинг 1- даража”сига кирувчи шахсларда ТМАОнинг патологик даражада ортиш эҳтимоллиги 95 баробар юқори эканлиги [OR = 95.00] (p -value < 0.001), унинг 2- даражасида ушбу эҳтимоллиги 133 баробар юқорилиги [OR = 133.00]. (p -value < 0.001), “семизлик III-даража” [OR = 2695; (CI 95% (0 -NA) p -value < 0.992]; “тана вазни ортиқча” беморларда [OR = 3.8; (CI 95% (0.56 - 27), (p -value < 0.164) тенг бўлди.

Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда кузатилган ёғли гепатоз негизда пайдо бўлган ошқозон ичак дисфункцияси жигар ҳолатига салбий таъсир кўрсатади. Бу эса ичак дисбиозиди ривожланишида муҳим ўрин эгаллайди. Ошқозон ичак харакатининганомал ҳолатиқисқа занжирли пептидлар концентрацияси ортишига ва тез-тез ошқозон ичак симптомларга ривожланиши ҳамда озикланиш талабини ёмонлашишигасабаб бўлади. Оқибатда ингичка ичак микробиотасида сифатли ва миқдорий ўзгаришлар юзага келади. Ичак шиллик қаватидаги ўзгаришлар уни тўлиқлигини бузилишига ва бактериялар ҳамда эндотоксинлар транслокациясига сабаб бўлади. Бинобарин, шундай экан озикланишни ижобий томонга ўзгартириш ёрдамида, уларнинг абсорбциясини яхшилаш ва бактериялар транслокациясини потенциал пасайтириш учун, ошқозон ичак дисфункциясини эрта даврларда аниқлаш керак [40,б. 1-3.].

ТМАО концентрациясининг ортишига турли маҳсулотлар истемолининг таъсири ўрганилди ва “тухум” ни ҳафтасига 2 ва ундан ортиқ истемол қилувчи шахсларда унинг патологик даражада ўсиш эҳтимоли ҳафтасига 1 ва ундан кам, қабул қилганларга нисбатан 3.29 баробар юқори эканлиги [OR = 3.29], ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятли эканлигини кўрсатди [CI 95% (1.27-9.32) p-value = 0.018].

“Мол гўшти” маҳсулотларини ҳафтасида 4 ва ундан ортиқ истемол қилувчи шахсларда ТМАО патологик даражада ортиш эҳтимоли ҳафтасига 3 ва ундан кам истемол қилувчиларга нисбатан 2.5 баробар паст эканлиги аниқланди [OR = 0.42]. Лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.15-1.05) p-value = 0.076].

“Балиқ гўшти” маҳсулотларини ҳафтасида 3 ва ундан ортиқ марта истеъмол қилувчи шахсларда ТМАО концентрациясининг меъёридан юқорига ортиш эҳтимоли ҳафтада 2 ва ундан кам истеъмол қилувчиларга нисбатан 8 баробар паст эканлиги қайд этилди [OR = 0.13], Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати олинган натижалар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [CI 95% (0.03-0.46) p-value = 0.002].

“Сут” маҳсулотини ҳафтасига 2-3 маҳал истемол қилувчи шахсларда ТМАО кўрсаткичларини юқори бўлиш эҳтимоли ҳафтасига 0-1 марта истеъмол қилувчиларга нисбатан 9 баробар паст эканлиги аниқланди [OR = 0.11]. Уларда ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати олинган натижалар статистик ишончли эканлигини қайд этилди [CI 95% (0.01-0.91) p-value = 0.0018].

“Пишлоқ” маҳсулотини ҳафтасига 2 ва ундан кам истеъмол қилган шахсларда ТМАО нинг патологик даражада ортиш эҳтимоллиги ҳафтасига 3 ва ундан кам истеъмол қилувчиларга нисбатан 36%га паст эканлиги [OR = 0.64], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.2-2.09) p-value = 0.454].

Изланувчилар орасида ичак дисбактериози кузатилиб сапрофит микроблар кўрсаткичини пасайиши кузатилди-бифидобактерий 54,1 % изланишга олинганлар орасида аниқланди ва уларда ТМАО ортганлар орасида 71,1 %, ортмаганларда 3.3% қайд этилди. Бифидобактерияни пасайиб кетиши юрак қон томир касалликларида ичак дисбиозини патогенетик аҳамиятга эгаллиги ва ТМАО ни ортишида ошқозон ичак тизимидаги яллиғланиш жараёнларга таъсир кўрсатишини исботлайди. Сапрофит бактериялари камайиши нисбий патоген микроорганизмларни ортишига, у ўз навбатида эса ошқозон ичакда яллиғланиш жараёнларини юзага келишида муҳим ўрин эгаллайди.

Бунга фиброгастроуденоскопия хулосалари ва гастрит, дискинезия, панкреатит каби хамроҳ касалликларни ривожланиши асос бўлади.

Кузатувдаги 2- гуруҳ кузатувдагиларда даводан олдин ва кейин холестерин кўрсаткичларининг ўртача қиймати 5.1 дан 4.8 га пасайгани, дисперсия 0.78 дан 0.71 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic =17.6, p <0.001]. 3- гуруҳда даводан олдин ва сўнг холестерин ўртача қиймати 5.2 дан 4.7 га пасайгани, лекин, дисперсия 0.87 дан 0.9 га узоқлашгани аниқланди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлиги тасдиқлади [t-statistic =7.9, p<0.001].

2- гуруҳда даводан олдин ва сўнг тригилицерид концентрациясининг ўртача қиймати 1.86 дан 1.52 га пасайгани, дисперсия 0.27 дан 0.16 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди [t-statistic =4.8, p <0.001].

3- гуруҳда даводан олдин ва кейин триглицеридлар концентрациясининг ўртача қиймати ўзгаришсиз 2.13 дан 2.13 га қолгани, лекин, дисперсия 0.55 дан 0.54 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар даводан олдинги ва кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эмаслиги тасдиқланди [t-statistic =1, p =0.16].

Муолажаларнинг натижалари кузатувдагиларнинг организмида юқори зичликка эга липопротеидларнинг ўзгариши Стьюдентнинг t-test меъзонида баҳоланди вақуйидаги натижалар олинди:

Тадқиқотга олинганларнинг иккинчи гуруҳида даводан олдин ва кейин юқори зичликдаги липопротеидлар концентрациясининг ўртача қиймати 0.478 дан 0.481 га ортгани, дисперсия 0.03 дан 0.035 га узоқлашгани кузатилди. Олинган натижалар муолажагача ва ундан кейинги ўзгариш статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [t-statistic = -1, p =0.17].

Учинчи гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мос равишда 0.46 дан 1.06 га ортгани, дисперсия эса 0.017 дан 0.0008 га зичлашгани кузатилди. Ушбу гуруҳда, иккинчидан фарқли ўлароқ олинган натижалар даводан статистик ишончли эканлиги тасдиқланди [t-statistic = -25.9, p < 0.001].

Иккинчи гуруҳ беморларда даводан олдин ва кейин паст зичликдаги эга липопротеидлар концентрациясининг ўртача қиймати 4.24 дан 4.358 га ортгани, дисперсия 3.299 дан 3.758 га узоклашгани кузатилди. Олинган натижалар статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [t-statistic = -1.36, p = 0.09].

Учинчи гуруҳ беморларида иккинчидан фарқли ўлароқ даводан олдин ва кейин паст зичликдаги липопротеидлар концентрациясининг ўртача қийматини 4.46 дан 3.903 га пасайгани, дисперсия эса 1.1769 дан 0.254 га зичлашгани кузатилди ва ўзгариш статистик аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди [t-statistic = 1.99, p = 0.03].

Юқоридагилар билан бир қаторда муолажалардан олдин ва кейин беморлар қон босими босқичлари ҳам ўрганилди ва унда куйидаги натижалар олинди.

Иккинчи гуруҳда даводан олдин ва кейин систолик артериал босимнинг ўртача қиймати 163.7 дан 148.3 мм.сим.уст. пасайгани, дисперсия 541.3 дан 187.8 га зичлашгани кузатилди. Олинган натижалар статистик ишончли эканлиги тасдиқланди [t-statistic = 9.88, p < 0.001].

Учинчи гуруҳда эса ушбу кўрсаткичлар мос равишда ўртача 160.0 дан 145.5 мм.сим.уст. пасайгани, дисперсия 537.9 дан 297.2 га зичлашгани кузатилди ва кўрсаткичлар даводан олдинги ва кейин статистик аҳамиятли ўзгарди [t-statistic = 9.77, p < 0.001].

Диастолик артериал босимнинг ўртача қиймати муолажалардан олдин ва кейин 96.3 дан 88.3 мм.сим.уст. га пасайгани, дисперсия 86.1 дан 47.1 га зичлашгани қайд этилди. Учинчи гуруҳда ушбу кўрсаткичлар мос равишда [t-statistic = 8.19, p < 0.001] ва мос равишда

93.0 дан 86.3 мм.сим.уст. га пасайгани ва дисперсия 63.1 дан 34.4 га зичлашгани кузатилди. Даводан олдинги ва кейинги олинган натижалар ҳар икки гуруҳда статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди [t-statistic = 9.1, p <0.001]. Олинган натижалар ўтказилган муолажалар қон босими кўрсаткичларига ижобий таъсир этганлигини тасдиқлайди.

ХЦК ни физиологик таъсири ўт пуфагини қисқаришини рағбатлантириши, Одди жомини бўшаши ва панкреатик секрецияни китиклашидан иборат. Яна бошқа фаолиятлар бу ошоқозонда бикорбонатга бой секрецияни ажралиши, инсулин секрецияси ва ичак моторикаси назорати билан намоён бўлади. Ундан ташқари ХЦК тўйиниш ҳиссини чақиритиши ҳам мумкин [13,б.101-106]. ТМАОни ортишига параллел равишда ХЦК ни кўтарилиши ҳам кузатилади. Ёғли гепатозда FXR сигнал компонентларига ХЦК-Б рецепторлари ҳам киради ва ичак микробиомини, бирламчи ўт кислоталарни иккиламчига ўтказишининг бузилиши ва ўз навбатида семизликка олиб келади. Кўрсатилганки, ХЦК -8 ортишининг тажриба моделларида ичакларда углевод, ёғ ва оқсилларнинг абсорбцияси сезиларли пасаяди [19,б. 117-120.]. Қисқа занжирли пептидларни ортиши аномал меъда-ичак ҳаракатчанлиги тез-тез юзага келтиради ва унинг симптомлари ҳамда салбий озуқавий талаблар юзага келишига олиб келади. Бу шунингдек, ингичка ичак микробиотидаги миқдорий ва сифатий ўзгаришлар билан боғлиқ. Улар қонда ТМАО ва қисқа занжирли пептид ХЦК-8 ортишига сабаб бўлади. Сўнгилари эса атеросклероз ривожланишига олиб келади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А.Терсенов //- Екатеринбург: Медицина, 1994 - С. 74-162.
2. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. /Информационный бюллетень N°317, январь 2015 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>
3. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний //Медицина и экология. - 2017. - № 2. - С. 19-287;
4. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. / Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. // Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–116–125
5. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Рук. Для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева // - СПб.: Питер, 1999. - 505 с
6. Abbasi, J. TMAO and Heart Disease: The New Red Meat Risk? JAMA 2019, 321, 2149–2151.
7. Álvarez-Mercado, A.I.; Navarro-Oliveros, M.; Robles-Sánchez, C.; Plaza-Díaz, J.; Sáez-Lara, M.J.; Muñoz-Quezada, S.; Fontana, L.; Abadía-Molina, F. Microbial population changes and their relationship with human health and disease. *Microorganisms* **2019**, *7*, 68.;
8. Anna Lässiger-Herfurth;GiuliaPontarollo;AlexandraGrill;Christoph Reinhardt;/ The Gut Microbiota in Cardiovascular Disease and Arterial Thrombosis//*Microorganisms* 2019, 7(12), 691
9. Ascher, S.; Reinhardt, C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease. *Eur. J. Immunol.* 2018, 48, 564–575.];

10. Benjamin, E.J.; Virani, S.S.; Callaway, C.W.; Chamberlain, A.M.; Chang, A.R.; Cheng, S.; Chiuve, S.E.; Cushman, M.; Delling, F.N.; Deo, R.; et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American heart association. *Circulation* **2018**, *137*, e67–e492.
11. Bermudez-Brito, M.; Plaza-Díaz, J.; Muñoz-Quezada, S.; Gomez-Llorente, C.; Gil, A. /Probiotic mechanisms of action. // *Ann. Nutr. Metab.* 2012, *61*, 160–174
12. Betrapally N. S., Gillevet P. M., Bajaj J. S. Changes in the intestinal microbiome and alcoholic and nonalcoholic liver diseases: causes or effects? // *Gastroenterology*. – 2016. – V. 150. – №. 8. – P. 1751-1753.
13. Bhagavan N. V., Chung-Eun Ha. (Ed.) *Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases*, Academic Press, 2015.-P.101-106
14. Bronzato S, Durante A. A Contemporary Review of the Relationship between Red Meat Consumption and Cardiovascular Risk. *Int J Prev Med.* 2017 Jun 1;8:40. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_206_16. PMID: 28656096; PMCID: PMC5474906.
15. Brugere J. F., Borrel G., Gaci N., Tottey W., O'Toole P. W., Malpuech-Brugere C. Archaeobiotics: proposed therapeutic use of archaea to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 5-10
16. Cho C. E and M. A. Caudill, “Trimethylamine-*N*-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire?” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 28, no. 2, pp. 121–130, 2017. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
17. Chen ML, Yi L, Zhang Y, Zhou X, Ran L, Yang J, Zhu JD, Zhang QY, Mi MT. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-*N*-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis

- and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. *mBio*. 2016 Apr 5;7(2):e02210-15. doi: 10.1128/mBio.02210-15. PMID: 27048804; PMCID: PMC4817264
- 18.Chen, D.; Jin, D.; Huang, S.; Wu, J.; Xu, M.; Liu, T.; Dong, W.; Liu, X.; Wang, S.; Zhong, W. Clostridium butyricum, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota. *Cancer Lett*. 2020, 469, 456–467
- 19.Cheung K., Lee S. S., Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – V. 10. – №. 2. – P. 117-120
- 20.Cho C. E. and M. A. Caudill, “Trimethylamine-*N*-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire?” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 28, no. 2, pp. 121–130, 2017. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#).
- 21.Ciecierska, A.; Drywien, M.E.; Hamulka, J.; Sadkowski, T. /Nutraceutical functions of beta-glucans in human nutrition.// *Rocz. Panstw. Zakl. Hig*. 2019, 70, 315–324
- 22.DiNicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H., Menezes A. R., O'Keefe J. H. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc*. – 2013. – Vol. 88, № 6. – P. 544-551
- 23.Ebel, B.; Lemetais, G.; Beney, L.; Cachon, R.; Sokol, H.; Langella, P.; Gervais, P. /Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases.// A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2014, 54, 175–189;
- 24.Ejtahed, H.-S.; Angoorani, P.; Soroush, A.-R.; Atlasi, R.; Hasani-Ranjbar, S.; Mortazavian, A.M.; Larijani, B. /Probiotics supplementation for the obesity management; A systematic review of

- animal studies and clinical trials.// *J. Funct. Foods* 2019, 52, 228–242
25. Fogelson KA, Dorrestein PC, Zarrinpar A, Knight R. The Gut Microbial Bile Acid Modulation and Its Relevance to Digestive Health and Diseases. *Gastroenterology*. 2023 Jun;164(7):1069-1085. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.022. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841488; PMCID: PMC10205675.]
26. Förstermann U., Xia N., and Li H., “Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis,” *Circulation Research*, vol. 120, no. 4, pp. 713–735, 2017.
27. Frith J., Newton J. L. Autonomic dysfunction in chronic liver disease // *Hepatic medicine: evidence and research*. – 2011. – V. 3. – P. 81-87
28. Gabrielli, M., D’angelo, G., Di Rienzo, T., Scarpellini, E., & Ojetti, V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2013. – V. 17. – №. Suppl 2. – P. 30-33.
29. Gay MD, Cao H, Shivapurkar N, Dakshanamurthy S, Kallakury B, Tucker RD, Kwagyan J, Smith JP. Proglumide Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis by Interaction with the Farnesoid X Receptor and Altering the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 8;23(3):1899.
30. Ge S, Zha L, Sobue T, Kitamura T, Iso H, Ishihara J, Kito K, Iwasaki M, Inoue M, Yamaji T, Tsugane S, Sawada N. Associations between dairy intake and mortality due to all-cause and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Nutr*. 2023 Aug;62(5):2087-2104.
31. Gimbrone M. A. Jr. and García-Cardena G., /“Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis,” // *Circulation Research*, vol. 118, no. 4, pp. 620–636, 2016

32. Goodman S. (Ed.) *Medical Cell Biology* New York: Academic Press, 2008.-P.235-236.; Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Bretscher, A., Matsudaira, P. *Molecular cell biology*. – Macmillan, 2016.-P.684-696
33. Gores G. J., LaRusso N. F., Miller L. J. Hepatic processing of cholecystokinin peptides. I. Structural specificity and mechanism of hepatic extraction // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 1986. – V. 250. – №. 3. – P. G344-G346.;
34. Gores, G. J., Kost, L. J., Miller, L. J., & LaRusso, N. F. Processing of cholecystokinin by isolated liver cells // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 1989. – V. 257. – №. 2. – P. G242-G245.;
35. Grad S., Abenavoli L., L Dumitrascu D. The effect of alcohol on gastrointestinal motility // *Reviews on recent clinical trials*. – 2016. – V. 11. – №. 3. – P. 191-193.;
36. Group, N.H.W.; Peterson, J.; Garges, S.; Giovanni, M.; McInnes, P.; Wang, L.; Schloss, J.A.; Bonazzi, V.; McEwen, J.E.; Wetterstrand, K.A.; et al. The NIH human microbiome project. *Genome Res.* **2009**, *19*, 2317– 2323, doi:10.1101/gr.096651.109
37. Gudan A, Kozłowska-Petriczko K, Wunsch E, Bodnarczuk T, Stachowska E. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Do We Know in 2023? *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1323. doi: 10.3390/nu15061323. PMID: 36986052; PMCID: PMC10052062
38. Hassan, A.; Din, A.U.; Zhu, Y.; Zhang, K.; Li, T.; Wang, Y.; Luo, Y.; Wang, G. Updates in understanding the hypocholesterolemia effect of probiotics on atherosclerosis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019, *103*, 5993–6006.
39. He, Z.; Hao, W.; Kwek, E.; Lei, L.; Liu, J.; Zhu, H.; Ma, K.Y.; Zhao, Y.; Ho, H.M.; He, W.S.; et al. /Fish oil is more potent than flaxseed

- oil in modulating gut microbiota and reducing trimethylamine-N-oxide-exacerbated atherogenesis.// *J. Agric. Food Chem.* 2019, 67, 13635–13647
40. Huynh D., Nguyen N. Q. Gastrointestinal Dysfunction in Chronic Liver Disease // *J Gastrointest Dig Syst.* – 2015.- vol. 5, no 257,- P. 1-3.
41. Jackel, S.; Kiouptsi, K.; Lillich, M.; Hendriks, T.; Khandagale, A.; Kollar, B.; Hormann, N.; Reiss, C.; Subramaniam, S.; Wilms, E.; et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. *Blood* **2017**, 130, 542–553, doi:10.1182/blood-2016-11754416. ;
42. Jie, Z.; Xia, H.; Zhong, S.L.; Feng, Q.; Li, S.; Liang, S.; Zhong, H.; Liu, Z.; Gao, Y.; Zhao, H.; et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Commun.* **2017**, 8, 845, doi:10.1038/s41467-01700900-1.;
43. Jousimies-Somer, H.R. & Summanen, Paula & Citron, D.M. & Baron, Ellen & Wexler, Hannah & Finegold, Sydney. (2002). *Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual*
44. Karlsen, S., Fynne, L., Grønbaek, H., & Krogh, K. Small intestinal transit in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a descriptive study // *BMC gastroenterology.* – 2012. – V. 12. – №. 1. – P. 176-180.
45. Karlsson, F.H.; Fåk, F.; Nookaew, I.; Tremaroli, V.; Fagerberg, B.; Petranovic, D.; Bäckhed, F.; Nielsen, J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.* **2012**, 3, 1245.
46. Koeth R. A, B. S. Levison, M. K. Culley et al., “ γ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO,” *Cell Metabolism*, vol. 20, no. 5, pp. 799–812, 2014. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)

47. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nature medicine*. - 2013. - Vol.19. - P.576-85
48. Koeth, R.A.; Lam-Galvez, B.R.; Kirsop, J.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Gu, X.; Copeland, M.F.; Bartlett, D.; Cody, D.B.; Dai, H.J.; et al. L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J. Clin. Investig.* 2019, 129, 373–387.
49. Koeth, R.A.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Buffa, J.A.; Org, E.; Sheehy, B.T.; Britt, E.B.; Fu, X.; Wu, Y.; Li, L.; et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013, 19, 576–585.
50. Labarthe, D.R. *Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge*; Jones & Bartlett Publishers: Sudbury, MA, USA, 2010.
51. Lee S. Y., Soltesz I. Cholecystokinin: A multi-functional molecular switch of neuronal circuits // *Developmental neurobiology*. – 2011. – V. 71. – №. 1. – P. 85-87.;
52. LeLeiko R. M., Vaccari C. S., Sola S., Merchant N., Nagamia S. H., Thoenes M., Khan B. V. Usefulness of elevations in serum choline and free F2)-isoprostane to predict 30-day cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 104, № 5. – P. 638-643.
53. Lewis G. D., Wei R., Liu E., Yang E., Shi X., Martinovic M., Farrell L., Asnani A., Cyrille M., Ramanathan A., Shaham O., Berriz G., Lowry P. A., Palacios I. F., Tasan M., Roth F. P., Min J., Baumgartner C., Keshishian H., Addona T., Mootha V. K., Rosenzweig A., Carr S. A., Fifer M. A., Sabatine M. S., Gerszten R. E. Metabolite profiling of blood from individuals undergoing planned

- myocardial infarction reveals early markers of myocardial injury // *J Clin Invest.* – 2008. – Vol. 118, № 10. – P. 3503-3512
54. Lindskog Jonsson, A.; Caesar, R.; Akrami, R.; Reinhardt, C.; FåkHållenius, F.; Borén, J.; Bäckhed, F. Impact of gut microbiota and diet on the development of atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018, 38, д2318–2326.
55. Liu, J.; He, Z.; Ma, N.; Chen, Z.Y./ Beneficial effects of dietary polyphenols on high-fat diet-induced obesity linking with modulation of gut microbiota. // *J. Agric. Food Chem.* 2020, 68, 33–47
56. Magni, C., Sessa, F., Tedeschi, G., Negri, A., Scarafoni, A., Consonni, A., & Duranti, M. Identification in lupin seed of a serine-endopeptidase activity cleaving between twin arginine pairs and causing limited proteolysis of seed storage proteins // *Molecular plant.* – 2012. – V. 5. – №. 5. – P. 1016-1018
57. Maguire, E.M.; Pearce, S.W.A.; Xiao, Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vasc. Pharmacol.* **2019**, 112, 54–71, doi:10.1016/j.vph.2018.08.002.
58. Martin F. P., Wang Y., Sprenger N., Yap I. K., Lundstedt T., Lek P., Rezzi S., Ramadan Z., van Bladeren P., Fay L. B., Kochhar S., Lindon J. C., Holmes E., Nicholson J. K. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model // *Mol Syst Biol.* – 2008. – Vol. 4. – P. 157
59. Martin J. C., Canlet C., Delplanque B., Agnani G., Lairon D., Gottardi G., Bencharif K., Gripois D., Thaminy A., Paris A. 1H NMR metabonomics can differentiate the early atherogenic effect of dairy products in hyperlipidemic hamsters // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 206, № 1. – P. 127-133. ;

60. Mazaki-Tovi, M., Segev, G., Yas-Natan, E., & Lavy, E. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders // *Veterinary Record*. – 2012. – Vol. 171. – №. 1. – P. 19-26;
61. Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., ...& Vecchio, F. M. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009. – V. 49. – №. 6. – P. 1877-1879
62. Mouzaki, M.; Comelli, E.M.; Arendt, B.M.; Bonengel, J.; Fung, S.K.; Fischer, S.E.; McGilvray, I.D.; Allard, J.P. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **2013**, *58*, 120–127, doi:10.1002/hep.26319.;
63. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al.,/ “Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association,”// *Circulation*. 2016- vol. 133,- no. 4,- article e38.
64. Munoz-Quezada, S.; Bermudez-Brito, M.; Chenoll, E.; Genovés, S.; Gomez-Llorente, C.; Plaza-Diaz, J.; Matencio, E.; Bernal, M.J.; Romero, F.; Ramón, D./ Competitive inhibition of three novel bacteria isolated from faeces of breast milk-fed infants against selected enteropathogens. // *Br. J. Nutr.* 2013, *109*, S63–S69;
65. Muoio D. M., Noland R. C., Kovalik J. P., Seiler S. E., Davies M. N., DeBalsi K. L., Ilkayeva O. R., Stevens R. D., Kheterpal I., Zhang J., Covington J. D., Bajpeyi S., Ravussin E., Kraus W., Koves T. R., Mynatt R. L. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 15, № 5. – P. 764-777
66. Noland R. C., Koves T. R., Seiler S. E., Lum H., Lust R. M., Ilkayeva O., Stevens R. D., Hegardt F. G., Muoio D. M. Carnitine insufficiency caused by aging and overnutrition compromises mitochondrial performance and metabolic control // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 34. – P. 22840-22852,;

67. Oellgaard, J.; Winther, S.A.; Hansen, T.S.; Rossing, P.; von Scholten, B.J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a new potential therapeutic target for insulin resistance and cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2017, 23, 3699–3712.
68. Organization, W.H. Cardiovascular Disease. Available online: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ accessed on 13 November 2019.
69. Pande C., Kumar A., Sarin S. K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics.* – 2009. – V. 29. – №. 12. – P. 1273-1275
70. Plaza-Díaz, J.; Fernández-Caballero, J.Á.; Chueca, N.; García, F.; Gómez-Llorente, C.; Sáez-Lara, M.J.; Fontana, L.; Gil, Á. Pyrosequencing analysis reveals changes in intestinal microbiota of healthy adults who received a daily dose of immunomodulatory probiotic strains. *Nutrients* 2015, 7, 3999–4015.;
71. Plaza-Díaz, J.; Gomez-Llorente, C.; Campaña-Martin, L.; Matencio, E.; Ortuño, I.; Martínez-Silla, R.; Gomez-Gallego, C.; Periago, M.J.; Ros, G.; Chenoll, E. /Safety and immunomodulatory effects of three probiotic strains isolated from the feces of breast-fed infants in healthy adults: SETOPROB study.// *PLoS ONE* 2013, 8, e78111
72. Plaza-Díaz, J.; Robles-Sánchez, C.; Abadía-Molina, F.; Morón-Calvente, V.; Sáez-Lara, M.J.; Ruiz-Bravo, A.; Jiménez-Valera, M.; Gil, Á.; Gómez-Llorente, C.; Fontana, L. Adamdec1, Ednrb and Ptgs1/Cox1, inflammation genes upregulated in the intestinal mucosa of obese rats, are downregulated by three probiotic strains. // *Sci. Rep.* 2017, 7, 1939;
73. Plaza-Díaz, J.; Ruiz-Ojeda, F.J.; Gil-Campos, M.; Gil, A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.* 2019, 10, S49–S66;

74. Plaza-Díaz, J.; Ruiz-Ojeda, F.J.; Vilchez-Padial, L.M.; Gil, A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. // *Nutrients* 2017, 9, 555;
75. Potter L. R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation // *The FEBS journal*. – 2011. – V. 278. – №. 11. – P. 1813-1815
76. Qin, J.; Li, Y.; Cai, Z.; Li, S.; Zhu, J.; Zhang, F.; Liang, S.; Zhang, W.; Guan, Y.; Shen, D.; et al. A metagenomewide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* **2012**, 490, 55–60, doi:10.1038/nature11450.;
77. Rehfeld J. F. Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger // *Frontiers in endocrinology*. – 2017. – V. 8. – P. 47-50.
78. Reinhardt, C. The gut microbiota as an influencing factor of arterial thrombosis. *Hamostaseologie* **2019**, 39, 173–179, doi:10.1055/s-0038-1675357.;
79. Reis, S.; Conceição, L.; Rosa, D.; Siqueira, N.; Peluzio, M. Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutr. Res. Rev.* 2017, 30, 36–49
80. Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? *Proc Nutr Soc.* 2016 Aug;75(3):233-41. doi: 10.1017/S0029665115004255. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26621069
81. Ross R.,/ “Cell biology of atherosclerosis,” // *Annual Review of Physiology*, vol. 57, pp. 791–804, 1995.:
82. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake // *Progress in molecular biology and translational science*. – Academic Press, 2013. – V. 114. – P. 277-279
83. Sekiguchi T. Gastrin Family // *Handbook of Hormones*. – Academic Press, 2016b. – P. 172-173, e20-2
84. Shen J, Wilmot KA, Ghasemzadeh N, Molloy DL, Burkman G, Mekonnen G, Gongora MC, Quyyumi AA, Sperling LS.

- Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:425-49. doi: 10.1146/annurev-nutr-011215-025104. Epub 2015 May 13. PMID: 25974696.
85. Silva FM, Giatti L, Diniz MFHS, Brant LCC, Barreto SM. Dairy product consumption reduces cardiovascular mortality: results after 8 year follow-up of ELSA-Brasil. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):859-869.
86. Spence J. D., Jenkins D. J., Davignon J. Egg yolk consumption and carotid plaque // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224, № 2. – P. 469-473
87. Sun, G.; Yin, Z.; Liu, N.; Bian, X.; Yu, R.; Su, X.; Zhang, B.; Wang, Y. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 493, 964–970.
88. Tang W. H., Wang Z., Levison B. S., Koeth R. A., Britt E. B., Fu X., Wu Y., Hazen S. L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, № 17. – P. 1575-1584
89. Tang, W.H.W.; Backhed, F.; Landmesser, U.; Hazen, S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, 73, 2089–2105, doi:10.1016/j.jacc.2019.03.024.
90. Tang, W.W.; Kitai, T.; Hazen, S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ. Res.* **2017**, 120, 1183–1196.;
91. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life [Text] / Geneva: World Health Organization, 2002. – 230 p.
92. The, L. GBD 2017: A fragile world. *Lancet (Lond. Engl.)* **2018**, 392, 1683.;
- Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **1999**, 340, 115–126, doi:10.1056/NEJM199901143400207.;

93. Theocharidou E., Dhar A., Patch D. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis //Gastroenterology research and practice. – 2017. – V. 2017 -C. 1-3
94. Thushara, R.M.; Gangadaran, S.; Solati, Z.; Moghadasian, M.H. /Cardiovascular benefits of probiotics: A review of experimental and clinical studies. //Food Funct. 2016, 7, 632–642
95. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* **2006**, *444*, 1027–1031, doi:10.1038/nature05414.;
96. Ufnal, M.; Jazwiec, R.; Dadlez, M.; Drapala, A.; Sikora, M.; Skrzypecki, J. Trimethylamine-N-oxide: A carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can. J. Cardiol.* 2014, 30, 1700–1705.
97. Ufnal, M.; Zadło, A.; Ostaszewski, R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition* 2015, 31, 1317–1323.
98. Wang H. H., Portincasa P., Wang D. Q. H. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice //European journal of clinical investigation. – 2016. – V. 46. – №. 2. – P. 163-167.
99. Wang HH, Liu M, Portincasa P, Tso P, Wang DQ. Lack of endogenous cholecystokinin promotes cholelithogenesis in mice. *NeurogastroenterolMotil.* 2016 Mar;28(3):364-75. doi: 10.1111/nmo.12734. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26604077; PMCID: PMC4760924
100. Wang Z, Roberts A, Buffa J, DiDonato J, Lusic A, Hazen S. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis// *Cell.* - 2015. - Vol.163. - P.1585–1595.

101. Wang Z., E. Klipfell, B. J. Bennett et al., “Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease,” *Nature*, vol. 472, no. 7341, pp. 57–63, 2011. View at: [Publisher Site](#) | [Google Schola](#)].
102. Wang Z., Tang W. H., Buffa J. A., Fu X., Britt E. B., Koeth R. A., Levison B. S., Fan Y., Wu Y., Hazen S. L. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 14. – P. 904-910
103. Wang, Z.; Roberts, A.B.; Buffa, J.A.; Levison, B.S.; Zhu, W.; Org, E.; Gu, X.; Huang, Y.; Zamanian-Daryoush, M.; Culley, M.K.; et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell* 2015, 163, 1585–1595.
104. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. *J Intern Med.* 2017 Feb;281(2):106-122.
105. Zeisel S. H and K. A. da Costa, “Choline: an essential nutrient for public health,” *Nutrition Reviews*, vol. 67, no. 11, pp. 615–623, 2009. View at: [Publisher Site](#) | [Google Scholar](#)
106. Zeisel, S.H.; daCosta, K.A.; Youssef, M.; Hensey, S. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: Dose-response relationship. *J. Nutr.* 1989, 119, 800–804.
107. [Zeisel, S.H.; daCosta, K.A.; Youssef, M.; Hensey, S. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: Dose-response relationship. J. Nutr. 1989, 119, 800–804.](#)
108. Zhu, W.; Gregory, J.C.; Org, E.; Buffa, J.A.; Gupta, N.; Wang, Z.; Li, L.; Fu, X.; Wu, Y.; Mehrabian, M.; et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell* 2016, 165, 111–1

109. Chandra R., Liddle R. A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion //Current opinion in gastroenterology. – 2009. – V. 25. – №. 5. – P. 442-445
110. Battaglia Richi E, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health Risks Associated with Meat Consumption: A Review of Epidemiological Studies. *Int J VitamNutrRes.* 2015;85(1-2):70-8. doi: 10.1024/0300-9831/a000224. PMID: 26780279.
111. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, Kato M, Matsushita Y, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Red meat consumption is associated with the risk of type 2 diabetes in men but not in women: a Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr.* 2013 Nov;110(10):1910-8. doi: 10.1017/S0007114513001128. Epub 2013 May 7. PMID: 23651531
112. Collins HL, Drazul-Schrader D, Sulpizio AC, Koster PD, Williamson Y, Adelman SJ, Owen K, Sanli T, Bellamine A.L- Carnitine intake and high trimethylamine N-oxide plasma levels correlate with low aortic lesions in ApoE(-/-) transgenic mice expressing CETP // *Atherosclerosis.* - 2014. - Vol.244. - P.29-37
113. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D et.al. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide // *MBio.* - 2015. - Vol.6. - E.02481
114. Griffin JL, Wang Xi, Stanley E. Does Our Gut Microbiome Predict Cardiovascular Risk? A Review of the Evidence from Metabolomics // *Circ. Cardiovasc. Genet.* - 2015. - Vol.8. - P.187–191
115. Tucker RD, Ciofoaia V, Nadella S, Gay MD, Cao H, Huber M, Safronenka A, Shivapurkar N, Kallakury B, Kruger AJ, Kroemer AHK, Smith JP. A Cholecystokinin Receptor Antagonist Halts

Nonalcoholic Steatohepatitis and Prevents Hepatocellular Carcinoma.
Dig Dis Sci. 2020 Jan;65(1):189-203. doi: 10.1007/s10620-019-
05722-3. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31297627; PMCID:
PMC6946881