

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
“РЕСПУБЛИКА ИХИТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ МАРКАЗИ” ДМ

Д.Р.Машарипова, Н.А.Нуритдинов, Г.А.Закирова, Д.Р.Тагаева

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ
(монография)

Тошкент - 2025

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
“РЕСПУБЛИКА ИХИТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ ТЕКШИРИШ МАРКАЗИ” ДМ

«ТАСДИҚЛАЙМАН»
Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Илмий техник кенгаши раиси
_____ **Ш.К.Атаджонов**
«_____» _____ **2025 й.**

Д.Р.Машарипова, Н.А.Нуритдинов, Г.А.Закирова, Д.Р.Тагаева

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ

(монография)

Тошкент 2025

Тузувчилар:

- Д.Р.Машарипова** — “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, илмий котиб, PhD
- Н.А.Нуритдинов** — “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, бош илмий котиб, т.ф.д.
- Г.А.Закирова** — “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, етакчи илмий котиб, PhD
- Д.Р.Тагаева** — “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, кичик илмий котиб

Такризчилар:

- А.Л.Аляви** — “Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ, “Кардиология” илмий лабораторияси раҳбари, т.ф.д., академик
- Ч.А.Абдуллаева** — Тошкент Давлат стоматология институти, “Ички касалликлар” кафедра муdiri, т.ф.д.

Монография кардиолог, терапевт, умумий амалиёт шифокор, магистр, клиник ординатор ва талабалар учун мўлжалланган.

Монография Муаммолар комиссияси (25.02.2025 йил, 1-сонли баённома) ва “РИТваТРИАТМ” ДМ Илмий кенгаши (27.02.2025 йил, 2-сонли баённома) йиғилишларида кўриб чиқилди ва тасдиқланди.

**Илмий ишлар бўйича
директор ўринбосари, т.ф.д.**

Ж.А.Исмаилова

Илмий котиб, PhD

Д.Р.Машарипова

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ	5
КИРИШ	7
I БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ АСОСЛАРИ.....	8
1.1. Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар функционал ҳолати	8
1.2. Буйрак дисфункцияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилигида эндотелий дисфункцияси	14
1.3. Сурункали юрак етишмовчилиги ва буйраклар дисфункцияси ривожланишида генетик омилларнинг роли	20
II БОБ. ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРИ.....	27
2.1.Тадқиқот мақсад ва вазифалари	27
2.2.Тадқиқот материаллари ва усуллари	27
2.3.Тадқиқот натижалари	38
2.3.1. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар функционал ҳолатини касаллик кечиши билан боғлиқлигини ўрганиш.....	38
2.3.2. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий функцияси кўрсаткичларини баҳолаш.....	44
2.3.3. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда НО-синтаза гени T786C полиморфизмининг хусусиятлари ва прогностик аҳамияти	48
2.3.4. Буйраклар дисфункцияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда лизиноприл ва лозартаннинг самарадорлигини баҳолаш	60
ХОТИМА.....	63
ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР	83

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

АГ	Артериал гипертония
АҚБ	Артериал қон босими
ААФ	Ангиотензинга айлантйрувчи фермент
Ал	Альдостерон
АРА	Ангиотензин II рецепторлари антагонистлари
БД	Буйраклар дисфункцияси
ГК	Гипертония касаллиги
ГТБ	Глюкозага толерантликни бузилиши
ГХС	Гиперхолестеринемия
ДАБ	Диастолик артериал босим
ДЛП	Дислипидемия
ЖССТ	Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ИР	Инсулинрезистентлик
КА	Кальций антагонистлари
КФТ	Коптокчалар фильтрацияси тезлиши
МИ	Миокард инфаркти
МНУП	Мия натрийуретик пептиди
МС	Метаболик синдром
МХО	Модификацияланувчи хавф омиллари
НУП	Натрийуретик пептид
ОФ	Отилиш фракцияси
РААТ	Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими
РАТ	Ренин-ангиотензин тизими
САБ	Систолик артериал босим
САТ	Симпатико-адренал тизим
СБК	Сурункали буйрак касаллиги
СЮЕ	Сурункали юрак етишмовчилиги
ТВИ	Тана вазни индекси

ХО	Хавф омили
ХС	Холестерин
ФС	Функционал синф
ЧҚ	Чап қоринча
ЮИК	Юрак ишемик касаллиги
ЮУС	Юрак уриш сони
ЮҚТА	Юрак-қон томир асоратлари
ЮҚТК	Юрак-қон томир касалликлари
НУНА	Нью Йорк кардиологлар жамияти

КИРИШ

Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё миқёсида энг кўп тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби эканлигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... ЮҚТК дан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30%ини ташкил қилади...». Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) кўпгина ЮҚТК натижасида юзага келиб, салбий башорат билан тавсифланади. Бу беморларда буйраклар дисфункцияси мавжудлиги нохуш клиник оқибат предиктори бўлиб ҳисобланади, коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)нинг пасайиши эса салбий прогностик мезон сифатида баҳоланади: КФТ<60 мл/дақ. бўлганда ўлим ҳавфи 2,1 маротабага ортади, КФТни 5/мл/дақ. пасайиши кардиоваскуляр ҳавфни 26% га оширади.

Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда клиник-ташхисот асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор берилган ҳолда, унда буйракнинг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш; турли клиник шаклларда кечишида клиник-гемодинамик ҳамда функционал маркерларни аниқлаш; касаллик ривожланиш ҳавфини генетик усуллари қўллаган ҳолда эрта аниқлаш ва башоратлаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шулар билан бир қаторда сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини объектив баҳолаш усуллари такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатларини ва эрта белгиларини очиб бериш, касаллик ривожланиши ва кечишини башоратлаш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

I БОБ. СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ АСОСЛАРИ

1.1. Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар функционал ҳолати

Юрак қон томир касалликлари (ЮҚТК) бутун ер юзида ўлим кўрсаткичининг етакчи сабабчиси бўлиб қолмоқда, улар йилига 17,3 млн. ўлим дунё аҳолиси орасида ўлим кўрсаткичини 31,5% ни ва юрак қон томир, онкологик, бронх-ўпка ва қандли диабет (ҚД)ни ўз ичига олувчи 4та гуруҳ касалликлардан иборат ноинфекцион касалликлардан (НИК) барча ўлим кўрсаткичининг 45%ни ташкил этади[142]. СЮЕ ривожланиши миокард ишемияси, артериал гипертензия ҳисобига ривожланадиган мураккаб биокимёвий механизмлар билан боғлиқ бўлиб, нейрогуморал тизим таъсирида томирлар торайиши ва томирлар кенгайиши мувозанатининг бузилиши натижасидир, бу жараёнлар молекуляр ўзгаришлар билан ҳам бевосита чамбарчас боғлиқ [11,79]. Нейрогуморал номутаносиблик миокард ремоделлашув жараёнларини жадаллаштириш ва юрак томонидан ЧҚ қисқариш функциясининг бузилишига ва қувватсизлигига олиб келади. Сўнгги кўп марказли рандомизациялашган тадқиқотлар шуни кўрсатдики СЮЕ да ЧҚ дисфункцияси ривожланишининг эрта босқичларида нейрогуморал тизимлар фаоллашади [31,132] СЮЕ нинг ривожланишида ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) ва симпато-адренал тизим (САТ) фаоллиги бир неча марта ортади, бу эса доимий томирлар торайишига, нафас қисиши, периферик шиш, тахикардия, гипотензия, гиперволемиа билан намоён бўладиган гемодинамик бузилишларга олиб келади [9,105].

СЮЕда буйраклар дисфункциясини кузатилиши турли текширувларда 25%дан 60%гача учраши кўрсатиб ўтилган [8,152]. СЮЕ ва СБК бирга келганда «сурункали кардиоренал синдром 2-тип» атамаси билан юритилади [73,104].

Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) популяциясида коптокча фильтрацияси тезлиги (КФТ)нинг пасайиши нохуш башорат маркёри сифатида баҳоланади. КФТ<60 мл/дақ./1,73м² бўлганда ўлим ҳавфи 2,1 маротабага ортади,

буйрак етишмовчилиги (БЕ) мавжудлигида ЧҚ систолик функцияси пасайиши беморлар ўлими ҳавфини 3,8 мартага оширади, систолик функция ўзгармаганида 2,9 мартага ошади [108]. СЮЕ башоратини, ҳамда креатинин миқдорини аниқловчи, ЧҚ дисфункциясининг асосий кўрсаткичи бўлган, СЮЕдаги ЧҚнинг ҲФси БД салбий башоратининг мустақил придектори ҳисобланади [46,132]. Протеинурия ва КФТнинг пасайишига ЮҚТК салбий башоратининг маркёри сифатида қаралади, бу эса кардиоренал ўзаро муносабатларнинг тасдиқланган концепциясига мос келади [74]. Протеинурия ангиотензин II, эндотелин ва ўсишнинг профибриноген омиллари ишлаб чиқилишининг ошишини чақиради, масалан мезенхимал и тубуляр ҳужайралар билан трансформацияланади [157]. Нооп текширувлари шуни кўрсатадики 50 дан 75 ёшгача бўлган беморларда КФТ хар 5мл/дақ пасайганида юрак-қон томир ўлим хавфи 26%га ошади. КФТ 20мл/дақ пасайганида юрак-қон томир патологиясидан ўлимни деярли икки баравар ошишига олиб келади [104,125].

Даволаш фонида субклиник буйрак дисфункциясининг сақланиб қолиши ҳатто ҳавф омиллари назорати ва органлар шикастланишининг регрессиясига эришилса ҳам, беморнинг башоратига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш профилактика ва даволаш чораларини танлашда муҳим аҳамиятга эга [129].

СЮЕ бор беморларда кардиоренал синдром(КРС)ни шаклланиши орган даражасида функционал ўзаро боғлиқ жараённинг табиий намоён бўлишидир [26,98]. Бундан ташқари буйраклар функциясининг бузилиши – симптомсиз ва/ёки клиник намоён бўлувчи СЮЕ бор бўлган беморлар популяциясида касаллик зўрайишининг, юрак қон-томир ҳолатлари ва ўлимининг юқори частотали ривожланишининг кенг тарқалган ва мустақил омилдир[24,109], бу эса ишемик генезли СЮЕ бор бўлган беморларда КРС шаклланишининг патогенетик хусусиятлари билан характерланади. Буйраклар-организм микроциркулятор тизимини ажралмас таркибий қисми бўлиб, турли хил метоболизм ва гуморал регуляция жараёнларида муҳим ўрин тутадиган органдир [19,93].

СЮЕ II–IV ФС NYHA бор бўлган беморларда пайдо бўлувчи СБК юрак ЧҚ дисфункцияси бўлган шахсларда ривожланувчи сурункали КРС нинг клиник кўриниши ҳисобланади [23,126]. Унинг шаклланишида САС нинг ортиқча фаоллашуви ва гемодинамиканинг бузилиши, циркуляцияланувчи РААТ ва буйрак тўқималари РАТи, бу буйраклардаги коптокчалар, каналчалар ва тубулоинтерстициал тўқималарнинг зарарланишининг нейрогуморал ва микроциркулятор механизмларини келтириб чиқаради [141]. СБКнинг ўзи коронар томирларни атеросклеротик зарарланишига, ЮИК ривожланишига, юракнинг қисқариш хусусиятини бузилишига ва юракни патологик дезадаптив қайта тикланишига олиб келади [29,108]. СБК нинг СЮЕ билан оғриган беморларнинг башоратига таъсири буйрак функцияси зарарланишининг оғирлиги билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, у ҳисобланган КФТ даражасининг пасайиши билан намоён бўлади [33,129]. Замонавий тавсияларга кўра енгил БДли шахслар гуруҳига КФТ 60–70 мл/дақ миқдоридаги бўлган беморлар киради [58].

80098 амбулатор ва СЮЕ I–IV ФС NYHA билан касалхонага ётқизилган беморлар клиник тадқиқотлари натижаларининг мета-таҳлили беморларнинг 63% ида енгил буйрак дисфункцияси ва 29% ида яққол намоён бўлган буйраклар функциясининг бузилиши бор эди, деб кўрсатди [68]. Кузатиш муддати камида бир йилни ташкил этди. Бу давр мобайнида беморларнинг 38% и биринчи гуруҳда ва 51% и иккинчи гуруҳда вафот этди. Енгил БД бўлган шахслар гуруҳида умумий ўлимнинг нисбий хавфи 1,56 марта ($p < 0.001$) ва иккинчи гуруҳда 2,31 марта ошди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, СЮЕ билан оғриган беморларнинг умумий популяциясида ўлим қон зардобиди креатинин миқдорини ҳар бир кейинчалик 44,3 мкмоль/л (0,5 мг/дл)га ошишида 15%га ошади, 88,6 мкмоль/лдан бошлаб, ва 10 мл/дақ/1,73 м²га ҳисобланган КФТ даражасининг навбатдаги пасайишида 7%га ошади.

Сўнги вақтларда нефропатияни аниқлаш учун буйрак каналчалари шикастланиши биомаркерларидан фойдаланилмоқда [142]. Турли келиб чиқишидаги СБК билан бўлган 550 мингга яқин беморларни ўз ичига олган 85 назорат тадқиқотлардан олинган маълумотларнинг ретроспектив таҳлили шуни

кўрсатдики, юрак ва томирларни зарарланиши учун критик бўлиб, тахминан 75 мл/дак/1,73м² даражасидаги КФТ ҳисобланади, ундан пастида юрак-қон томир касалланиши ва ўлимнинг ўсиб боровчи ошиши бошланади [35]. Шу муносабат билан, СБК босқичлари бўйича беморларни ажратиш учун ва, бинобарин, СЮЕ билан бўлган беморларда умумий ва юрак-қон томир ўлим хавфини баҳолаш шаклланган нефропатиянинг оғирлигини акс эттирувчи асосий кўрсаткич сифатида КФТни ҳисоблаш аниқлиги муҳим аҳамиятга эга бўлади. Одатта бу мақсадда Кокрофт–Гаулт ва MDRD формуласи ишлатилган [74].

Охирги вақтда CKD-EPI формуласига асосланган янги ёндашув қўлланилади, у креатининни гендер фарқларини ҳисобга олади ва қон зардобиди кам миқдорда креатинин бўлганда КФТ нинг катта қийматини беради [78]. Ушбу формула нисбатан сақланиб қолган буйрак функцияси ва СЮЕда энг кўп тарқалган СБКнинг эрта (2–3а) босқичлари бўлган шахсларда КФТни баҳолаш учун афзалдир. СЮЕ билан бўлган 20,754 беморларни ўз ичига олган, 25 йирик истиқболли тадқиқотлар натижаларини таҳлилига кўра, CKD-EPI ва MDRD формуласи КФТ қийматини янада аниқроқ акс эттиради ва умумий ва юрак-қон томир ўлим хавфларини баҳолаш имконини беради. СБКнинг дастлабки белгиларидан бири МАУ бўлиб, унинг асосий сабаби гломеруляр капиллярлари эндотелийсининг дисфункциядир, бу СЮЕ II–III ФС NYHA билан касалланган беморларнинг кўпчилигида пайдо бўлади. Бу, айниқса, катта артериал томирлар ва веналар, коронар томирлар, ўпка томирлари ва периферик микроциркулятор оқим томирларининг эндотелиал дисфункцияси билан бирга кечувчи ишемик келиб чиқишига эга СЮЕ бўлган шахсларга тегишли [75]. Гломеруляр капиллярлар эндотелийси манфий зарядларининг йўқолиши ва гломеруляр фильтр ўтказувчанлиги ошишини чақирувчи тизимли оксидатив стресс, циркуляция қилувчи яллиғланиш цитокинларини ошиши етакчи роль ўйнайди [107]. БД нинг яна бир сабаби гломеруляр гипертензия бўлиб, у ЮЕ ривожланишининг дастлабки босқичида аниқланади ва буйрак гемодинамикаси бузилиши билан боғлиқ. Гломеруляр капиллярларда босимнинг ҳосил бўлиши эндотелий, гломеруляр базал мембрана ва

подоцитларнинг механик шикастланишига олиб келади ва коптокчалар фильтри ўтказувчанлигининг қўшимча ошишига олиб келади [127].

Хозирги кунда КФТ пасайиши ва пешобда альбумин экскрециясини ошиши кардиоренал континуумда “буйрак”нинг нохуш башорати маркерлари сифатида қаралади [134]. Шу сабабли клиницистларнинг эътибори биринчи навбатда буйрак коптокча аппарати зарарланишига қаратилади. Охирги йиллардаги тадқиқотларда буйраклар ва тубулоинтерстициал тўқиманинг ҳолатини баҳолаш бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижаси юрак қон томир касалликларидаги патологик жараёнларда буйракнинг коптокчалари ҳам иштирокини кўрсатди [63]. Маълумки протенурия сабаби нафақат оксилнинг гломеруляр фильтрациясини ошиши, балки оксил тубуляр реабсорбциясини бузилиши ҳам бўлиши мумкин. ҚД бор бўлган беморларнинг 75%ида, протеинурия кузатилмаганда, қон зардобда проксимал каналчалар чёткасимон ўйма эпителий нефритоген фракцияси антигенига антителоларни аниқланиши ҳақида маълумотлар бор [87,115].

Буйрак найчалари дисфункциясини кўрсатувчи гиперферментурия клиник яққол ифодаланган диабетик нефропатия вақтида 66-100%, протеинуриясиз қандли диабетли беморларда 15-65% ҳолатларда аниқланади [10,114]. Ҳайвонларда ўтказилган тажриба найчалардаги бузилишлар коптокчалардаги махсус бузилишлардан аввал юзага келишини кўрсатди [41, 58].

Бир қатор тадқиқодчилар илгари ҚД, буйрак касалликлари, ревматоид артрит, АГли беморларда буйрак найчалари функционал ҳолатини баҳолаш мақсадида ферментуриядан фойдаланишган. Эпителиал каналчалар хужайралари чўткасимон ўймасининг энзимлари – лейцинаминопептидаза (ЛАП) ва ишқорий фосфатаза (ИФ), ҳамда цитоплазма ферментлари (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), альдолаза, АЛТ, АСТ, лейцинаминопептидаза)нинг фаоллиги пешобда аниқланди [54,111]. Маълумки, найчали эпителий зарарланганда хужайра ичидаги турли хил ферментлар бирин кетин пешобга чиқади. Шундай қилиб, лизасоматроф моддалар реабсорбциясининг кучайиши гиперэнзимурияга олиб келади. Тажриба шуни кўрсатадики, буйрак найчаларининг эпителий хужайраларида эндоцитоз жараёнларининг кучайиши туфайли лизосомаларнинг функционал фаоллиги

ошади ва эпителий хужайраларининг вакуолизацияси ва шиши билан тавсифланадиган “осмотик нефропатия” пайдо бўлиши мумкин [107,131]. Шу билан бирга, лизосома ферменти N-ацетил b-D глюкозаминидаза (НАГ)нинг катта миқдори пешобга чиқиши мумкин. Тадқиқодчиларларнинг маълумотига кўра, лизосомал ферментлар фаоллигини ошири проксимал найчаларнинг шикастланганлигига хосдир. Ферментурияга олиб келувчи бошқа механизм эпителиал каналчалар хужайралари четкасимон ўйикчасининг зарарланиши бўлиши мумкин, масалан оксил макромолекулалари, детергентлар билан зарарланиши ва у билан асоцирланган ферментларнинг чиқиб кетиши. Бу ферментлар гуруҳидан энг кўп ўрганилгани ЛАП ва ИФ [119]. Ферментуриянинг муҳим механизми эпителий хужайраларининг некрози бўлиб, бу цитозолик моддаларни пешобга ажралиб чиқишига олиб келади, масалан ЛДГ ва митохондриял ферментлар [125]. Юқоридагиларга асосланиб, буйрак найчалари дисфункциясини эрта ташхислаш учун фермент тестларидан фойдаланиш истиқболли деб тахмин қилиш мумкин [129].

Шу муносабат билан, Европа кардиология жамияти тавсияларига кўра СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак ҳолатини баҳолаш касаллик кечишида, даволаш тамойилларини аниқлашда катта аҳамиятга эга.

1.2. Буйрак дисфункцияси билан кечувчи СЮЕ да эндотелий дисфункцияси

Охирги икки ўн йилликда ЮҚТК патогенезида эндотелий дисфункцияси маълум бир ўрин тутиши исботланган. Юрак-қон томир касалликлари патогенезининг кўп йиллик тадқиқотлари кўрсатишича, томир гомеостази кўп жиҳатдан томир эндотелийси, яъни тизимли қон оқимини томир девори ички тузилмасидан ажратиб тутувчи нозик ярим ўтказувчи мембрананинг меъёрий ишига боғлиқдир. Бир қанча йирик тадқиқотлар натижалари юрак қон томир касалликлари хусусан, АГ, ЮИК, ИККС билан касалланган беморларда эндотелий дисфункцияси мавжудлиги касалликни салбий кечиши, салбий башорат, юрак қон томир асоратлари ривожланишининг юқори хавфи ва ўлим билан якунланганлигини кўрсатди [90]. Сўнгги тадқиқотлар эндотелий қон ва тўқима орасидаги нофаол барьер эмас, у фаол аъзо, унинг дисфункцияси атеросклероз, қон босими кўтарилиши, ЮИКларини ўз ичига олувчи деярли барча юрак қон томир касалликлари, шунингдек яллиғланиш реакциялари, аутоиммун жараёнлар, қандли диабет, тромбоз, сепсис, хавфли ўсмалар ўсиши ва бошқа патогенезларнинг албатта шарт бўлган компоненти эканлигини исботлади [136]. Эндотелий фаолиятини бузилиши деганда бир томондан томир кенгайтирувчи, антипролифератив омиллар (NO, простациклин, плазминогеннинг тўқима активатори, натрий уретик пептиднинг С-типи, эндотелиал гиперполяровчи омил), ва бошқа томондан томир торайтирувчи, протромботик, пролифератив омиллар (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A2, плазминогеннинг тўқима активатори ингибитори) ишлаб чиқариши ўртасидаги номуаносиблик деб тушунилади. Шундай қилиб, томир девори эндотелийси гемостазнинг маҳаллий жараёнлари, пролиферация, томир деворига қон хужайраларининг миграцияси, томир тонусини бошқаради. Томир эндотелийсининг асосий функцияси азот оксиди, эндотелин, ангиотензин I-AI, простациклин, тромбоксан каби вазоактив агентларни ишлаб чиқиш ва ажратиш ҳисобланади [36,140]. Эндотелийда табиий дезагрегантлар, плазминогеннинг тўқима активатори – азот оксиди (NO) ва простациклинлар ҳосил бўлади. Эндотелий хужайраси юзасида тромбомодулин оқили сўндирилиши тромбин ва гепаринсимон гликозаминогликанларни

боғланишига олиб келади. Томир эндотелийси шунингдек иммун жараёнлар иммунокомпетент хужайралар антигенларини ифодалайди ва интерлейкин-1 ишлаб чиқаради. Эндотелий эндотелиал ўсиш омили секрецияси йўли билан силлиқ мушак хужайралари регуляциясида иштирок этади ва уларни томир торайтирувчи таъсирдан ҳимоялайди. Биринчи марта томир тонуси регуляциясида эндотелийнинг мустақил ролига изолирланган артерияни марказий (нейрогуморал) механизмлар иштирокисиз ацетилхолинга жавоб тарзида мушак тонусини мустақил ўзгаришини англатади. Бу эса томир кенгайтирувчи субстанция – эндотелий бўшаштирувчи омилни очилишига олиб келди. Кейинроқ у азот оксиди NO сифатида аниқлаштирилган ва томир девори кенгайишида азот оксиди (NO) ролини аниқлаган - физиология соҳасида энг муҳим аср янгилиги сифатида 1998 йил тиббиёт бўйича Нобель мукофотида сазовор бўлган [25].

Меъёрида ишловчи эндотелий L-аргининдан эндотелиал NO –синтаза ёрдамида –томир базал тонусини меъёрида ушлаб туриш учун муҳим бўлган NO ни узлуксиз базал ишлаб чиқарилиши билан фарқланади. NO томирларни сақловчи хусусиятга эга бўлиб, томир силлиқ мушаклари ва моноцитлар пролиферациясини тормозлаб, томир ремоделлашуви жараёни –томир девори патологик қайта қурилишига қарши ҳаракат қилади. Азот оксиди яна антиоксидант хусусиятига эга бўлиб, тромбоцитлар агрегацияси ва адгезияси, моноцитлар миграциясини ингибирлайди ва липопротеидлар ва моноцитлар учун эндотелий меъёрий ўтказувчанлигини қўллаб қувватлайди, субэндотелийга паст зичликдаги липопротеидлар оксидланишини тормозлайди. NO томир тонусини бошқарувчи кучли томир кенгайтирувчи ҳисобланиб, циклик ГМФ миқдорини ошириш орқали томир бўшашини олиб келади, томир базал тонусини қувватлайди ва турли рағбатловчиларга яъни қон силжиши таранглиги, ацетилхолин, серотонинларга жавобан томир кенгайишини амалга оширади [33]. NO ўзи ишлаб чиқарган хужайранинг мембранасидан хужайралараро бўшлиққа тез сингади ва шундай осон, ҳатто рецепторлар таъсирисиз нишон-хужайрага киради ва бу NO ни нейротрансмиттер сифатидаги хусусиятини белгилаб беради. Шунга боғлиқ равишда NO бир хужайрада ҳосил бўлади, мембранадан ўтади ва бошқа хужайра

фаолиятини бошқаради, кўпгина ҳаёт учун муҳим физиологик жараёнларда иштирок этади. Универсал модулятор сифатида унинг роли организмнинг турли хил функциялари, яъни нейронлараро боғлиқлик, синаптик пластиклик, рецепторлар вазияти, сигналнинг хужайра ичида узатилиши, бошқа нейротрансмиттерлар ажралишида ҳисобланади. NO айрим хужайраларда ва бутун организмда физиологик ва метаболик жараёнларнинг универсал регулятори ҳисобланиб, хужайралараро ўзаро ҳаракатни амалга оширади, инсоннинг деярли барча тўқима ва аъзоларида сигнал молекула сифатида хизмат қилади [141].

Замонавий фундаментал кардиологияда эндотелий шикастланиши жараёнида асосий ролни хужайра ичида эркин радикалларни тўпланиши, хужайра фаолияти ва бутунлигига ноқулай салбий таъсир қилувчи оксидланувчи стресс деб аталувчи жараёнга беради (оксидланувчи стрессдан ташқари паст зичликдаги липопротеинлар ва никотин мустақил салбий таъсир қилиши мумкин). СЮЕда ўткир гипоксия шароитида хужайрада эркин радикалларнинг тўпланиши оксидланиш фосфориллашнинг узилиб қолиши ва оксигеназанинг активацияси ҳисобиға аутокаталитик жараён юз беради. Эркин радикал жараёниға қарама қарши равишда организмда антиоксидант тизим (АОТ) мавжуд бўлиб, организмда гомеостазни сақлаш ва қўллаб қувватлашға йўналтирилган хужайра, тўқима, аъзо ва тизимлар ҳимоя механизми йиғиндиси ҳисобланади. Бу иккала қарама қарши таркиблар ўртасидаги мувозанат физиологик меъёрий ҳолати - перекисли оксидланиш жараёнини маълум паст даражада ушлаб туради, занжирли оксидланиш жараёнини ривожланишиға тўсқинлик қилади ва организмнинг антиоксидант статусини характерлайди. Антиоксидант тизим кучсизланиши қўшилиб келганда организмда оксидланувчи стресс деб аталадиган вазият ривожланади. Оксидланиш стресс маркерларининг зардобдаги юқори миқдори миокардиал дисфункция, ҳолатнинг оғирлиги ва функционал синф (ФС), буйрақлар функцияси, С-реактив оксилнинг зардобдаги даражаси ортиши (СРО) ва NT-pro-BNP— мия натрий уретик пептид охирги фрагменти каби маълум нохуш прогностик маркерлар билан ўзаро корреляцион боғланган бўлади [128]. Оксидатив стресс кучайганда ҳосил бўладиган кислороднинг фаол шакллари томир эндотелийсини

шикастлайди ва азот оксиди (NO) секрециясини камайтиради, бу эса эндотелий дисфункциясини чуқурлаштириб, томир торайиши, қон қуйилиши ортиши ва силлиқ мушак хужайраларини пролиферацияси оширади [79].

Шундай қилиб, эндотелий дисфункцияси – етарлича кўп қиррали жараёндир. Унинг асосий кўриниши эндотелиал NO-синтаза (L-аргининдан NO ишлаб чиқарилишига жавобгар фермент) экспрессия/инактивациясининг сусайиши, NO синтеза камайиши, NO биофаоллиги бузилиши, эндотелиал хужайра юзасидаги рецепторлар зичлигини пасайиши ҳисобланади. Меъёрдада рецепторларни таъсирланиши хужайра устида ангиотензин айлантурувчи фермент ҳосил бўлиши ва активацияси, эндотелий хужайралари томонидан эндотелин-1 ва бошқа томир торайтурувчи субстанциялар ишлаб чиқарилишини кучайишига олиб келади. Эндотелийнинг оғир шикастланишида унинг бутунлиги бузилади, интимада эндотелиал қопламасиз соҳалар пайдо бўлади. Бу ҳолатда нейроромонлар бевосита силлиқ мушак хужайралари билан ўзаро таъсирлашиб, унинг қисқаришига олиб келади [150].

Эндотелий функционал вазиятини текширувчи юқори сезгирликдаги ва махсус усулларни такомиллаштириш юрак қон томир тизими касалликлари клиник кўриниши ва ривожланиши патогенетик механизмларида эндотелий дисфункциясининг ролини тушуниш, меъёр ва патологияда томир эндотелий қопламаси вазифаларининг нозик механизмларини аниқлаш имконини туғдиради. [48,94].

СЮЕ да эндотелий дисфункцияси ривожланиши симпатoadренал ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими гиперрактивацияси, шунингдек яллиғланиш олди цитокинлари гиперпродукцияси, томир кенгайтурувчи маҳсулотлар пасайиши ва томир торайтурувчи моддалар ишлаб чиқарилиши ортишига олиб келади. Эндотелий метаболик эҳтиёжларни қондириш учун NO ишлаб чиқариши камаяди, эндотелийга боғлиқ томир кенгайиши зарарланади, ацетилхолин, брадикининга нисбатан NO ни рағбатлантирилган ажралиши пасаяди. Унинг ишининг бузилиши томир вазомотор тонуси пасайиши, маҳаллий ва тизимли спастик реакциялар, тромбозлар, томир ремоделлашувига олиб келади. Томир кенгайтирилувчи самара

бузилиши циклик ГМФга нисбатан силлиқ мушакли хужайралар жавобини аниқловчи гуанилатциклаза тизими дефектига мувофиқ генераллашган тусга киради [107]. СЮЕ ривожланишида ангиотензин айлантирувчи ферментнинг (ААФ) асосий қисми эндотелиал хужайра мембранасида жойлашганлиги улкан аҳамиятга эга бўлади. Томир тонусини регуляциясида ААФ иштироки томирлар силлиқ мушак хужайраси АТ1-рецепторларини рағбатлантирилиши орқали кучли томир торайтирувчи таъсир кўрсатувчи ангиотензин II ишалб чиқарилиши орқали орқали амалга оширилиши ва эндотелий дисфункцияси билан яна ҳам яқин бошқа механизм ААФнинг брадикинин деградациясини кучайтириш хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Эндотелиал хужайра юзасида жойлашган ААФ фаоллигининг ошиши брадикинин парчаланишини тезлаштиради ва унинг нисбий етишмовчилигини келтиради ва эндотелий хужайраси брадикинин рецепторларининг муносиб рағбатлантирилиши йўқлиги NO ишлаб чиқарилишини пасайиши ва томир тонусини ошишига олиб келади [64].

СЮЕда эндотелий фаолиятининг аҳамиятли бузилиши эндотелин-1 нинг экспрессияси, ишлаб чиқарилиши ва миқдорининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, у кескин яққол томирларни торайтирувчи хусусиятга эга, миокард гипертрофияси ривожланишида иштирок этади, юрак мушагида фиброз ривожланиши ва коллаген ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, кардиомиоцитлар апоптозига таъсир кўрсатади [114]. Бу жараёнда тромбоцитар-томир гемостазининг ҳам аҳамияти катта бўлиб, тромбоз ривожланиши, томир спазми ва эндотелий дисфункцияси ривожланишида унинг муҳим ролини белгилаб беради. ЭД сида тромбоцитлар хусусиятлари – уларнинг адгезия, активация, гранулалар секрецияси, агрегация кучаяди ва бу ҳолатда коллаген, АДФ, эркин радикаллар рағбатлантирувчи омил бўлиб хизмат қилади [66,106].

Тромбоцитлар билан томир девори ўзаро таъсири механизмларини ўрганиш шуни аниқладики, ЭД сида тромбоцитлар ёппасига ёпишиши ва агрегацияси ривожланади, улар фаоллашиб, томир торайиришини кучайтирувчи моддалар ишлаб чиқаради ва бу эса СЮЕ бўлган беморларда томир спазми, ишемия ва тромблар ҳосил бўлиши билан характерланувчи ЭД яққоллигини янада

чуқурлаштиради. ИККСли беморларни текшириш АДФ индуцирланган - тромбоцитлар агрегацияси соғлом кишиларга нисбатан 1,2 баробар баландлиги аниқланди.

Эркин радикаллар простаглицин ҳосил бўлишини тормозлайди ва тромбоцитлар агрегациясига тўскинлик қилувчи эндотелиал бўшашатирувчи омилни парчалайди [112]. Маълумки, тегинилмаган томир эндотелийси турли қон компонентларини озгина бўлса ҳам фаоллашувига олиб келмайди. Томир девори бутунлиги бузилишида унинг базал мембрананинг микрофибриллалари ва коллагенни ўз ичига олувчи субэндотелиал структуралари яланғочланиб қолади. Қонда айланиб юрган тромбоцитлар яланғоч коллаген толалар билан ўзаро таъсирлашиб, шикастланган юзага ёпишади ва бу жараёнга тромбоцитлар юзасини қопловчи VIII омил комплексининг юқори молекуляр полимерлар ва фибронектин ёрдам беради. VIII омил комплекси таркибига шикастланган субэндотелиал структураларга айланиб юрувчи тромбоцитларнинг бошланғич адгезиясида фаол иштирок этувчи фон Виллебранд омил (ФВО) киради. Эндотелийга адгезиядан кейин тромбоцитлар ўзаро ёпишади ва агрегатлар ҳосил қилади. Тромбоцитлар фаоллашуви кўп миқдордаги гемостатик омиллар жумладан эндотелий шикастланганда ажраладиган тўқима тромбопластини ва эндотелий ишлаб чиқарадиган эндотелин-1 тромбоцитлар ўсиш омилга боғлиқ бўлади [144].

NO-синтаза азот оксиди (NOS) ферменти таъсирида ҳосил бўлади. NO-синтаза учта асосий изоформа кўринишида мавжуд, улар ўзини номини илк бор аниқланган хужайра типи бўйича олган: нейронал NO-синтаза (nNOS ёки NOS I), эндотелиал NO-синтаза (eNOS ёки NOS III) ва макрофаглар NO-синтазаси ёки индуцибел NO-синтаза (iNOS ёки NOSII). Нейронал ва эндотелиал NO синтазалар муқим фаолликдаги ферментлар ҳисобланади, макрофагал ёки индуцибел NO-синтазалар фаоллиги кўпроқ цитокинлар орқали бошқарилади. Эндотелиал NO-синтаза эндотелий хужайраларида муқим ўзгартирилади [128]. Эндотелиал дисфункция, кўп касалликларнинг патогенетик механизмида иштирок этувчи оксидатив стресс билан ҳам боғлиқ. НАДФН-оксидаза (Nox) буйрак касалликлари ривожланишида оксидатив стресснинг асосий кўрсаткичи сифатида намоён бўлиб, диабетик

нефропатия ва сурункали буйрак касаллигида Nox4 и Nox2 ошиши билан тавсифланади. Оксидатив стресс - замонавий фундаментал кардиологияда эндотелий шикастланиши жараёнида асосий ролни хужайра ичида эркин радикалларни тўпланиши, хужайра функцияси ва бутунлигига ноқулай салбий таъсир қилувчи оксидланувчи стресс деб аталувчи жараёнга беради. СЮЕда ўткир гипоксия шароитида хужайрада эркин радикалларнинг тўпланиши оксидланиш фосфориллашнинг узилиб қолиши ва оксигеназанинг активацияси ҳисобига аутокаталитик жараён юз беради. Эркин радикал жараёнига қарама қарши равишда организмда антиоксидант тизим (АОТ) мавжуд бўлиб, организмда гомеостазни сақлаш ва қўллаб қувватлашга йўналтирилган хужайра, тўқима, аъзо ва тизимлар ҳимоя механизми йиғиндиси ҳисобланади. Бу иккала қарама қарши таркиблар ўртасидаги мувозанат физиологик оптимал вазияти - перекисли оксидланиш жараёнини маълум паст даражада ушлаб туради, занжирли оксидланиш жараёнини ривожланишига тўсқинлик қилади ва организмнинг антиоксидант ҳолатини характерлайди. Антиоксидант тизим кучсизланиши қўшилиб келганда организмда оксидланувчи стресс деб аталадиган вазият ривожланади [128].

Шундай қилиб, эндотелий қатор юрак қон-томир касалликлари, жумладан буйраклар дисфункцияси ривожланишида муҳим ролини ўйнайди, ёпиқ халқа ҳосил қилиб, эндотелий релаксацияловчи омил ишлаб чиқарилишини пасайтиради, томир торайиши, ангиотензин айлантирувчи фермент, тромбоцитар-томир гемостазини, эндотелин-1 ни фаоллаштиради, ишемия, тромб ҳосил бўлиши, некроз ва апоптоз жараёнларига таъсир қилади, бу эса унинг эрта диагностикаси ва даволашга ёндашув бўйича стратегия ишлаб чиқишни тақозо этади

1.3. Сурункали юрак етишмовчилиги ва буйраклар дисфункцияси ривожланишида генетик омилларнинг роли

Тиббиётни «генетизация»си молекуляр тиббиёт яратилишига олиб келди. Бу ўз навбатида тиббиёт фанларининг янги йўналишларини очиб беради, улардан бири предиктив (башорат) тиббиёти бўлиб, қайсики у потенциал мавжуд

патологияни ўз вақтида коррекция қилиш мақсадида инсонни ўз организмига эрта босқичларда фаол таъсирини кўриб чиқувчи йўналишдир [43].

Юрак қон-томир патологияси генетик хавф омилларини идентификацияси ва касаллик ривожланишига унинг ҳиссасини баҳолаш - молекуляр кардиологиянинг асосий вазифаларидан биридир. Генетик хавф омиллари – бу конкрет касалликнинг патогенези метаболик циклларида қатнашувчи генларнинг полиморф аллеллари, маҳсулотларидир, яъни оқсиллар. Генетик хавф омиллари қидирувининг асосий тамойиллари қуйидагилардир: ушбу генлар аллеллари частотаси популяцияга нисбатан, беморлар орасида ишонарли юқори бўлиши лозим. Илмий тадқиқотларда ушбу мақсадда беморлар гуруҳи (танланган) ва назорат гуруҳи текширилади. Генетик хавф омиллари, клиник, биокимёвий, ташқи муҳит ва бошқа хавф омилларидан фарқли равишда модифицирланмайди [108]. Мойиллик генларини аниқлаш аввалом шифокор назорати остида ушбу хавф даражасини пасайтиришга қаратилган даволаш-профилактик чора-тадбирларни ўтказиш мақсадида юрак қон-томир хавфи юқори шахслар гуруҳини шакллантириш имкониятини яратади. Бирор касалликка генетик мойилликни аниқлаш клиник симптомлар пайдо бўлгунга қадар ўтказилади ва бу унинг ривожланишини самарали олдини олиш ёки манифестация муддатини суриш иконини туғдиради. Шу билан бирга молекуляр-генетик текширув ҳар бир беморда энг кўп учрайдиган юрак қон томир касалликлар кечиши характери ва этиопатогенези хусусиятларини аниқлаш имконини яратади. Маълумки ҳар бир инсон маълум, талабчан индивидуал наслий конституцияга эга ва генларнинг кўп миқдори полиморфизми турли туманлиги ва мутацияси мавжудлиги билан аниқланади. Ген таркибидаги ўзгаришлар улар билан кодланадиган оқсиллар фаоллиги ўзгариши хавф омиллари таъсирида амалга ошувчи патологик жараён ривожланишига мойилликни шаклланишига олиб келади [86]. Ҳар бир мультифакториал касалликка унинг этиология ва патогенези ҳақидаги билимлар асосида ген тўрини тузиб чиқиш, ундаги марказий ген ва ген-модификаторлари идентификацияси, генлараро ва ген-муҳит ўзаро таъсирини текшириш, ҳар бир пациент учун даволаш ва профилактик чора-тадбирлар

комплексини ишлаб чиқиш янги тез ривожланувчи йўналиш предиктив тиббиёт стратегик асосини ташкил қилади [97,154].

Охирги йилларда эндотелиал дисфункция ривожланишида кенг муҳокама қилиниётган генлардан бири эндотелиал NO-синтаза (eNOS) ҳисобланади. Эндотелиал NO-синтаза (eNOS) гени азот оксиди (NO) ишлаб чиқарилишига жавобгар бўлиб ва қон томир тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушак фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларида калит ферменти ҳисобланади. eNOS кодланувчи ген, 7q35-36 хромосомасида жойлашади, 26 экзонлардан ташкил топган ва 1203 аминокислотадан иборат 135 кД мол. массали оқсил билан кодланади. eNOS гени промотори бир нечта доменларни сақлайди, яъни транскрипциянинг бир қатор омиллари билан бошқарилади [37,59,100].

4a/b 4-чи интрон полиморфизми, 7-чи экзон G894T (Glu298Asp) полиморфизми ва eNOS гени T-786C промотори кўпроқ ўрганилган. eNOS гени экзон ва интронларида учта полиморф майдонлар энг аҳамиятли бўлади. Бу 4 (4a/b полиморфизм eNOS) интрон минисателлит такрор G/T трансверсияси eNOS гени 894 нуклеотид кетма кетлиги позициясида, 298-оқсил кетма кетлиги вазиятида мутацияга олиб келади, глутамин кислотани аспарагинга (Glu-Asp298) алмашинувида олиб келади ва eNOS гени T-786C промотори полиморфизми кузатилади [22,164]. 4-чи интрон полиморфизми 27 нуклеотиддан иборат, ab фрагментлар турли миқдорлар такрорланиши билан боғланади: 5 та шундай такрорланиш мавжуд бўлган b фрагмент, 4 такрорланиш мавжуд бўлган a фрагментдан иборат. Ушбу полиморфизм таркибий бўлмай, NO ҳосил бўлиш фаоллигига таъсир қилади.

NO-синтетаза гени полиморфизмини томир патологиясига таъсирига бағишланган кўплаб ишларда eNOS кодланувчи ген полиморфизми мавжудлиги ҳақида таҳминлар келтирилган, азот оксиди ишлаб чиқарилиши наслий фарқида боғлиқлик ва бу билан атеросклероз ривожланишига турли мойилликни тушунтиради. T786C полиморфизми муҳим нуктали мутация бўлиб, тимин цитозин билан алмашади ва T786C eNOS гени промотори фаоллигини пасайтиради. Визуализация билан тасдиқланган атеросклерозли беморларда TC генотип

беморлар гуруҳида ва назорат гуруҳида ишончли фарқланмади. Беморлар ёши ва жинси билан ўтказилган таҳлил ҳам ишончли боғлиқликни кўрсатмади. Тадқиқотлар Т аллель ва атеросклероз жараёни орасида ҳам боғлиқни қайд этмади. eNOS гени полиморфизмини ўрганиш 4a аллели бўйича гомозигот шахсларда, қонда нитратлар ва нитритлар миқдори ошиши, томир эндотелийси азот оксиди ишлаб чиқарилиши тезлиги билан бевосита боғланганлигини кўрсатди [152]. 4a/4a генотипининг атеросклеротик ЮҚТК ва NO нормал ишлаб чиқарилишини бузилишига олиб келувчи касалликлар ривожланиши хавф омили сифатида потенциал роли ҳақида ахборот беради. Европа “оқлар” популяциясида b аллел кўпроқ тарқалган бўлиб, генотип тарқалиш частотаси мос равишда bb-0,41, ab-0,46, aa-0,13ни ташкил этади[6,105]. Турли тадқиқотларда aa генотип ташувчиларида базал NO миқдори максимал даражада, bb генотип ташувчиларида эса NO миқдори тахминан 2 баробар паст, гетерозигот (ab) ларда NO ўртача ҳолатда эканлиги кўрсатилган. 4a аллел ташувчилари (4a/4a, 4a/4b генотиплар) иккинчи тип қандли диабетли беморларда мия қон айланишининг ўткир бузилиши, миокард инфаркти билан ассоцирланади, бунда b аллель ва bb генотип химоя хусусиятига эга бўлади [122,133]. ЮИК билан хасталанган беморларда 4a/4a ва 4a/4b генотиплари билан пациентларда ацетилхолин юборилишига жавобан коронар томирлар торайишининг ошиши кузатилган, 4b/4b гени ташувчисига нисбатан нитроглицерин билан суст равишда томир кенгайишини чақирилиши аниқланган [149]. Ушбу иш натижалари асосида тадқиқотчилар қуйидаги хулосага келишди, eNOS гени 4a/4b полиморфизми коронар артериялар эндотелиал дисфункцияси билан қўшилиб келган. Ассоциатив тадқиқот натижалари маълумотларига кўра япон танловида 4a аллель миокард инфаркти ривожланишининг, Хитой популяциясида ишемик инсульт ривожланишининг мустақил хавф омили эканлиги аниқланган [102,166].

Яна бир тадқиқот ишида ЮИК билан беморларда соғлом шахсларга солиштирилганда 4a аллели, 4a/4a ва 4a/4b генотиплари учраш частотасининг ишончли ошиши кузатилган. eNOS гени 4-интрони 4a/4b мини-сателлитиди 2 та аллел 27 жуфт нуклеотидлар 4 ёки 5 тандемли такроридан ташкил топган. eNOS

гени 4a аллели тўртта такрорни ўз ичига олади ва 27 жуфт нуклеотидда 4b аллели калтароқ. eNOS гени 4b аллели Европа популяциясида 4 такрор аллелига нисбатан ахамиятли кўп учраши аниқланган. Популяцияда аллеллар частотаси тарқалиши мос равишда 4b/4b – 0,41, 4b/4a – 0,46 ва 4a/4a – 0,13ни ташкил этган [97,151]. Нормал вариант 5 такрор (4b сифатида белгиланади), мутант вариант 4 такрорни ўз ичига олади (4a). 4a вариантини таъсири NOS3 гени экспрессияси бузилиши боғлиқ бўлиб, NO ишлаб чиқарилишини пасайишига олиб келади. Бу вариант атеросклероз, юрак ишемик касаллиги, ва миокард инфаркти билан ассоциацияси аниқланган. Томир патологиясида организмда NO продукцияси даражаси ва оксидатив стресс ўртасида аниқ боғлиқлик кузатилади яъни, қон томирда эркин радикал молекулалари тўпланиши билан боғлиқ азот оксиди миқдори кескин камайиши ва ишлаб чиқарилишининг тормозланиши. eNOS гени 4a аллели гомозигот ташувчиларида хужайрадан ташқари СОДнинг ишончли паст миқдори аниқланди [126,148]. Артериал гипертония ва чап қоринча гипертрофияси мавжуд беморларда соғлом инсонларга нисбатан а аллелнинг юқори частотаси аниқланади. Тадқиқотларида NOS3 аллел билан ЮИК, миокард инфаркти ва эндотелиал дисфункцияга мойиллик ассоциацияси кўрсатилган [18,69].

Юрак-қон томир касалликлари, хусусан СЮЕ ривожланиш патогенезида эндотелий дисфункцияси алоҳида ўзига хос ўринга эга эканлиги, касаллик ривожланишида тўқима ва қонда айланиб юрувчи РААТ ва САТ фаоллиги ошиши, эндотелиал NO-синтаза экспрессиясининг пасайиши, қон оқимини сурункали пасайиши ва “таранглик силжишига” нисбатан томир реакциясининг бузилиши, яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ортиши, эркин радикаллар концентрациясининг ортиши иштирок этади [76,98].

NO-синтаза гени полиморфизмини томир патологиясига таъсирига бағишланган кўплаб ишларда eNOS кодланувчи ген полиморфизми мавжудлиги ҳақида таҳминлар келтирилган, азот оксиди ишлаб чиқарилиши наслий фарқга боғлиқлик ва бу билан атеросклероз ривожланишига турли мойилликни тушунтиради. eNOS гени полиморфизмини ўрганиш 4a аллели бўйича гомозигот шахсларда, қонда нитратлар ва нитритлар миқдори ошиши, томир эндотелийси азот

оксиди ишлаб чиқарилиши тезлиги билан бевосита боғланганлигини кўрсатди [19,50]. 4a/4a генотипининг атеросклеротик ЮҚТК ва NO нормал ишлаб чиқарилишини бузилишига олиб келувчи касалликлар ривожланиши хавф омили сифатида потенциал роли ҳақида маълумот беради. Европа “оқлар” популяциясида b аллел кўпроқ тарқалган бўлиб, генотип тарқалиш частотаси мос равишда bb-0,41, ab-0,46, aa-0,13ни ташкил этгани аниқлангани[89]. Турли тадқиқотларда aa генотип ташувчиларида базал NO миқдори максимал даражада, bb генотип ташувчиларида эса NO миқдори тахминан 2 баробар паст, гетерозигот (ab) ларда NO ўртача ҳолатда эканлиги кўрсатилган. 4a аллел ташувчилари (4a/4a, 4a/4b генотиплар) иккинчи тип қандли диабетли беморларда мия қон айланишининг ўткир бузилиши, миокард инфаркти билан ассоцирланади, бунда b аллель ва bb генотип химоя хусусиятига эга бўлади [52, 98]. ЮИК билан хасталанган беморларда 4a/4a ва 4a/4b генотиплари билан пациентларда ацетилхолин юборилишига жавобан коронар томирлар торайишининг ошиши кузатилган, 4b/4b гени ташувчисига нисбатан нитроглицерин билан суст томирлар кенгайиши чақирилиши аниқланган [99,113]. Ушбу иш натижалари асосида тадқиқотчилар қуйидаги хулосага келишди, eNOS гени 4a/4b полиморфизми коронар артериялар эндотелиал дисфункцияси билан қўшилиб келган. Ассоциатив тадқиқот натижалари маълумотларига кўра япон популяциясида 4a аллель миокард инфаркти ривожланишининг, хитой популяциясида ишемик инсульт ривожланишининг мустақил хавф омили эканлиги аниқланган [96].

Яна бир тадқиқот ишида ЮИК билан беморларда соғлом шахсларга солиштирилганда 4a аллели, 4a/4a ва 4a/4b генотиплари учраш частотасининг ишончли ошиши кузатилган. eNOS гени 4-интрони 4a/4b мини-сателлитида 2 та аллел 27 жуфт нуклеотидлар 4 ёки 5 тандемли такроридан ташкил топган. NOS гени 4a аллели тўртта такрорни ўз ичига олади ва 27 жуфт нуклеотидда 4b аллели калтароқ. eNOS гени 4b аллели Европа популяциясида 4 такрор аллелига нисбатан ахамиятли кўп учраши аниқланган. Популяцияда аллеллар частотаси тарқалиши мос равишда 4b/4b – 0,41, 4b/4a – 0,46 ва 4a/4a – 0,13ни ташкил этган [95]. Нормал вариант 5 такрор (4b сифатида белгиланади), мутант вариант 4 такрорни ўз ичига

олади (4а). 4а вариантыни таъсири NOS3 гени экспрессияси бузилиши боғлиқ бўлиб, NO ишлаб чиқарилишини пасайишига олиб келади. Бу вариант атеросклероз, юрак ишемик касаллиги, ва миокард инфаркти билан ассоциацияси аниқланган. СЮЕда бу ген аллель ва генотипларини ўрганиш бўйича ҳам бир қатор ишлар амалга оширилган. Glu298Asp eNOS гени полиморфизмини ўрганиш, полиморф локус Glu аллел ташувчиларида Asp аллель ташувчиларига нисбатан эндотелий билан боғлиқ томирлар кенгайиши 1,8 мартаба ва эндотелий билан боғлиқ бўлмаган томирлар кенгайиши 1,3 раза камлиги аниқланган.

Сурункали буйрак етишмовчилигида NOS3 гени полиморфизмини ўрганиш, беморларда ТС генотипнинг касаллик билан юқори ассоциация борлигини аниқлади: ($P = 0,032$). eNOS гени T-786C полиморфизми ва СБК орасидаги боғлиқликни ўрганиш бўйича Тайваннинг шимолий қисмидаги 9 та диализ марказида ўтказилган метанализлар 558 та гемодиализ ўтказган бемор ва 640 та соғлом инсонлардаги тадқиқотлар шуни кўрсатдики eNOS T-786C полиморфизми ва СБК орасида корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлиб, осиеликларда минор С аллели мРНК eNOSнинг қондаги экспрессияси камайишини ва буйраклар зарарланишида унинг хавfli иштироки мавжудлигини қайд этди ($OR = 1,39$, 95% $CI = 1,04-1,85$).

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕли беморларда Glu298Asp ва T786C eNOS гени полиморфизмини ўрганиш эндотелиал NO-синтаза гени T/C генотипи билан касаллик зўрайиб бориш хавфи орасида ассоциация, шунингдек Glu/Asp ва T/C генотиплари билан эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари ўртасида ассоциация аниқланди. СЮЕли беморларда касалликнинг якуний нукталари кўрсаткичларини эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва Glu298Asp полиморфизмига боғлиқ равишда баҳолаш C ва Asp аллелларни ташувчиларда нохуш якунлар кўпроқ кузатилишини аниқланган [75].

II БОБ. ШАХСИЙ ТАДҚИҚОТЛАР НАТИЖАЛАРИ

2.1. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари

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

Тадақиқотнинг вазифалари:

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

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

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

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

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

2.2. Тадқиқот материал ва услублари

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган 35-60 ёшдаги 127 та бемор Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида даволанган стационар даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $53,4 \pm 7,6$ ёшни ташкил этди. СЮЕ ли беморлар NYHA таснифига асосан ФС гуруҳларига ажратилди. I ФС гуруҳига 27 беморни ташкил этди, II ФС гуруҳни 56 бемор ва III ФСни 44 бемор ташкил этди. Назорат гуруҳини 30 та соғлом кишилар ташкил этди. Беморлар стационар шароитда текширувдан ўтган,

стенокардия, юрак етишмовчилиги, ҳамроҳ касалликлар бўйича клиник-анамнестик маълумотлар баҳоланган. Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия қуйидагича эди: ангиотензин айланттирувчи фермент (ААФ) ингибиторларини 54,3% беморлар, ангиотензин рецепторлари блокаторларини – 45,7%, бета адреноблокаторларни - 100%, диуретиклар - 42%, спиронолактон - 48%, эплеренон - 34%, аспирин - 100%, нитратлар - 23%, статинларни 91% беморлар қабул қилган.

Истисно мезонлари қуйидагилардан иборат бўлди: жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар мавжудлиги, сурункали ўпка обструктив касаллиги, мураккаб аритмиялар, қандли диабет, анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

Барча беморларга ЭКГ, клиник ва биохимик текширувлар комплекси ўтказилди. Беморларга олти дақиқали юиш синамаси (ОДЮС), клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) бўйича клиник ҳолатни баҳолаш, ҳаёт сифати параметрлари, эхокардиография (ЭхоКГ) доплерография ўтказилди. Эндотелин - 1 миқдорини иммунофермент усулида аниқланди. Оксидатив стресс кўрсаткичлари биокимёвий усулда ўрганилди. Молекуляр-генетик текширув эндотелиал NO синтаза (eNOS, NOS3) генининг –T-786C промотори полиморфизминини полимераз занжир реакцияси усулида ўтказилди.

1. СЮЕни жисмоний юкламага толерантлик ва беморлар ФС олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) ёрдамида аниқланади. ОДЮС текширилувчи синов шартлари билан танишгандан сўнг 6 дақиқа давомида юра оладиган масофага асосланган(2.1-жадвал).

2.1-жадвал

Функционал синфга қараб ОДЮСни кўрсаткичлари

СЮЕ даражалари	ОДЮС масофаси, м
СЮЕ йўқ	>551
СЮЕ ФС I	426-550
СЮЕ ФС II	301-425

СЮЕ ФС III	151-300
СЮЕ ФС IV	<150

2. Беморларни клиник ҳолати В.Ю.Мареев томонидан 2000 йилда модификация қилинган клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) орқали баҳоланди. Бу шкалада ҳам беморнинг асосий шикоятлари, ҳам СЮЕнинг яққол объектив симптомлари балларда баҳоланади.

2.2-жадвал

КХБШ кўрсаткичлари, Мареев модификацияси 2000й

1. Ҳансираш: 0 – йўқ, 1 – жисмоний зўриқишда, 2 – тинч ҳолатда
2. Охирги ҳафта давомида тана вазни ўзгардими: 0 – йўқ, 1 – ошган
3. Юрак фаолияти бузилишидан шикоятлар: 0 – йўқ, 1 – бор
4. Ётоқда қанақа ҳолатда ётиши: 0 – горизонтал, 1 – бошни баландроқ қилиб ётиш (2+ ёстикда), 2 – бўғилишдан уйғониб кетиш, 3 – ўтирган ҳолатда
5. Бўйин веналари бўртиши: 0 – йўқ, 1 – ётганда, 2 – тик ҳолатда
6. Ўпкада хириллашлар: 0 – йўқ, 1 – пастки қисмида (1/3 қисмигача), 2 – кураккача (2/3 қисмигача), 3 – ўпкани ҳамма юзасида
7. Галоп ритмининг мавжудлиги: 0 – йўқ, 1 – бор
8. Жигар: 0 – катталашмаган, 1 – 5см гача, 2 – 5см дан кўп
9. Шиш: 0 – йўқ, 1 – салқин, 2 – шишлар, 3 – анасарка
10. САБ даражаси: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100мм. с.у.

КХБШга киритилган барча пунктларни аниқлаш учун инструментал усуллардан фойдаланиш шарт эмас, барча саволларга жавобни анамнез йиғиш ва оддий физикал текширувлар ёрдамида олиш мумкин. Якуний натижа барча баллар йиғиндиси асосида шакллантирилади. Ҳаммаси бўлиб бемор максимал 20 балл тўплаши мумкин (терминал СЮЕ), 0 – балл СЮЕ йўқлиги белгисидир. КХБШ баллари қуйидагича мос келади: ФС I - ≤ 3балл, ФС II 4-6 балл; ФС III 7- 9 балл ва ФС IV >9 балл (2.2-жадвал).

3. Миокарднинг структур-функционал ҳолати ва ЧҚни ремоделланиш жараёни доплерографияли ЭхоКГ ёрдамида баҳоланади. ЭхоКГ «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) аппаратида, 3,25МГц датчиклар қўлланган ҳолда стандарт эхокардиографик позицияларда, Америка Эхокардиография Ассоциацияси (ASE) томонидан тавсия қилинган трансоракал усул билан ётган ва чапга ёнбошлаган ҳолатда М- ва В- режимларда ўтказилади ЭхоКГ ўтказганда юракнинг қуйидаги структур параметрлари баҳоланди. Эхокардиографик текширувда (ЭхоКГ) ЧҚ охири – диастолик ўлчами (ОДЎ), ЧҚ охири-систолик ўлчами (ОСЎ), ЧҚ орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ), қоринчалараро тўсиқ қалинлиги (ҚТҚ), чап бўлмача ўлчами (ЧБЎ), ЧҚ бўйлама ўлчами, ЧҚ орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ), охири систолик ҳажм (ОСХ), охири диастолик ҳажм (ОДХ), отилиш фракцияси (ОФ), зарб ҳажми(ЗХ), систола вақтида ЧҚ олдинги-орқа ўлчамини қисқариш фракцияси(Fs), ЧҚ миокарди массаси индекси (ЧҚММИ), ЧҚ девори нисбий қалинлиги (ДНҚ), ЧҚ бўйлама ўлчами сўрғичсимон мускул асосидан юрак чўққисигача бўлган масофада систола ва диастола (Ls ва Ld), систолик ва диастолик сфериклик индекси (ICs и ICd), охири систолик меридионал миокардиал стресс (МС) баҳоланади. Отилиш фракцияси (ОФ) Simpson формуласи билан охири систолик ҳажм (ОСХ), охири диастолик ҳажм (ОДХ) натижалари асосида ҳисобланди. ЧҚ миокарди массаси (ЧҚММ) Devereux R.B. формуласи ёрдамида ҳисобланади ва зарб ҳажми (ЗХ) ОДЎ ва ОСЎ ўртасидаги фарқдан келиб чиқди. Ўртача гемодинамик қон босими (АБўр) ХиКема формуласи ёрдамида ҳисобланади. Диастолик функция тахлили қуйидаги кўрсаткичларга қараб аниқланади: чап қоринча эрта тўлишининг максимал тезлиги (Е), бўлмача кечки тўлишининг максимал тезлиги (А), Е/А нисбати, DT – ЧҚ эрта тўлиш фазасидаги оқим тезлигини секинлашиш вақти (мс), чап қоринча изоволюметрик бўшашиш вақти (IVRT, мс).

4.Биокимёвий усуллар.

Креатининнинг қондаги миқдори биокимёвий усул билан аниқланди. КФТ ҳисоблаш йўли билан СКD – EPI формуласи бўйича аниқланди.

НО – тизими кўрсаткичларини аниқлаш.

NO миқдорини аниқлаш нитрат ва нитритларнинг метаболит йиғиндисига асосан (NO_2 ва NO_3) амалга оширилди. Бунинг учун 0,1 мл қон зардобига 0,05 мл 5% NH_4Cl ва 1,5 мл Грисса реактиви (1% сульфаниламид, 0,1% нафтилендиамин, 2,5% фосфор кислотаси (Sigma, USA) қўшилиб, 10 дақиқа давомида хона ҳароратида инкубирланди. Стандарт сифатида нитрит натрийдан фойдаланилди. Ҳисоблаш учун формула:

$$A = k \cdot E \text{ (мкмоль/л),}$$

k – ҳисоблаш коэффициенти, E – пробанинг экстинкция кўрсаткичи.

НАДФН-диафоразалар фаоллиги (NOS) фаоллиги 0,1 мл намуна (зардоб) ажратиш орқали 4°C гача совитилиб, 0,1 мл 0,1% глутаров альдегиди қўшилиб, 2 соат 0,1 М фосфат буферда pH 7,4 инкубирланди. Бу шароитда диафораз классидан фақатгина НАДФН-диафораза фаоллиги сақлаб қолинди. 0,2 мл аралашмага 0,3% тритонли X-100 "Serva" 3 мл 0,1 М фосфат буфер 0,5 мМ нитрокўк тетразолий (НСТ) "Sigma", 1 мМ тикланган никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФН_2) "Sigma" қўшилди. Олинган таркиб 10 дақиқа сув хаммомида 37°C да инкубирланди. Кейин 0,5 мл 15% трихлорсирка кислотаси (ТХУК) қўшилиб ва яна қайта 3000 об/дақ 15 дақ давомида центрифугаланди. Намуналар спектрофотометрда СФ-46 (Россия) 546 тўлқин узунлигида идентифицирланди ферментлар фаоллиги (A) оксилнинг нмоль/дақ/мг да намоён қилиниб, ушбу формулада ҳисобланди:

$$A = \frac{\Delta E \cdot 3,0}{k \cdot V \cdot t}, \text{ (мкмоль/дақ/л),}$$

A – фермент фаоллиги, ΔE – назорат (оксилсиз) ва тажриба намунаси орасидаги экстинкция фарқи, 3,0 – субстрат хажми (мл), k – калибр коэффициенти, $6,52 \cdot 10^3 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, V – намуна хажми (0,1 мл), t – инкубация вақти (10 дақ).

Эндотелин-1 миқдори иммунофермент усул билан «Вектор-Бест» (Россия) реагентларидан фойдаланиб аниқланди.

Оксидатив стресс кўрсаткичларини аниқлаш.

0,1 мл қон зардобига 1,9 мл инкубация қилиш суюқлиги қўшилади (50 mM трис-HCl буфер (pH 7,4)) ва 10 дақ. 37° C да сув хаммомида инкубация қилинади, кейин 2,0 мл 30 % ТХУ (трихлоруксус кислота), 0,2 мл 5 M HCl ва 2,0 мл 0,75 % ТБК (тиобарбитур кислота) қўшилади. Иссиқ сув хаммомида 15 дақиқа ушалади ва сув оқимида совитилгандан кейин 6000 g центрифугада айлантрилади. Оптик зичлиги 535 нм спектометрда ўлчанади. Экстинкциянинг моляр коэффициенти $K=1,56 \cdot 10^5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Ҳисоблаш:
$$A = \frac{E}{K \cdot V}, \text{ нмоль/мл.}$$

V – намуна ўлчами (0,1 мл).

Каталазани аниқлаш (КТ). 0,1 мл қон зардобига 2,0 мл 0,03% H₂O₂ эритмаси қуйиб реакция бошланади. Бўш пробиркага тенг миқдорда дистиллирланган сув солинади. Реакцияни 10 дақ. сўнг молибзат аммоний қуйиб тўхтатилади. Бўялиш интенсивлиги спектрофотометрия усулда 410 нм тўлқин узунлигида аниқланади. Каталаза фаоллиги қуйидаги формула билан ҳисобланади:

$$A = (E_{\text{хол}} - E_{\text{оп}}) \cdot V \cdot K \text{ (мкмоль/л)},$$

m

A - каталаза фаоллиги (мкат/л), E_{хол} и E_{оп} – бўш ва тажриба пробиркаси экстинцияси, V- қон зардоб хажми - 0,1 мл, K- H₂O₂ = $22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ миллимоляр экстинция коэффициенти.

Супероксиддисмутази аниқлаш (СОД). 0,1 мл қон зардобига 1 мг желатин, 0,407 mM нитром тетразолий, 1,8 мкМ фенозинмет сульфат дан иборат инкубацион аралашма (1мкМ ЭДТА) қўшитлади. Хажми фосфат буфери (0,15 M), pH 7,8 билан 3,0 млга олиб борилди. Қоронғи хонада 10 дақ. хона ҳароратида инкубация қилинди ва 10 дақиқадан сўнг 0,1 мл 1мМ НАДН қўшилиб, 540 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрия усули билан арамашма тахлил қилинди. СОД фаоллиги қуйидаги формула орқали ҳисобланди:

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

ва УЕ/млда ўлчанди. Е- оптик зичлик УЕда, 18,5 –0,1 мл қон зардобиди СОД 50% микдорининг ҳисоблаш коэффициенти.

5. Молекуляр-генетик усуллар

Молекуляр-генетик тадқиқодларнинг барча босқичлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида ўтказилди (раҳбар профессор Каримов Х.Я.).

Молекуляр -генетик тадқиқотлар қуйидаги босқичда ўтказилди:

1. Биоматериал олиш.
2. Периферик қондаги лимфоцитлардан геном ДНК ажратиш
3. ПЦР усули NO синтаза гени –T786C полиморфизмини детекция қилиш

Периферик қон лимфоцитларидан геном ДНК экстракцияси

1. 10 мл қонга 3 мл глюгицир (антикоагулянт, 20г иккиланма алмаштирилган гидроцитрат Na ва 30 г глюкоза 1 л да сақлайди)

2. Цитрат қонни сахароз буфер билан бир хил хажмда аралаштирилди. Ушбу буфер эритроцитлар ва лимфоцитларнинг хужайра мембранасини лизис қилиб, ядро мембранасини интакт қолдиради.

3. 3000 об/дақ 4⁰С да 15 дақиқа давомида Супернатант оқизиб ташланиб, ресуспензирланган ядро қолдиғи 400 мкл буферга протеиназа К га қўшилади.

4. 0,5% охирги концентрация бўлгунча 10% SDS («Serva», Германия) қўшилиб, протеиназа К («Sigma», США) билан бирга 250 мкг/мл охирги концентрациясигача 16 соат давомида 37⁰С да инкубирланади. SDS қўшилганда ядро мембранаси лизис бўлди, ДНК ядродан чиқди ва эритманинг қуйишқоқлиги визуал ошди. Инкубациядан сўнг оксил экстракцияси қилинди.

5. 400 мкл буферланган фенол рН 8,0 қўшилиб, 10-15 дақ давомида секин аралаштирилди, 5000об/дақ 5 дақиқа центрифугаланди.

6. Кейин юқори фазани бошқа пробиркага ўтказилиб, 400 мкл фенол-хлороформ (1:1) қўшилиб, 5 дақ центрифугаланган. Юқори қисмдан хлороформ билан бир хажмдаги сувланган фенол ажратилди. ДНК эритмасига 40 мкл 3М ацетат Na ва 800 мкл совитилган 96% этанол қўшилади, аралаштирилади ва 14000

об/дақ да 15 дақ центрифугаланади, преципитат 1 мл 70% этанол ювилади. Қайта центрифугаланиб, қолдиқ қуритилиб, 50-150 мкл буферга ТЕ ёки деионланган сувда ДНК эритилади.

7. ДНК концентрацияси ва тозалиги оптик зичликни ўлчашда 260 ва 280 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрда NanoDrop 2000 (США) баҳоланди. ОД 260нм/ОД 280нм нисбати 1.8 га тенг бўлиши керак. Эритма 1мг/мл ДНК эритмаси 20 оптик бирликка эквивалент. ДНК ТЕ да -20°Сда сақланган.

Полимераз занжир реакциясини ўтказиш (ПЗР).

Эндотелиал синтаза азотнинг гени (eNOS, NOS3)нинг C786T полиморфизмини текшириш дастурий термоциклерларда CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) ва 2720 «Applied Biosystems» (США) занжирли полимераз реакцияларни қўллаш орқали ООО «Медлаб» (ш. Санкт-Петербург) ва «Литех» (Москва) наборлари билан ишлаб чиқарувчининг тавсияларига қараб қилинди. Бизнинг ишда полиморф соҳа сақловчи 206 п.н. узунликдаги амплифицирланган фрагментнинг бўлинишдан кейинги полиморфизм аллели ўрганилди.

Текширилаётган ДНК геноми намунаси (250 нг) 25 мкл аралашмага қўшилган, у ўз ичига 0,67 мМ трис-НСI (Serva, FRG) pH-8,8 20°С да; 16,6 мМ сульфат аммоний (Serva, FRG); 6,7 мМ MgCl₂ (Serva, FRG); 6,7 мкМ ЭДТА (Serva, FRG)ни; 6,7 мМ MgCl₂ (Serva, FRG); 6,7 мкМ ЭДТА (Serva, FRG); 10 мМ 2-меркаптоэтанол (Ferah, FRG), 170 мкг BCA (Sigma, USA), ҳар бири 0,8 мМ концентрацияда dNTP нинг 4 та асосий аралашмасини, термостабил ДНК-полимераза 0,2 бирл/мкл («Сибэнзим», Новосибирск) ва ҳар бир олигопраймердан 0,001 оптик бирликда олган (2.3 жадв.).

2.3 жадвал

ПЗР ўтказиш учун қўлланилган олигонуклеотид праймерлар

Ген, локализацияси	Полиморфизм	Қўлланилган олигопраймерлар структураси	Манба *
NOS3	T786C	f5'- CTGTGGACCAGATGCCCAG-3' r5'- GTCATTCAGTGACGCACGCTC-3'	Дастур «Oligo v.6.31»

--	--	--	--

*бу фрагментларни ПЦРини ўтказиш учун керакли праймерлар, «Oligo v.6.31» (Molecular Biology Insights Inc., США) дастури орқали танланган.

Электрофорез ва натижаларни визуализацияси.

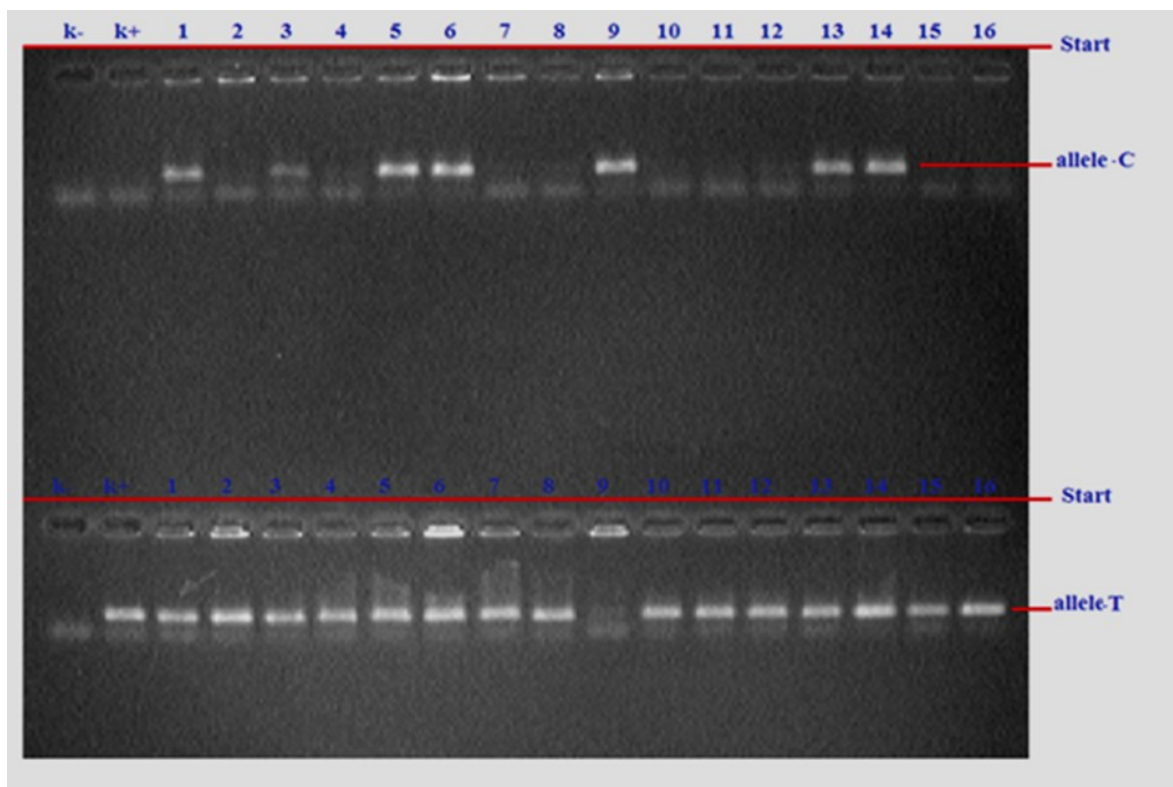
Амплификация ва рестрикция маҳсулотлари горизонтал электрофорез аппаратида трисборат буферида тайёрланган 2-3% агар гелида ажратилди. Электрофорез тугагач, гель трансиллюминаторнинг «UVT-1» («Biosom», Россия) шишасига ўтказилди ва ультрабинафша нурда кўрилди (2.3.расм).

Компьютер билан бирлаштирилган видеосистема орқали гель регистрация қилиниб, натижалар қайд этилди (2.4.жадвал).

2.4. жадвал

NOS-3гени C-786T полиморфизми учун амплификация режими

T, C°	вақт	цикллар
94°	Pause	
94°	1 дақ	1
94°	10 сек	35
66°	20 сек	
72°	20 сек	
72°	1 дақ	1
10°	Storage	



2.1 расм. Эндотелиал NO синтаза гени –786Т>С полиморфизми детекцияси (стандарт ПЗР анализидан сўнг).

Ўтказилган генетик текширувларнинг натижаларини статистик тахлили EXCEL 6.0 Windows-2017 жадваллари пакети ёрдамида IBM PC/AT тип компьютерда бажарилди. Сифатли характерга эга бўлган гурухлар орасидаги ўзгарувчиларнинг қиёсланиши Пирсон мезони қўлланилиши, 2*2 боғлиқлик жадваллари учун эса Фишер мезони қўлланилди. Боғлиқлик белгиларининг тахлили учун жуфт корреляцион Пирсон коэффиценти хисобланди (r). Сифатий ва миқдорий белгиларни баҳолашда Спирмен даражали корреляцион коэффиценти хисобланди (R). Ишонарлилик мезони $P < 0,05$. Ўрганилган ДНК полиморфизмларининг генотипларинг тақсимланишидаги Харди-Вайнберг мувонати (ХВМ) қонунидаги оғишлар генетик маълумотларнинг тахлили учун компьютер дастури ёрдамида генетик текшириш натижалари OpenEpi version 9.2 пакет дастури орқали амалга оширилди.

Аллеллар ва генотип вариантларининг частотасини (f) формула бўйича:

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

n – вариантнинг учраши (аллел ёки генотип), N – танловнинг хажми.

Алелларнинг частотасини баҳолаш формуласи:

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

p – А аллел частотаси, q – а аллел частотаси, N – умумий танловнинг ҳажми $N=N_1+N_2+N_3$, где N_1 , N_2 , N_3 – AA, Aa ва aa генотибли индивидларнинг миқдори, тегишлича.

“Имкониятлар муносабати” ни ҳисоблаш учун (OR – *odds ratio*) 95% ли ишонарли интервал билан (CI – *confidence interval*), χ^2 ва p - кўрсаткич учун «OpenEpi 2009, Version 2.3» статистик дастур пакети қўлланилди.

Биз томонидан ўрганилган генетик маркерларнинг прогностик самарадорлиги (AUC-классификатор) стандарт формула орқали аниқланди: $AUC = (Se + Sp)/2$; Se ва Sp – генетик маркернинг сезгирлиги ва спецификлиги, тегишлича. $AUC < 0.5$ кўрсаткич бўлганда, маркер – тасодикий классификатор; $AUC = 0,5-0,6$ – ёмон; $AUC = 0,6-0,7$ – ўртача; $AUC = 0,7-0,8$ – яхши; $AUC > 0,8$ – аъло классификатор.

Статистик ишлов услублари

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастури ёрдамида Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (SD), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (%)ни ҳисоблаш учун параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларидадан фойдаланилди. Ўртача қийматларни қийслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Танловнинг кичик ҳажмларида ва рақамли натижаларнинг тақсимланиш қонунига мувофиқ келмаганида Манн-Уитни ва Уилкоксон мезонлари қўлланилган. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z -мезон (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти (r) ҳисобланди. Ишончлилиқ даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

2.3. Тадқиқот натижалари

2.3.1. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда буйраклар функционал вазиятини касаллик кечиши билан боғлиқлигини ўрганиш

Текширилган СЮЕ I ФСли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ ОДЮС натижаларига кўра $423,9 \pm 17,1$ метрни ташкил қилди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ СЮЕ I ФСли беморлар ОДЮС натижаларидан 15% ва 27%га пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда $343,2 \pm 20,5$ ва $210,3 \pm 22,8$ метрларни ташкил этди. СЮЕ I ФС да клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ)нинг дастлабки кўрсаткичлари мос равишда $2,9 \pm 0,21$ баллни ташкил этди. СЮЕ II ФС да беморлар клиник ҳолатининг ёмонлашуви қайд этилди, бу СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан КХБШ кўрсаткичларининг кўтарилиши билан ифодаланди ва $4,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) баллни ташкил этди. СЮЕ III ФС да ушбу кўрсаткич – $8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) баллга тенг бўлди (2.3.1 жадвал).

2.3.1 - жадвал

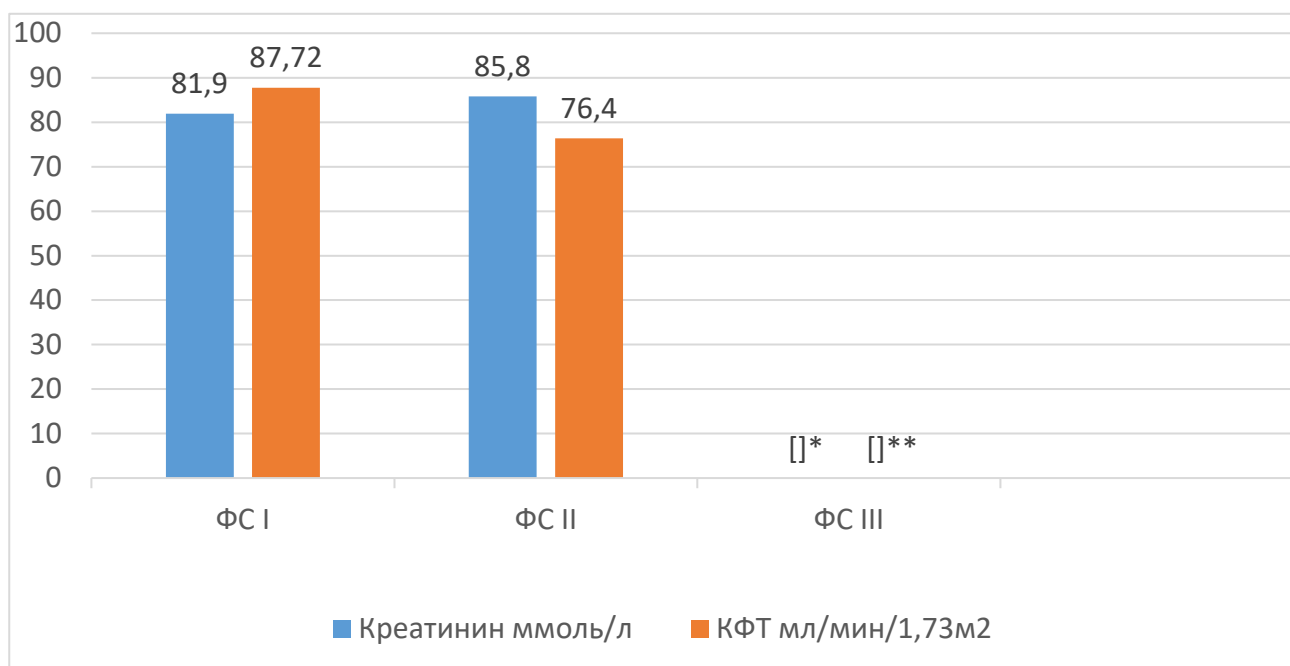
СЮЕ билан хасталанган I-III ФС ОЮС, КХБШ ва гемодинамика кўрсаткичлари ($M \pm SD$)

Кўрсаткичлар	СЮЕ ФК I (n=31)	СЮЕ ФК II (n=62)	СЮЕ ФК III (n=59)
ОЮС (м)	$423,9 \pm 17,1$	$343,2 \pm 20,5^*$	$210,3 \pm 22,8^{**}$
КХБШ (балл)	$2,9 \pm 0,21$	$4,7 \pm 1,3^*$	$8,8 \pm 1,1^{**}$
ўр. АҚБ	$128,2 \pm 10,4$	$119,5 \pm 12,8$	$105,5 \pm 12,4$
ЮУС	$82,4 \pm 7,4$	$85,3 \pm 11,4$	$89,7 \pm 14,1$

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ I ФС кўрсаткичига нисбатан

Тадақиқотга киритилган СЮЕли беморларда СКД-ЕРІ бўйича аниқлаш аниқлаш 54 (42,5%) та беморда хКФТ кўрсаткичининг 60мл/дақ.дан паст эканлигини аниқлади. Беморларда Кр миқдори хКФТ кўрсаткичи беморларнинг

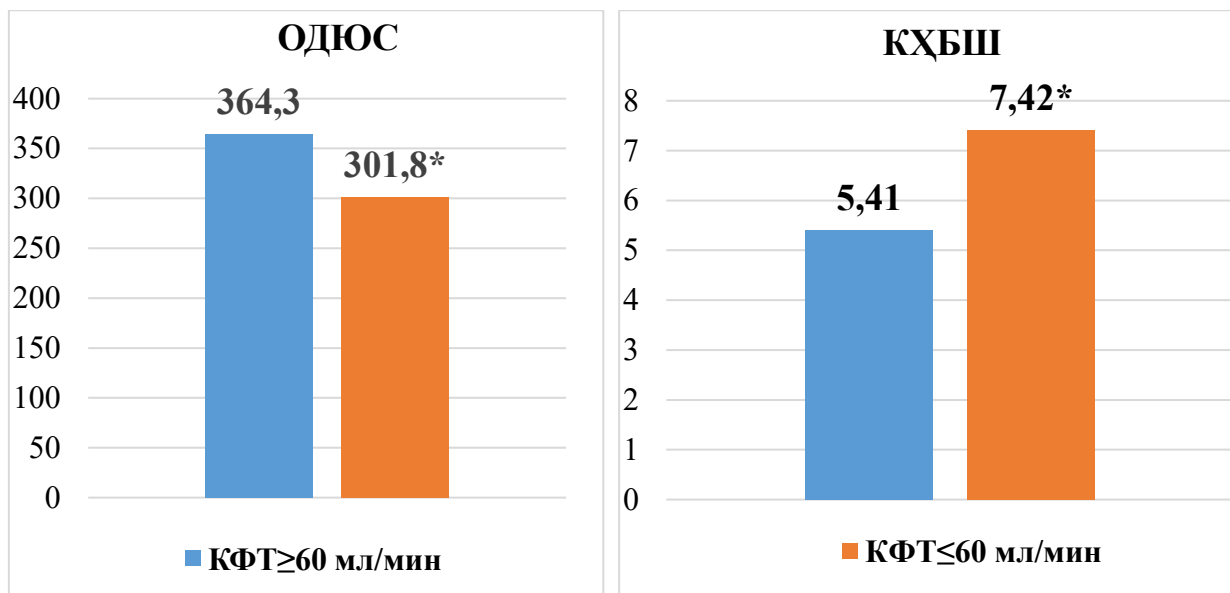
функционал синфи билан ассоцирланди. СЮЕ I ФС бўлган беморларда – Кр, хКФТ мос равишда $81,9 \pm 12,2$ мкмоль/л ва $87,8 \pm 11,5$ мл/дақиқани ташкил этди (2.3.1-расм). СЮЕ II ФС бўлган беморларда - Кр ва хКФТ мос равишда $85,8 \pm 12,4$ мкмоль/л ва $76,4 \pm 14,3$ мл/дақиқа; СЮЕ III ФС бўлган беморларда мос равишда - $109,8 \pm 14,1$ мкмоль/л ва $66,3 \pm 12,3$ мл/дақиқани ташкил этди ва I ФС беморларига нисбатан бу кўрсаткичлар ишончли фарқ қилди ($p < 0,05; 0,01$).



Изоҳ: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ I ФС беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли

2.3.1-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда креатинин ва хКФТ кўрсаткичлари

хКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида ОДЮС, КХБШ кўрсаткичларининг таҳлили хКФТ > 60 мл / дақиқа бўлган беморларнинг ушбу кўрсаткичлари билан солиштирганда ОДЮС ва КХБШ бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди: хКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи мос равишда 15,3% га ($p < 0,005$) паст эканлиги ва КХБШ натижалари эса 18,3% га ($p < 0,005$) юқори эканлиги аниқланди (2.3.2-расм). хКФТ кўрсаткичининг ОДЮС ва КХБШ натижалари билан ишончли корреляцион боғлиги қайд эттилди ($r = 0,56$ ва $r = 0,48$).



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

2.3.2-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ОДИОС ва КХБШ кўрсаткичларини ҳаффи билан боғлиқлиги

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

Диастолик функциянинг бузилиши куйидагича қайд этилди. Шунингдек I тип (секинлашган релаксация) 38,8% (49 бемор), II тип – (псевдонормал тип) 33,6% (44), III тип (рестриктив тип) – 27,6% (34) беморларда қайд қилинган. СЮЕ билан касалланган беморларда ҳаффи нинг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини ҳаффи кўрсаткичи билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳаффи ≤ 60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли 14,9% ($p < 0,05$) паст эканлиги, охириги диастолик ҳажм ва охириги систолик ҳажм кўрсаткичларининг 15,3% ва 12,7% га ($p < 0,05$) ишончли юқори эканлиги қайд этилди ва диастолик дисфункциясининг рестриктив тури аниқланган беморларда корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди.

2.3.2.жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда КФТ бўйича ЭхоКГ натижалари

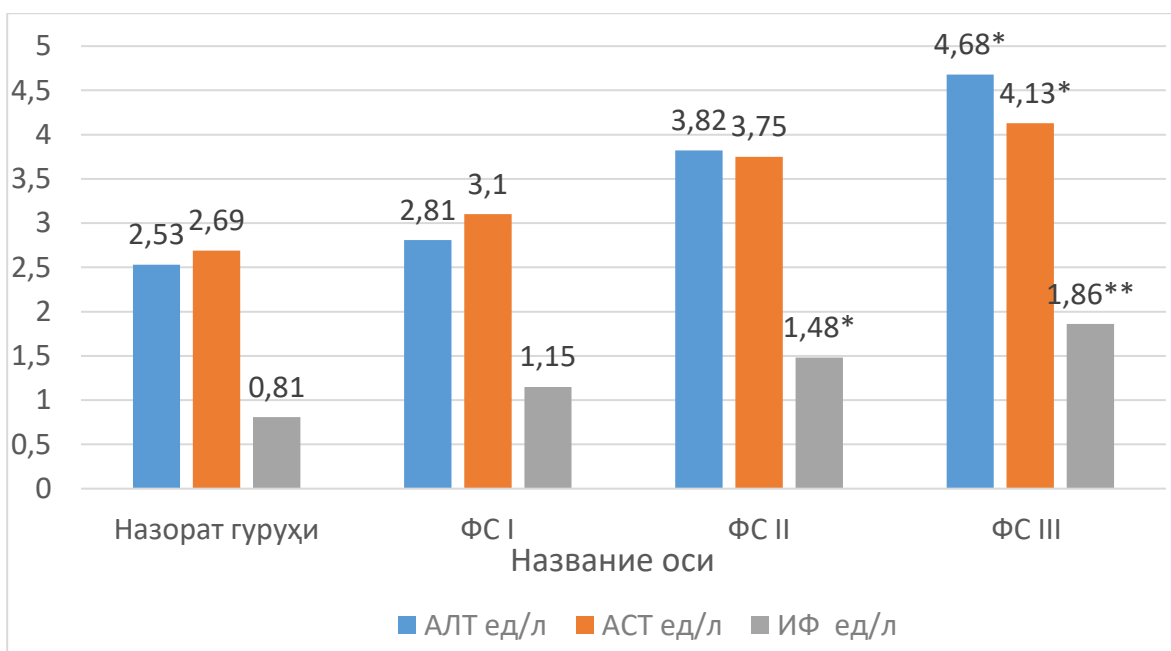
Кўрсаткич	Умумий n=127	КФТ <60мл/дақ	КФТ >60мл/дақ	P2;3
ОСЎ (см)	4,20±0,38	4,5±0,66	3,8±0,13	<0,05
ОДЎ (см)	5,68±0,08	5,8±0,10	5,6±0,11	>0,05
иОСЎ	2,59±0,25	2,8±0,43	2,3±0,10	<0,01
иОДЎ (см/м ²)	3,5±0,06	3,6±0,07	3,4±0,10	>0,05
ОСХ (мл)	73,8±3,26	79,4±4,29	66,2±4,60	<0,01
ОДХ (мл)	150,9±4,61	156,9±5,92	142,5±7,18	<0,05
иОСХ(мл/м ²)	45,3±2,10	48,9±2,72	40,5±3,18	<0,01
иОДХ(мл/м ²)	92,1±2,88	96,1±3,60	86,7±4,60	<0,01
ЗХ(%)	77,0±2,54	77,5±3,43	76,3±3,83	>0,05
ОФ(%)	51,9±1,23	50,1±1,69	54,3±1,72	<0,05
ОДЎ+ЧҚДҚ (см)	7,9±0,09	8,0±0,12	7,8±0,12	>0,05
ЧҚММ (г)	263,8±9,17	266,8±12,8	559,6±12,9	<0,01
иЧҚММ(г/м ²)	160,6±5,47	162,5±7,46	158,0±8,09	<0,05
Е	0,716±0,020	0,737±0,02	0,688±0,03	<0,01
А	0,658±0,020	0,657±0,02	0,660±0,03	>0,05
Е/А (шар.бир)	1,244±0,120	1,20±0,08	1,31±0,26	<0,05
НДҚ (шар.бир)	0,401±0,010	0,394±0,01	0,411±0,01	>0,05

Буйрак дисфункцияси даражасига боғлиқ ҳолда юрак ЧҚ миокардининг эхокардиографик кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳКФТ ≤60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларнинг юрак ремоделлашувининг асосий кўрсаткичлари - ОДХ, ОСХ ишончли юқори эканлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФК бўлган беморларда Интрамиокардиал қоринчалар таранглашувининг ортиши, юрак камераларининг кенгайишига қарамасдан, зарб ҳажм кўрсаткичлари пасайиш

тенденцияси билан меъёрий чегарада қолди. СЮЕ да ФС ортиши билан, ЧҚММИ ва девор қалинлиги ишончли характерга эришмаган ҳолда, аммо ошиш тенденциясига эга эди. Миокарднинг ишемик ремоделланиши натижасида ЧҚ миокардидаги патологик ўзгаришлар ЧҚ нинг геометрик шаклини йўқотиб, сферик бўлиб қолганлиги билан намоён бўлди. ЧҚ нинг геометрик қайта ташкил этилишини баҳолаш учун қуйидаги параметрлар ҳисоблаб чиқилган: ЧҚ деворининг нисбий қалинлиги, ИСd ва ИСs. хКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар хКФТ >60 мл/дақиқа бўлган беморларга қараганда деворнинг нисбий қалинлиги 6,3% га ($p < 0,05$), ИСd д - 10,3% га ($p < 0,01$)га; ИСs - мос равишда 11,2% га ($p < 0,01$) камайган.

Охирги систолик босимининг ошиши СЮЕ хКФТ < 60 мл/дақиқа беморларда МС мос равишда 22,9% га ($p < 0,05$) ишонарли даражада ошиши билан тавсифланади. Олинган ОФ кўрсаткичларини ва уларнинг ОДЮС билан алоқасини таҳлил қилганда, иккала гуруҳдаги беморларда ОДЮС масофаси ва ОФ кўрсаткичи ўртасида юқори бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,69$, $r=0,71$).

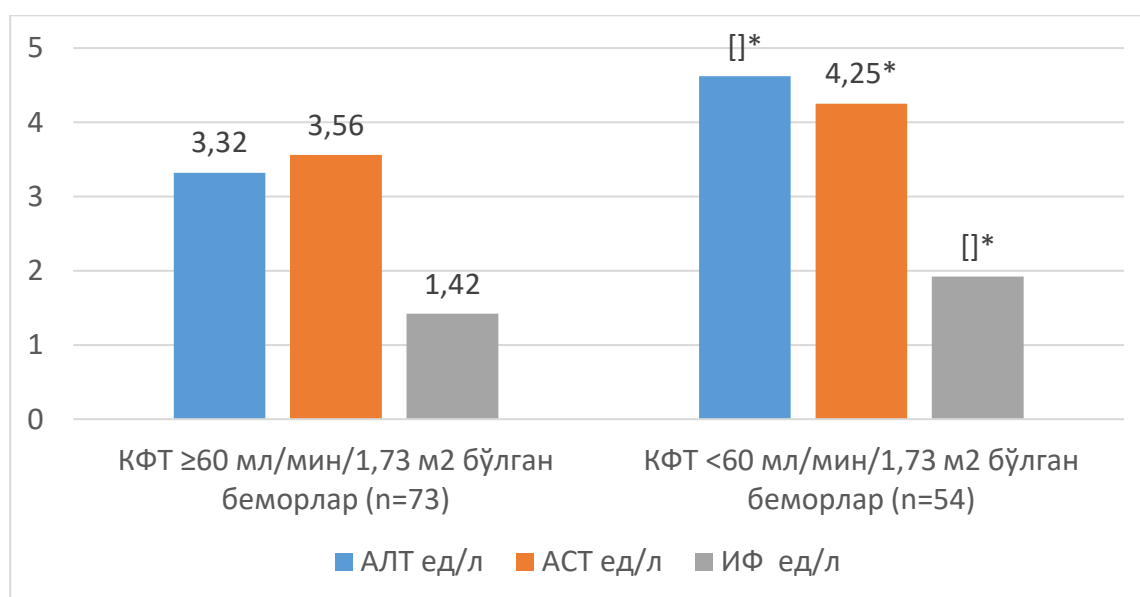
Гиперферментурия, маркер сифатида, буйракдаги гломеруляр ва каналча аппаратларнинг дисфункциясини тавсифлайди. Бизнинг тадқиқотимизда буйракларнинг функционал ҳолатини, уларнинг тубулоэпителиал тизимини баҳолаш учун биз пешобдаги ферментлар даражасини аниқлаш усулидан фойдаландик: АЛТ, АСТ ва ИФ. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, буйрак каналчаларининг функционал ҳолатини тавсифловчи пешобдаги ферментлар даражаси СЮЕ зўрайиши билан пешобда АЛТ, АСТ, ИФ нинг ишонарли даражада ошиши ($p < 0,05$) билан бирга кечади (2.3.3.расм). Пешобдаги АЛТ, АСТ ва ИФ ферментлари даражасининг дастлабки кўрсаткичларини таҳлил қилиш назорат гуруҳлари билан солиштирганда СЮЕ I ФС бўлган 12,5%, 13,6% ва 26,8% га ишонарли ўсишни кўрсатди ($p < 0,01$), СЮЕ II ФС бўлган беморларда - 14,9%, 18,4% ва 33,5% ($p < 0,01$), СЮЕ III ФС бўлган беморларда – 28,5%, 28,6% ва 39,6% ($p < 0,001$)га ишонарли ошишини кўрсатди.



Изоҳ: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ I ФС беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли

2.3.3-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ферментурия кўрсаткичлари

Ферментурия кўрсаткичи ҳКФТ кўрсаткичи билан боғлиқ таҳлил қилинганда бу кўрсаткичларнинг ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларда АЛТ, АСТ, ИФ кўрсаткичларининг буйраклар дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан 33,8%, 38,6% ва 45,2% ($p < 0,001$) ишончли юқори эканлиги аниқланди (2.3.4.расм).



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

2.3.4-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда ферментурия

кўрсаткичларини хКФТ билан боғлиқлиги

Шундай қилиб, сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларнинг 42,5 фоизда буйраклар дисфункцияси аниқланди ва касаллик зўрайиши хКФТ пасайиши билан асоцирланди. Буйраклар дисфункцияси СЮЕ клиник кечишининг ёмонлашиши ва зўрайиши билан боғлиқ эди: хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа бўлган беморларда хКФТ ≥ 60 мл / дақиқа бўлган беморларга нисбатан ОДЮС кўрсаткичи 24,3% га паст, КХБШ 17,3% га юқори бўлиб, улар орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди - хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа / ва ОДЮС ($r = 0,56$) ҳамда КХБШ ($r = -0,51$). СЮЕ нинг эрта прогностик предикторлари сифатида хКФТ ≤ 60 мл / дақиқа пасайиши ҳамда буйрак коптокчалари ва найчалари зарарланиши кўрсаткичлари бўлган ферментурия даражасининг ошиши аниқланди.

2.3.2. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда

эндотелий функцияси кўрсаткичларини баҳолаш

СЮЕли беморларда касаллик асосий патогенетик механизмларидан бири сифатида NO ишлаб чиқарилиши пасайишини кузатилиши мумкин. Томир деворида NO етишмовчилиги сабаби сифатида, бир томондан маъсул фермент - эндотелиал NO - синтаза (eNOS) экспрессияси тормозланиши оқибатида унинг ишлаб чиқарилиши камайиши, иккинчи томондан оксидатив стресс жараёнининг асосий бўғини ҳисобланган супероксид аниони ҳосил бўлиши NO молекуласини кимёвий нейтрализациясига сабаб бўлади. СЮЕ мавжуд бўлган беморларда эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан кечади, бу I ФС беморларида eNOS нинг 14,9% ($P < 0,05$) га, II ФС да 29,9% ва III ФСда 38,6% ($P < 0,01$) га камайганлиги билан ифодаланди ва у NO метаболитлари (NO_2 - NO_3) камайиши билан бирга кечди. I ФС беморларида бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 14,9% ($P < 0,05$) га пастлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФС беморларида бу кўрсаткичнинг пасайиши назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 29,8 ($P < 0,05$) ва 36,1% ($P < 0,001$) ни ташкил этди. Бундан ташқари, нитрат редуктаза - iNOS миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига

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

СЮЕ билан хасталанган беморлар эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши билан характерланди ва назорат гуруҳига нисбатан eNOSнинг КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида 42,7%га ($P<0,001$) ва КФТ >60мл/дақ беморларда 24,7% ($P<0,05$)га камайиши аниқланди ҳамда улар $6,29\pm0,07$ ва $8,31\pm0,09$ мкмоль/дақ/л ни ташкил этди (2.3.3-жадвал).

2.3.3.жадвал

СЮЕ бор беморларда NO системаси кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=34)	ФС I	ФС II	ФС III
NADPH- диафораза (eNOS), мкмоль/дақ/л	$9,86\pm0,73$	$7,5\pm0,11^*$	$6,28\pm0,08^{**}$	$5,19\pm0,05^{**}$
Нитрат редуктазы, (iNOS) мкмоль/дақ/л	$0,56\pm0,058$	$1,32\pm0,06^*$	$2,42\pm0,02^{**}$	$2,86\pm0,09^{**}$
Эндотелин-1	$5,4\pm0,56$	$7,4\pm0,42$	$8,2\pm0,26^*$	$9,1\pm0,31^*$

Изоҳ: $^*-p<0,05$; $^{**}-p<0,001$ назорат гуруҳи беморлари кўрсаткичларига нисбатан ишончли

Бу ўз навбатида нитрит редуктаза кўрсаткичи – iNOSнинг ортиши билан характерланди: КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида бу кўрсаткич миқдори назорат гуруҳига нисбатан 3,4 маротаба ошиши кузатилди ва кўрсаткич $2,04\pm0,05$ мкмоль/дақ/л ни ташкил этди. КФТ >60мл/дақ беморларда бу кўрсаткич $1,57\pm0,07$ мкмоль/дақ/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробар ортиши билан характерланди (2.3.4 - жадвал). Эндотелин - 1 кўрсаткичи миқдори назорат гуруҳига нисбатан КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида 2,3 баробарга ($P<0,01$) ва КФТ >60мл/дақ беморларда 1,6 баробарга ($P<0,05$)га ошиши кузатилди. Бунда СЮЕли беморлар гуруҳида КФТ кўрсаткичи ва эндотелий функцияси

кўрсаткичлари орасида юқори даражадаги корреляцион боғланиш аниқланди ($r=0,64$, $p < 0,05$).

2.3.4 - жадвал

СЮЕ билан хасталанган беморларда NO тизими кўрсаткичларини КФТ билан боғлиқлиги ($M \pm SD$)

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

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

Текширилувчи беморларда оксидатив стресс жараёнлари кучайиши МДА ва АГП миқдорини ошиши билан тавсифланиб, I ФСда назорат гуруҳига нисбатан МДА миқдори ошиши 29,7% ни ташкил этиб, II ва III ФС да бу кўрсаткич соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан мос равишда 2,5 ва 3 маротаба юқорилиги тасдиқланди. СЮЕ I ФСда АГП миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 17,7% ($P < 0,05$), II ва III ФСда 60,3% ва 85,4% ($P < 0,01$)га юқорилиги аниқланди (3.5-жадв). ONOO-ҳосил бўлиши соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 1,9 маротаба, II ФС 2,5 маротаба, III ФСда 3,1 маротаба ортиши кўпгина ферментлар тизими, шу билан бирга антиоксидант тизим ферментлари СОД ва каталазалар тўқима структурасида ушланиб қолинишига олиб келади. СЮЕ беморларида СОД кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан мос равишда, I, II, III ФСларда 19,4; 34,5 ва 38,7% га пасайганлиги аниқланди.

Антиоксидант тизим фаоллиги пасайишини каталаза миқдорини СЮЕ I, II, III ФС беморларида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 34,5; 51,9 ва 58,3% га пасайиши орқали кузатиш мумкин. СЮЕ беморларида эндотелин – 1 ва eNOS кўрсаткичи орасида ($r=0,73$, $P<0,001$) ва ONOO- ўртасида ($r=-0,845$; $P<0,001$) юқори корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Юқори корреляцион алоқа оксидатив стресс кўрсаткичлари ва СЮЕ ФС лари билан ҳам аниқланди ($r=0,71$; $P<0,001$).

2.3.5. жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда оксидатив стресс кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи	I ФС	II ФС	III ФС
АГП, E ₂₃₃ /мл	1,64±0,26	1,93±0,18*	2,63±0,12**	3,04±0,23**
МДА, нмоль/мл	1,55±0,13	2,01±0,12*	3,94±0,13 **	4,88±0,08**
СОД, УЕ/мл	1,91±0,18	1,54±0,08*	1,25±0,05 **	1,17±0,05**
Каталаза, мкмоль/л	17,1±1,6	11,2±0,32*	8,23±0,22**	7,13±0,1**
Пероксинитрит (ONOO ⁻), мкмоль/л	0,15±0,014	0,28±0,01*	0,38±0,01**	0,46±0,01**

Изоҳ: *- $p<0.05$; **- $p<0.00$ Iназорат гуруҳи беморлари кўрсаткичларига нисбатан ишончли

СЮЕли беморларда оксидатив стресс жараёнларини КФТ билан боғлиқ ҳолатда ўрганиш шуни кўрсатдики, антиоксидант ферментлар миқдори КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида ишончли паст бўлди (2.3.6-жадвал).

2.3.6-жадвал

СЮЕ билан касалланган беморларда оксидатив стресс кўрсаткичларини КФТ билан боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	КФТ≥60 мл/дақ	КФТ<60 мл/дақ	p
АГП,	2,27±0,17	2,89±0,14	>0,05

$E_{233}/\text{мл}$			
МДА, нмоль/мл	$2,46 \pm 0,13$	$4,51 \pm 0,15$	$< 0,05$
СОД, УЕ/мл	$1,43 \pm 0,075$	$1,18 \pm 0,07$	$< 0,05$
Каталаза, мкмоль/л	$12,2 \pm 0,34$	$8,23 \pm 0,20$	$< 0,01$
Пероксинитрит (ONOO^-), мкмоль/л	$0,29 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,02$	$< 0,05$

Шундай қилиб, СЮЕ нинг зўрайиши NO синтаза экспрессиясининг пасайиши билан бирга кечди, бу эндотелиал NO синтаза, NO метаболитлари ($\text{NO}_2\text{-NO}_3$), антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайиши ва индукцияланган NO синтаза даражасининг, оксидатив стресс кўрсаткичлари - МДА, АГП нинг ошиши билан тавсифланди ва бу жараён КФТ < 60 мл /дақ паст бўлган беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлди.

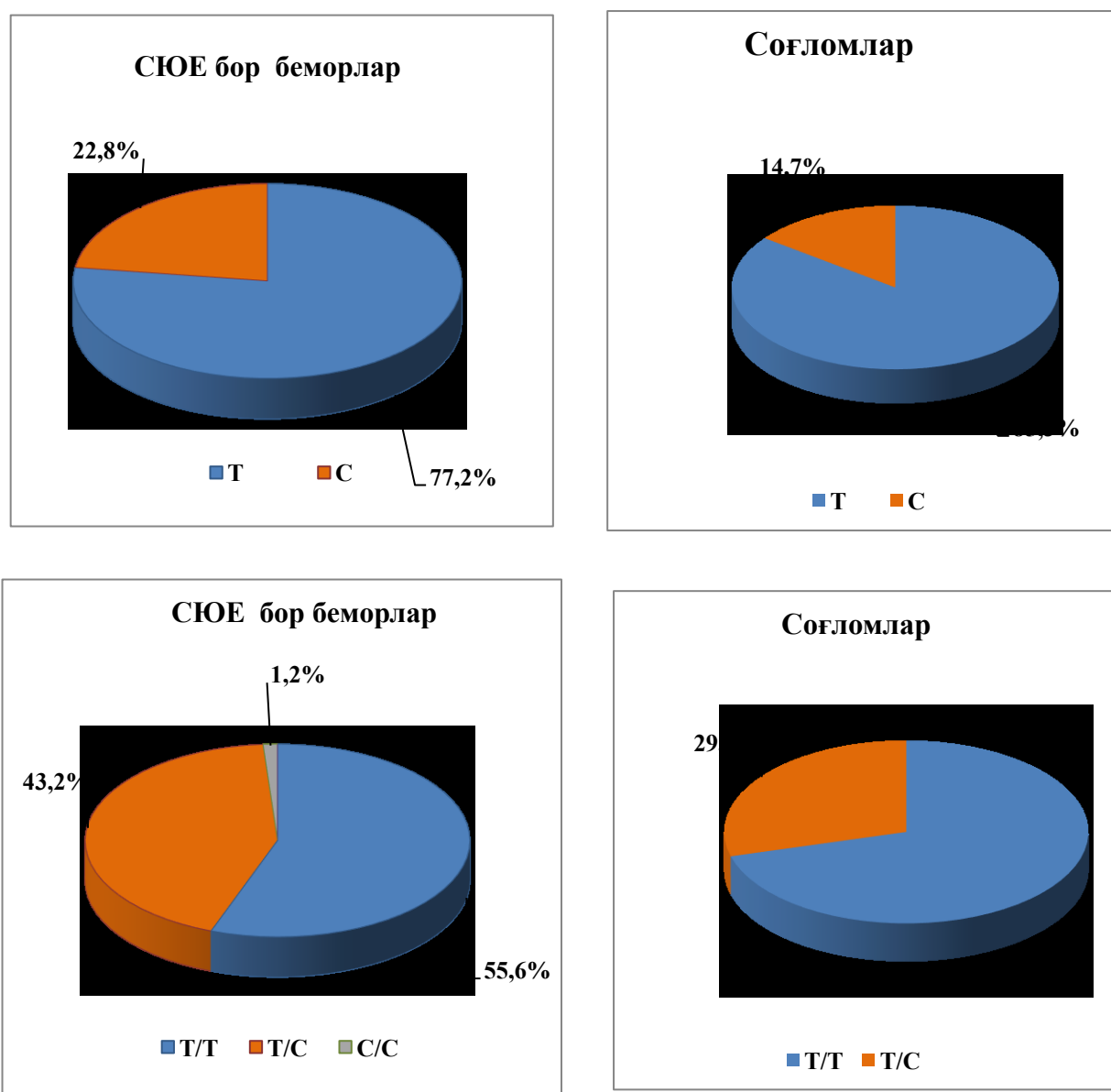
2.3.3. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг хусусиятлари ва прогностик аҳамияти

Эндотелиал NO-синтаза гени эндотелийда (NO) азот оксиди ишлаб чиқарилишига жавоб берувчи, қон-томирлар тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушаклари фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиши жараёнларига иштирок этувчи муҳим фермент ҳисобланади. Эндотелий дисфункцияси ривожланишини генетик детерминантлари - эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бўлган 114 беморда ўрганилганда олинган натижалар Т аллеллар 77,2% ва С аллеллар 22,8% ни ташкил этди. Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар гуруҳида Т аллеллар 85,3%ни ташкил этди. СЮЕли беморларда T786C промоторнинг Т/Т генотиби 55,6%, Т/С генотиби 43,2% ва С/С генотиби 1,2% беморларда аниқланди (2.3.5 – расм).

Натижалар таҳлили СЮЕли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг Т/Т генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли

камаийишини кўрсатди(55,6% беморлар гуруҳида ва 70,7% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; $OR=0.5$; 95% CI 0.302-0.907).

Назорат гуруҳида популяцион частота таҳлили кўрсатишича: ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.85$; $C=0.15$; назорат гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар кутилаётган частота тақсимланиши: $T/T=0.73$; $T/C=0.25$; $C/C=0.022$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T=0.71$; $T/C=0.29$; $C/C=0.0$. ($\chi^2=2.2$; $P=0.1$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) ни ташкил этди. СЮЕ беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.77$; $C=0.23$ ни ташкил этди.



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

ХВМ бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган частотаси: $T/T = 0.59$; $T/C = 0.36$; $C/C = 0.05$ ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T = 0.56$; $T/C = 0.43$; $C/C = 0.01$ ни ташкил этди (ишончлилиқ: $\chi^2 = 4.1$; $P = 0.04$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилиши беморлар гуруҳида: $T/T = 0.53$; $T/C = 0.45$; $C/C = 0.02$ ни ташкил этди ($\chi^2 = 6.1$; $P = 0.01$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) (2.3.7 – жадв.).

2.3.7-жадвал

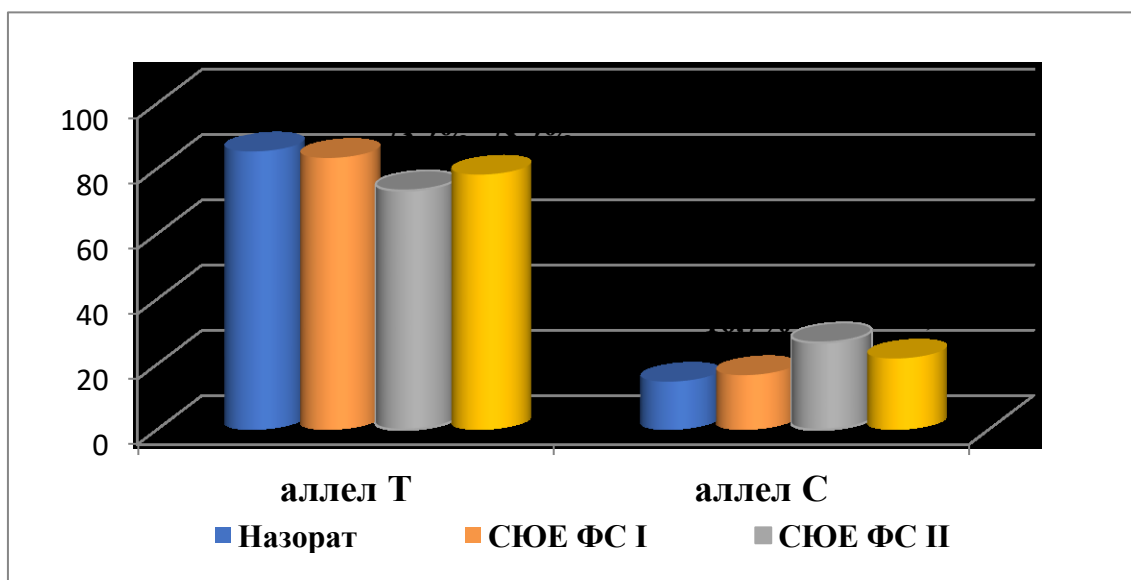
ХВМ бўйича NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг СЮЕда тақсимланиши

Алеллар	Алеллар учраши				
Т	0.76				
С	0.24				
Генотиплар	Генотиплар учраши		χ^2	P	df
	Кузатилаётган	Кутилаётган			
T/T	0.56	0.59	0,365	0.01	1
T/C	0.43	0.36	2,266		
C/C	0.02	0.06	3,518		
Ҳаммаси	1,00	1,00	6,150		

Юқоридаги параметрларнинг СЮЕ ФСга боғлиқ равишда таҳлили шуни кўрсатдики: СЮЕ I ФС ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: $T = 0.83$; $C = 0.17$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T = 0.69$; $T/C = 0.28$; $C/C = 0.03$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T = 0.67$; $T/C = 0.33$; $C/C = 0.00$ ни ташкил этди ($\chi^2 = 0.4$; $P = 0.5$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ II ФС беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: $T = 0.73$; $C = 0.27$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T = 0.54$; $T/C = 0.39$;

C/C=0.07ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.50; T/C=0.47; C/C=0.03. ($\chi^2=1.1$; P=0.3 кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ III ФС ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: T=0.78; C=0.22 ни ва генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.61; T/C= 0.34; C/C=0.05ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: T/T=0.56; T/C=0.44; C/C=0.00 ($\chi^2=3.0$; P=0.08 кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

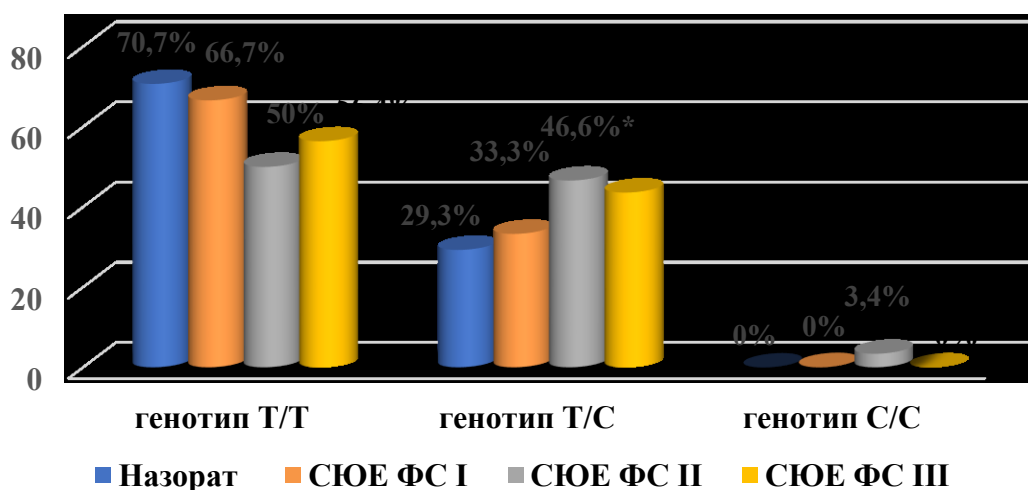
Беморларда T786C полиморфизми аллель ва генотипларининг касалликник ФС билан боғлиқ таҳлили, T аллеллар СЮЕ I ФС беморларида 83,3% ҳолатда, II ФС беморларида 73,3% ва III ФС СЮЕ беморларида 78,2% ҳолларда учрашини кўрсатди. C аллеллар мос равишда беморлар ФС ортиши билан ишончли кўп учраши аниқланди (расм.3.6). T/T генотип СЮЕ I ФС беморларида 66,6% ни, II ФС беморларида – 50% ни ва III ФСда – 56,4% ни ташкил этиши аниқланди. T/C генотип СЮЕ I ФС беморларида – 33,3% ни, II ФСда – 46,6% ни ва III ФС беморларида - 43,6% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: T/T – 70,7% ва T/C – 29,3% ни ташкил этди (2.3.7-расм).



Изоҳ: *- $p < 0,05$ назорат гуруҳи ва I ФС беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли

2.3.6-расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизми аллеллар учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши

Шундай қилиб, эндотелиал NO-синтаза гени T786C аллель ва генотиплари тақсимланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўзбек миллатига мансуб СЮЕ беморларида ҳам, соғлом шахсларда ҳам эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми T/T ва генотиплари устунлиги билан тавсифланади ва бу кўрсаткичларни баҳолаш СЮЕ ривожланиши ва зўрайиши, шунингдек эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш учун прогностик самарали маркер бўлиб ҳисобланади.



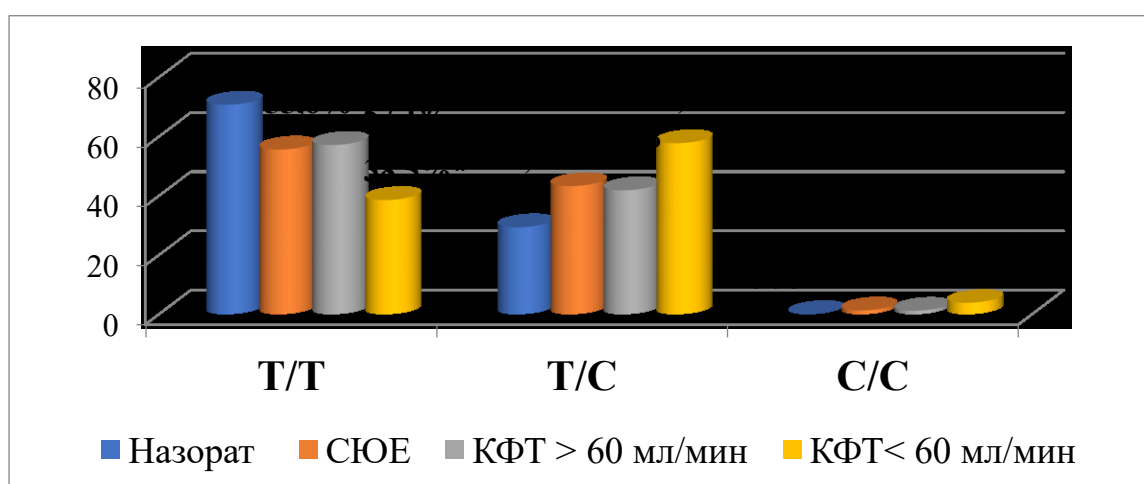
Изоҳ: *- $p < 0,05$ назорат гуруҳи ва I ФС беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли

2.3.7- расм. СЮЕ билан касалланган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотиплари учрашининг ФС билан боғлиқ тақсимланиши

NO-синтаза гени T786C полиморфизмини СЮЕда буйраклар дисфункцияси билан боғлиқ ҳолда ўрганишда КФТ > 60 мл/дақ беморлар гуруҳида Т аллель учраши 78%ни ташкил этди, КФТ <60 мл/дақ беморларда 67.3%ни ташкил этди (2.3.8-расм). С аллель КФТ <60 мл/дақ беморлар гуруҳида 1.5 марта кўпроқ учради ва 32.7% ҳолатда ҳамда КФТ > 60 мл/дақ беморлар гуруҳида 22%да аниқланди. КФТ <60 мл/дақ беморларда Т/С генотип учраши 57.7%ни ва КФТ > 60 мл/дақ

гуруҳ беморларида 41.8%ни ташкил этди (3.8-жадв). Нисбат коэффицент бўйича нохуш Т/С генотип учраши буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфини 1,8 марта оширади ($\chi^2=4.3$; $P=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), шу сабабли уни буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин.

Натижалар таҳлили СЮЕли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг Т/Т генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (55.6% беморлар гуруҳида ва 70.7% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.7$; $P<0,02$; OR=0.5; 95%CI 0.302-0.907). Нисбат коэффицент бўйича нохуш Т/С генотип учраганда буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи 1,8 марта ошади $\chi^2=4.3$; $P=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), шу сабабли бу генотипни буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин.



Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ ҳақиқатда беморлар гуруҳига нисбатан ишончли

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

2.3.8 - жадвал

СЮЕда NO-синтаза гени T786C полиморфизми КФТга боғлиқ аллель ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари

Аллель ва генотиплар	Текширилган аллель ва генотиплар				χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	КФТ > 60 мл/мин		КФТ <60 мл/мин							
	Abs	%	Abs	%						
T	142	78.0	35	67.3	2.5	0.1	1.5	0.92- 2.39	1.7	0.875- 3.39
C	40	22.0	17	32.7						
T/T	52	57.1	10	38.5	2.8	0.09	0.7	0.4- 1.13	0.5	0.19- 1.144
T/C	38	41.8	15	57.7	2.1	0.1	1.4	0.91- 2.08	1.9	0.786- 4.59
C/C	1	1.1	1	3.8	0.9	0.3	3.5	0.23-54.05	3.6	0.217- 59.61

Ўрганилаётган генетик маркерлар прогностик самарадорлиги (AUC-классификатор) стандарт формула орқали аниқланди: $AUC = (Se + Sp)/2$; бу ерда Se ва Sp – мос равишда генетик маркер сезгирлиги ва махсуслиги (жадвал 2.3.9).

2.3.9 - жадвал

Маркерлар прогностик самарадорлиги кўрсаткичлари

Генетик маркер	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p
эндотелиал NO-синтаза гени T786C	0.44	0.71	0.57	2.0 (0.9935- 3.739)	0.05

Изоҳ: SE – сезгирлик; SP – махсуслик; AUC – прогностик самарадорлик, *p – Фишернинг аниқ тести.

Шундай қилиб, NO-синтаза гени детерминантларини ўрганиш СЮЕ билан касалланган беморларда T786C полиморфизмининг T/C генотиби ва касаллик оғирлик даражаси билан ассоциацияси аниқланди. Аммо СЮЕ билан касалланган беморлар NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотда СЮЕ I ФС ривожланиш хавфи ва бу геннинг предрасположен аллель ва генотипик полиморфизм вариантларининг тарқалиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги ва бу СЮЕ I ФС ривожланиш хавфини тахмин қилиш

учун маркер сифатида фойдаланиш имконини бермаслиги маълум бўлди. Аниқланган юқори статистик аҳамиятга эга бўлган NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/C генотиби СЮЕда буйраклар дисфункцияси ривожланиши хавфини оширувчи мустақил маркер сифатида муҳим роль ўйнайди.

Ўзбек миллатига мансуб СЮЕ билан хасталанган беморларда генетик модель асосида NO-синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик башоратидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида NO-синтаза ва эндотелин-1 миқдори орасида боғлиқлик мавжудлиги аниқланди: T/T генотибли беморларда эндотелин-1 миқдори $9,34 \pm 0,24$ пг/мл ни ташкил этган бўлса, T/C генотипда бу кўрсаткич 60%га юқори бўлиши билан намоён бўлди. Нитрит редуктаза (iNOS) ва NADPH-диафораза (eNOS), кўрсаткичлари ҳам T/C генотибли СЮЕли беморларда T/T генотибли беморлардан ишончли фарқ қилиши аниқланди (2.3.10 жадвал)

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар бир йил давомида кузатувга олинди. Бир йиллик кузатувдаги беморларни таҳлил натижаларини баҳолаш 30 та бемор такрорий шифохонага ётганлигини кўрсатди, улардан 13та беморда такрорий нофатал МИ ва 5та фатал МИ қайд этилди. Ўлим кўрсаткичи 10тани ташкил этди ва 5 та ҳолатда тўсатдан ўлим қайд этилди. СЮЕ билан такрорий шифохонага ётқизилганлар сони кўпроқ КФТ <60 мл/дақ. бўлган беморларда кузатилди: 10та беморда нофатал миокард инфаркти ва 4та беморда фатал МИ.

2.3.10 - жадвал

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

Кўрсаткич	T/T	T/C	p
Нитрит редуктаза (iNOS), мкмоль/дақ/л	$2,46 \pm 0,18$	$4,02 \pm 0,21$	< 0,01
NADPH-диафораза (eNOS), мкмоль/дақ/л	$1,88 \pm 0,21$	$3,21 \pm 0,12$	< 0,05
Эндотелин-1	$9,34 \pm 0,24$	$14,12 \pm 0,36$	< 0,01

Башорат кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 69,2% нофатал МИ, 80% фатал МИ ва 70%да ўлим кўрсаткичи Т/С генотипли беморларда содир бўлгани аниқланди 2.3.11- жадв.).

2.3.11- жадвал

NO синтаза гени –T786C полиморфизми генотиплари ва 1 йиллик башорат таҳлили

Башорат кўрсаткичлари	T/T (n=62)	T/C (n=53)
Такрорий госпитализация (n= 30)	13 (43,3%)	17 (56,7%)
Такрорий МИ нофатал (n= 13)	5 (30,8%)	9 (69,2%)
Такрорий МИ фатал (n=5)	1 (20%)	4 (80%)
Ўлим (n=10)	2 (18,2%)	8 (81,8%)
Тўсатдан ўлим (n=5)	2(40%)	3 (60%)

Генетик модель асосида СЮЕ беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик башоратидаги аҳамиятини баҳолаш буйрақлар дисфункцияси учун нохуш прогностик омил сифатида С аллель ва Т/С генотип эканлиги аниқланди. СЮЕ кечишини буйрақлар ҳолатини ҳисобга олган ҳолда эрта башоратлаш мақсадида касаллик клиник-функционал мезонлари комплекс баҳолаб, ҳар бир мезоннинг диагностик қиймати ва прогностик аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда эҳтимоллик назариясига асосланган ёндашув асосида прогностик матрица яратилди. Кўрсаткичларни баҳолаш даражасини аниқлаш мақсадида белгилар эҳтимоллигини аниқлаш теориясига асосланган усулдан фойданилди. Бу усул белгилар қийматини диагностик коэффицентларини аниқлаган ҳолда башоратлаш имконини яратади.

I босқич – белгининг нохуш башоратни аниқлашдаги диагностик коэффицентларини ҳисоблаш ва ҳар бир белгининг ахборотбардошлигини аниқлаш;

II босқич – юқори информатив аҳамиятга эга бўлган белгиларни киритиб, диагносик жадвалларни тузиш.

III босқич – тўғри башоратни баҳоловчи диагностик поғоналарни танлаш (диагностик коэффициентлар суммаси). Усулнинг сезгирлиги, спецификлиги ва прогностик аҳамияти тузилган матрицадаги ҳар бир белгининг прогностик аҳамияти ва тузилган формула билан белгиланади. Сезгирлик (Se) –башоратни аниқлаш, бунда белгини аниқлаш $Se = a/(a+c) \times 100 \%$. Спецификлик (Sp) – соғлом одамда белгининг йўқлиги $Sp = d/(b+d) \times 100 \%$.

Белгининг прогностик аҳамиятини аниқлаб (PV+, башоратни аниқлашда қуйидаги формула билан ҳисоблаш: $PV+ = a/(a+b)$.

Умумий баллар йиғиндиси ҳисобланганда:

Умумий баллар йиғиндиси ҳисобланганда:

5-10- ижобий башорат;

11-18- салбий башорат

2.3.12- жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар функционал ҳолатини аниқлаш учун кўрсаткич ва баллар

1.	Креатинин мкмоль/л:	Баллар
	<80	1
	81-100	2
	101-120	3
	>121 ммоль/л	4
2.	КФТ мл/дақ:	
	<30	5
	30-44	4
	45-59	3
	60-90	2
	>90 мл/дақ	1
3.	Ферментрурия:	

	Манфий	1
	Мусбат	2
4.	Эрталабдаги пешобда SG миқдори:	
	<1010 мм	4
	1010	3
	1015	2
	>1020	1
5.	Эрталабдаги пешобда Ал/Кр миқдори мг/ммоль:	
	<3,4	1
	3,4-33,9	2
	>33,9	3

Олинган маълумотлар асосида биз ЭХМ учун "Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар функционал ҳолатини аниқлаш учун дастур" (Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги, №DGU02691 рақамли гувоҳнома) прогностик дастур тузилди. Бу дастур асосида беморнинг индивидуал хавф-стратификациясини баҳолаш учун хатосиз башорат эҳтимолини аниқлайдиган ва касаллик кечишини башоратлайдиган дастур-калькулятор ишлаб чиқилди (2.3.8-расм).

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА БУЙРАКЛАР ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИ АНИКЛАШ УЧУН ДАСТУР

Лаборатор кўрсаткичлар:

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

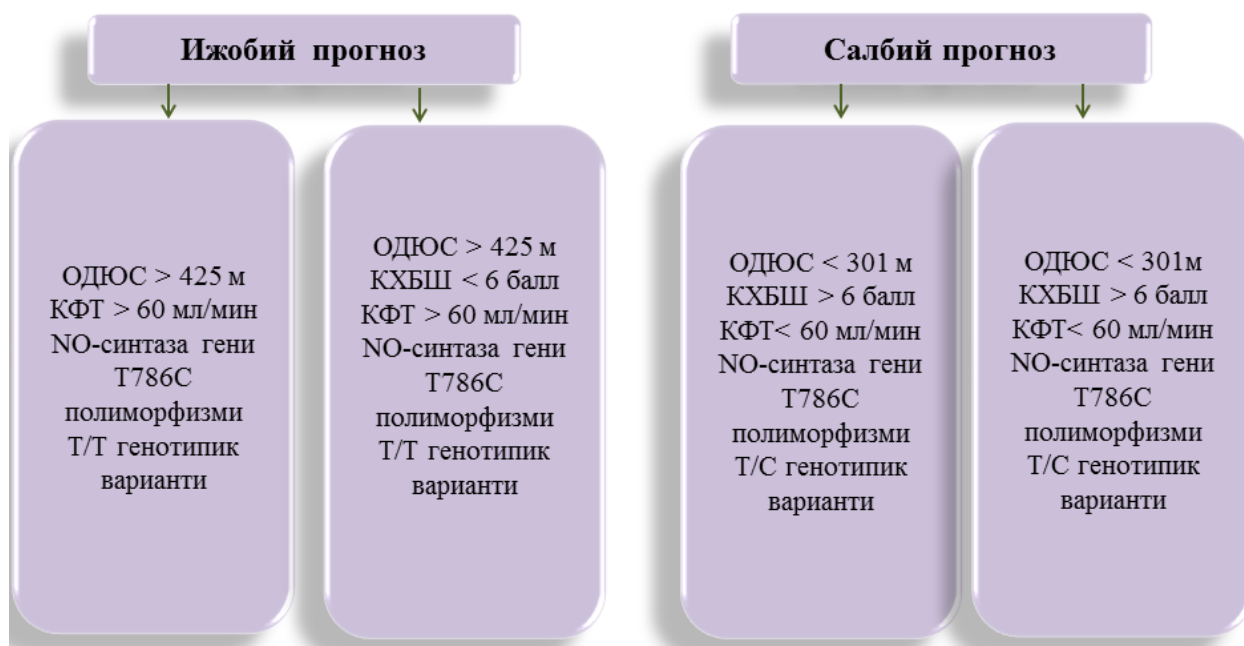
Балл: Натижаларни баҳолаш:

Дастур муаллифлиги ҳукуки билан ҳимояланган ©

**2.3.8-расм. Буйраклар дисфункцияси билан кечувчи СЮЕ беморларда
прогнозни аниқлаш дастур-калькулятор**

Ишлаб чиқилган калькулятор соғлиқни сақлаш тизими бирламчи бўғинида умумий амалиёт шифокорлари, терапевтлар томонидан қўллашга қулай бўлиб омилларини баҳолаган ҳолда буйраклар функционал ҳолатини баҳолайди, касаллик кечиши оғирлик даражасини башоратлайди. Ушбу калькулятор фақатгина компьютер орқали эмас, балки мобил телефонга ўрнатилган ҳолда ишлатиш учун қулай. Бу калькулятордан шифокорлар беморларни уй шароитда кузатиш учун ҳам мобил версиясидан фойдаланган ҳолда амалга оширишлари мумкин ва беморнинг ҳолатини аниқлаган ҳолда мақсадли тавсиялар бериш имкони яратилади.

Олинган клиник-функционал, иммунофермент ва генетик тадқиқотлар натижасида СЮЕ клиник кечишини башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди (2.3.9-расм).



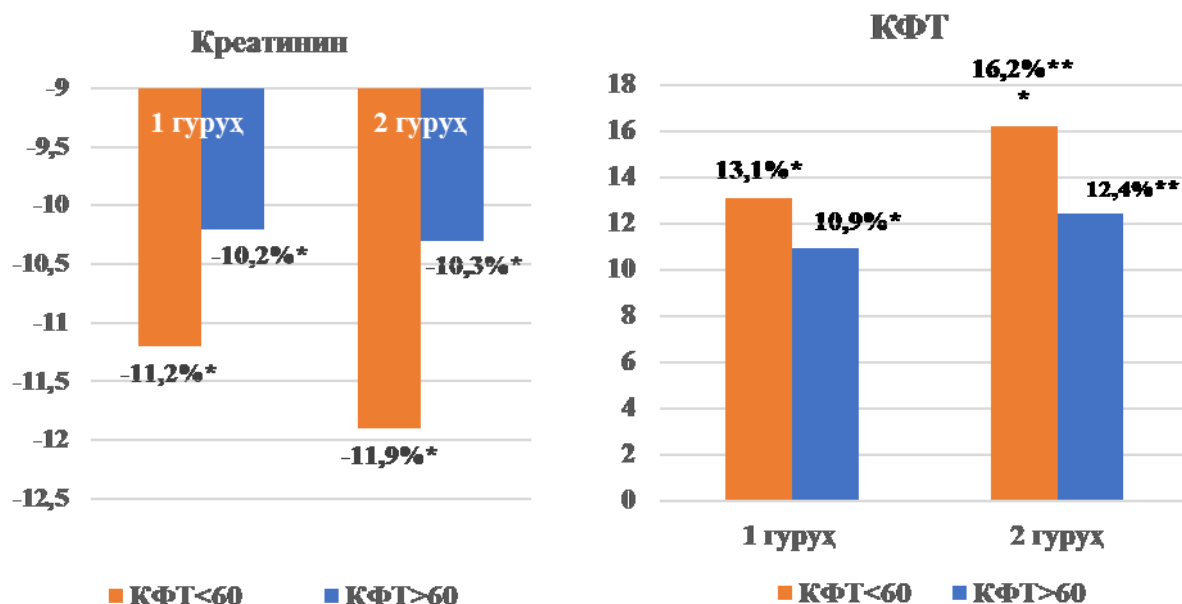
2.3.9-расм. СЮЕ клиник кечишини башоратлаш алгоритми

2.3.4. Буйраклар дисфункцияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда лизиноприл ва лозартаннинг самарадорлигини баҳолаш

СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ ингибитори - лизиноприл ва ангиотензин рецепторлари блокатори - лозартаннинг нефропротектив самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ – 69 та беморга лизиноприл тавсия этилди ва 2-гуруҳ - 58 та беморга лозартан тавсия қилинди.

Олти ойлик даволаниш динамикасида буйракларнинг функционал ҳолатининг кўрсаткичларини таҳлил қилиш Кр нинг пасайиши ва хКФТ нинг ортишини кўрсатди. хКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг Кр ва хКФТ кўрсаткичларининг динамикасини таҳлил қилганда, Кр нинг 11,2% ($p < 0,05$) пасайиши ва хКФТ нинг 13,1% ($p < 0,05$) га ортиши кузатилди ва мос равишда дастлабки $115,3 \pm 15,4$ мкмоль/л, $56,3 \pm 11,3$ мл/дақиқага нисбатан $101,5 \pm 13,2$ мкмоль/л, $65,8 \pm 14,9$ мл/дақиқани ташкил этди. Ушбу кўрсаткичларни хКФТ > 60 мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида таҳлил қилганда, Кр нинг 10,2%

($p<0,05$) га сезиларли пасайиши ва хКФТ нинг мос равишда 10,9% ($p<0,05$) га ошиши кузатилди ва бу кўрсаткичлар дастлабки 85,9±12,9 мкмоль/л, ва 87,3±14,8 мл/дақиқага нисбатан 75,39±12,3 мкмоль/л, 90,13±15,1 мл/дақиқани ташкил қилди (2.3.10-расм).

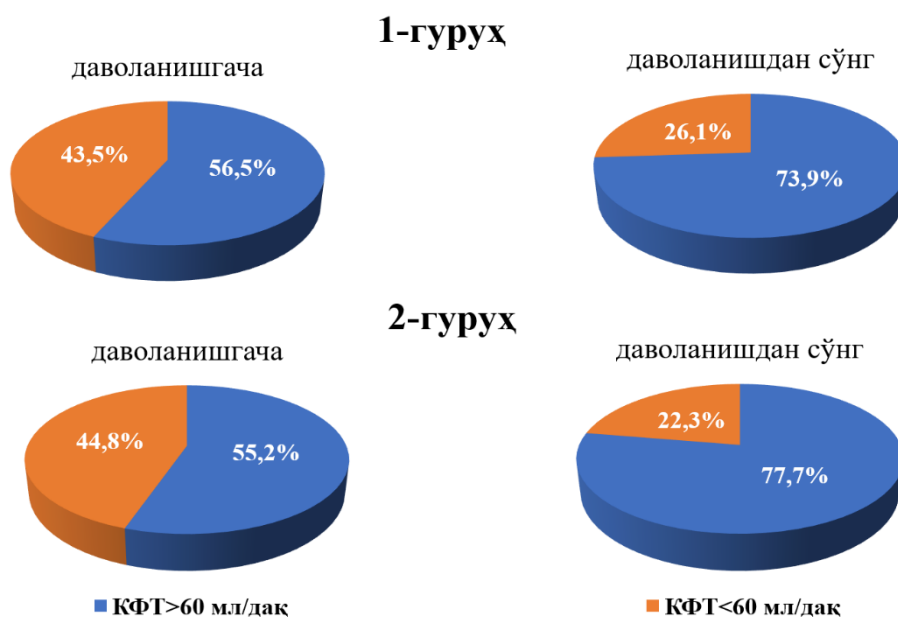


Изоҳ: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ даволанишгача бўлган кўрсаткичлар билан солиштирганда ишонарли

2.3.10-расм. СЮЕ билан касалланган 1 ва 2 гуруҳ беморларида креатинин ва хКФТ кўрсаткичларининг динамикаси

хКФТ≤60 мл/дақиқа бўлган 2-гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг Кр ва хКФТ кўрсаткичларини таҳлил қилиш, Кр кўрсаткичи 11,9% ($p<0,05$) га камайиши ва хКФТнинг 16,2% ($p<0,01$) га ишончли ошишини кўрсатди ҳамда даволанишдан сўнг, бу кўрсаткичлар дастлабки кўрсаткичлар 115,7±14,66 мкмоль/л, 54,7±9,29 мл/дақиқага нисбатан мос равишда 98,52±14,38 мкмоль/л, 64,5±10,4 мл/дақиқани ташкил қилди. Ушбу кўрсаткичларни хКФТ>60 мл/дақиқа бўлган 2-гуруҳдаги беморларда Кр кўрсаткичининг 10,3% га ($p<0,05$) камайиши ва хКФТ нинг мос равишда 12,4% ($p<0,001$) га ошиши аниқланди ҳамда даволашдан кейин Кр, хКФТ кўрсаткичлари бошланғич кўрсаткичлар 85,7±13,2 мкмоль/л ва 75,62±14,2 мл/дақиқага нисбатан мос равишда 79,5±12,3 мкмоль/л, 87,9±13,8 мл/дақиқани ташкил қилди.

Олти ойлик даволаниш динамикасида хКФТ нинг ошиши кузатилди ва хКФТ<60 мл/дақиқа бўлган беморлар сони камайдди: 1 гуруҳда 26,1%га (12 та бемор) ва 2-гуруҳда 22,3%га (15 та бемор). Бу буйраклар дисфункцияси бўлган СЮЕ бор беморлар гуруҳида хКФТ>60 мл/дақиқа бўлган беморлар сонининг кўпайиши билан бирга кечди ва улар 94 та (69,1%) беморларни ташкил этди (2.3.11-расм).



2.3.11-расм. СЮЕ билан касалланган беморларни хКФТ га қўра бошланғич ва даволанишдан сўнг тақсимланиши

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, оптимал медикаментоз терапияда лизиноприл ва лозартанни узоқ муддатли қўллаш буйракларнинг функционал ҳолати кўрсаткичларини - Кр, хКФТ кўрсаткичларини яхшилаган, хКФТ≤60 мл/дақиқани бўлган беморларнинг 2-гуруҳида ишончли устунлик аниқланган.

ХОТИМА

Сурункали юрак етишмовчилиги кардиологиянин долзаб муаммоларидан бири бўлиб, нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эга, чунки бу унинг кенг тарқалганлиги, касаллик зўрайиши натижасида госпитализациялар сонининг кўплиги, нохуш башорати ва юқори ўлим кўрсаткичлари, ҳамда касалликни даволаш учун талаб қилинадиган юқори харажатлар билан боғлигидир [9, 149]. СЮЕ барча юрак-қон томир касалликларининг ва юрак-қон томир континуум деб аталадиган ҳолатлар натижасидир ва амалий соғлиқни сақлашда энг муҳим муаммога айланди [17, 150].

Келгуси 20-30 йил ичида СЮЕ тарқалиши 40-60% га ошиши кутилмоқда [71]. Касаллик учраши беморларнинг ёши билан боғлиқ бўлиб, 45 ёшдан ошган аҳолида 2,5% ни ташкил қилади, 65 ёшдан кейин эса бу кўрсаткич - 6-10% ни ташкил этиб, 50% беморлар комбинацияланган даволаш қўлланилишига қарамай 5 йил ичида вафот этади [146]. СЮЕ билан касалланган беморларда тўсатдан ўлим хавфи юрак етишмовчилиги бўлмаган беморларга қараганда 5 баравар юқори [46,161].

ЭПОХА-ХСН маълумотларига кўра Россиядаги тиббиёт муассасаларига ташриф буюрган барча беморларнинг 38,6 фоизида юрак етишмовчилиги белгилари мавжуд ва СЮЕ билан касалланган беморларнинг 2/3 қисми стационарда даволанади. Беморлардаги ўлим кўрсаткичи касаллик оғирлик даражаси билан боғлиқ. Фремингем тадқиқоти натижалари бу кўрсаткични 20% га яқинлигини кўрсатади [103,141]. СЮЕнинг асосий сабаби ЮИК (эркаклар ва аёлларнинг 40%), ундан кейин АГ ҳисобланади (аёлларнинг 37% ва эркакларнинг 30%) [10,154].

Сўнгги йиллардаги кўп марказли рандомизацияланган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, СЮЕ патогенезида нейрогуморал тизимлар фаоллашади: бир томондан, симпатик-адренал тизим (САТ) ва унинг эффекторлари НА, адреналин ҳамда РААТ ва унинг эффекторлари ангиотензин II мавжудлиги, шунингдек, эндотелин, вазопрессин, бир томондан, ва уларга қарши натрийуретик пептид тизими, брадикинин (БК), томирларни кенгайтирувчи простаноидлар, азот оксиди (NO) ва бошқалар томонидан қаршилик кўрсатилади [70, 99,126]. Бу нейрогуморла

омиллар бир томондан юракга ва қон томир тизимига таъсир қилиб, уларнинг ремоделлашишини чақиради.

Охирги йилларда тадқиқотчилар томонидан кардиоренал синдром, яъни ЮҚТКда буйраклар функцияси бузилиши билан кечувчи коморбид ҳолат муаммосига катта аҳамият берилмоқда [158]. Қонда креатинин концентрациясининг ошиши ва КФТ нинг пасайиши СЮЕ башоратининг сезиларли даражада ёмонлашишига олиб келиши адабиётларда қайд этилган [38,156]. Бироқ, буйраклар дисфункциясини баҳолаш асосан буйракларга таъсир қилиши мумкин бўлган юракдан ташқари патология билан бирга кечган СЮЕда ўтказилди [76,135]. Буйраклар патологияси бўлмаган СЮЕда буйракларнинг функционал ҳолати етарли даражада ўрганилмаган. Буйракларнинг функционал ҳолатининг параметрлари, буйраклар гемодинамикаси ҳолати ва уларнинг СЮЕдаги прогностик қиймати кам ўрганилган [98,133].

СЮЕ бўйича кўплаб тадқиқотларга қарамасдан, кўплаб симптомларнинг ривожланиш механизмларини ўрганиш, уларда қон айланиши ва буйраклар фаолиятининг бузилиши билан боғлиқлик муаммолари долзарб ҳисобланади.

Сўнгги йилларда буйраклар функциясини яхшилаш ва сақлашга қаратилган терапия СЮЕ билан касалланган беморларда башоратни яхшилаши мумкинлиги аниқ бўлган бўлса-да [93,108], СЮЕ билан касалланган буйраклар дисфункцияси ривожланишини эрта аниқлаш ва башоратлаш муҳим аҳамият касб этади.

Биз I–III ФК СЮЕ бўлган ЮИК билан касалланган 127 нафар беморни билан текширдик. Уларнинг ўртача ёши $54,6 \pm 7,6$ ёшни ташкил этди. Беморлар олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) кўрсаткичларига асосланиб, ФС ларга ажратилди: I ФС гуруҳини - 27 бемор, II ФС гуруҳини - 56 бемор ва III ФСни – 44 нафар бемор ташкил этди. Беморларга оптимал медикаментоз терапия танланди: АПФ ингибиторларини - 56% беморлар, АРБлар -44%, БАБ - 100%, диуретиклар - 42%, спиронолактон - 48%, эплеренон - 34%, аспирин - 100%, нитратлар - 23%, статинлар беморларнинг 91%и қабул қилган. Истисно мезонлари қуйидагилардан иборат бўлди: жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар мавжудлиги, сурункали ўпка обструктив касаллиги, мураккаб аритмиялар, қандли

диабет, анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги ҳисобга олинди.

Текширилган СЮЕ I ФСли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ ОДЮС натижаларига кўра $423,9 \pm 17,1$ метрни ташкил қилди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ СЮЕ I ФСли беморлар ОДЮС натижаларидан 15% ва 27%га пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда $343,2 \pm 20,5$ ва $210,3 \pm 22,8$ метрларни ташкил этди. СЮЕ I ФС да КХБШнинг дастлабки кўрсаткичлари мос равишда $2,9 \pm 0,21$ баллни ташкил этди. СЮЕ II ФС да беморлар клиник ҳолатининг ёмонлашуви қайд этилди, бу СЮЕ I ФС бўлган беморларга нисбатан КХБШ кўрсаткичларининг билан ифодаланди ва $4,7 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) баллни ташкил этди. СЮЕ III ФС да ушбу кўрсаткич – $8,8 \pm 1,1$ ($p < 0,01$) баллни ташкил қилди.

Россия Федерациясида ўтказилган кўпмарказли тадқиқотлар (ФАСОН, БЕЗЕ, СНЕГОВИК) натижалари шуни кўрсатдики, СЮЕ ривожланиши билан жисмоний юкламаларга чидамлилиқ пасайиши, КХБШ қийматларининг ёмонлашиши билан тавсифланади ва КХБШ касаллик ФС билан корреляцияга эканлиги кўрсатилган [76,104].

Бир қатор ретроспектив текширувлар натижасида шу нарса аниқландики сурункали юрак етишмовчилиги(СЮЕ) ва буйраклар дисфункцияси (БД) ривожланишида боғлиқлик бўлиб, беморларнинг ҳаёти ёмонлашишига олиб келиши кузатилади [128,164]. Эпидемиологик ва популяцион текширув натижалари гувоҳлик бермоқдаки, буйрак функциясини ҳаттоки субклиник бузилиши ҳам юрак - қон томир асорати (ЮҚА) ва ўлимга олиб келадиган мустақил ҳавф омили бўлиб ҳисобланади [133,157].

Тадқиқотга киритилган СЮЕли беморларда СКD-EPI бўйича аниқлаш аниқлаш 54 (42,5%) та беморда ҳКФТ кўрсаткичининг 60мл/дақдан паст эканлигини аниқлади. ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида ОДЮС, КХБШ кўрсаткичларининг таҳлили ҳКФТ > 60 мл / дақиқа бўлган беморларнинг ушбу кўрсаткичлари билан солиштирганда ОДЮС ва КХБШ бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди: ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи

мос равишда 15,3% га ($p < 0,005$) паст эканлиги ва КХБШ натижалари эса 18,3% га ($p < 0,005$) юқори эканлиги аниқланди. хКФТкўрсаткичининг ОДЮС ва КХБШ натижалари билан ишончли корреляцион боғлиги қайд эттилди ($r = 0,56$ ва $r = 0,48$).

Олинган маълумотлар СЮЕ билан касалланган беморларда 6 дақиқалик юриш масофаси тўғридан-тўғри кислороднинг максимал тўйинганлиги чўққисига боғлиқлигини ва NYNA га кўра ФС ва СЮЕ оғирлигига нисбатан тескари корреляцион боғлиқликка эга эканлигини кўрсатадиган бир қатор тадқиқотлар билан тасдиқланган. ОДЮС СЮЕ билан касалланган беморлар башоратида муҳим аҳамиятга эга ҳамда мустақил прогностик омил сифатида ҳам адабиётларда қайд этилади [73, 201]. СЮЕ клиник кўринишларининг оғирлигини аниқроқ баҳолаш учун клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи тизими – КХБШ таклиф қилинди [100]. Унинг асосий афзаллиги шундаки, шкалага киритилган барча моддаларни аниқлаш инструментал усулларни қўллашни талаб қилмайди, барча саволларга жавобларни анамнез олиш ва мунтазам физик текширув орқали олиш мумкин [26, 162].

Миокард инфаркти ўтказиш СЮЕ ривожланишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, чап қоринча(ЧҚ)нинг инфарктдан кейинги ремоделланиши: чап қоринчанинг структур-функционал қайта қурилиши ва систолик ҳамда диастолик функцияларининг бузилиши билан характерланади [74,150].

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

СЮЕ билан касалланган беморларда хКФТнинг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини хКФТ кўрсаткичи билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, хКФТ ≤ 60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли 14,9% ($p < 0,05$) паст эканлиги, охирги диастолик ҳажм ва охирги систолик ҳажм кўрсаткичларининг 15,3% ва 12,7% га ($p < 0,05$) ишончли юқори эканлиги қайд этилди ва диастолик дисфункциясининг рестриктив тури аниқланган беморларда

корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди. СЮЕ билан касалланган беморларда ҳКФТнинг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. СЮЕ билан касалланган беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини ҳКФТ кўрсаткичи билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли 14,9% ($p < 0,05$) паст эканлиги, охириги диастолик ҳажм ва охириги систолик ҳажм кўрсаткичларининг 15,3% ва 12,7% га ($p < 0,05$) ишончли юқори эканлиги қайд этилди ва диастолик дисфункциясининг рестриктив тури аниқланган беморларда корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди.

Текширилаётган беморларда СЮЕ клиник белгиларининг ортиши ЧҚ бўшлиғининг прогрессив кенгайиши билан бирга кечиб, охириги систолик ва диастолик ўлчамлар ва ҳажмларнинг ошиши билан ифодаланган. ЧҚ ўлчами нафақат бўшлиқнинг кенгайиши, деворларнинг юпқалашиши, миокард қисқаришининг пасайиши билан бирга ЧҚнинг структуравий қайта тикланишига, балки ЧҚнинг геометрик шаклининг ўзгаришига олиб келади - касалликнинг ривожланиши билан кўндаланг ўлчамларнинг ошиши, ва сфериклик индексининг ортиши ЧҚ нинг сферик шаклга эга бўлишига олиб келади [18,88,155].

Беморларда юрак ЧҚ эхокардиографик кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа гуруҳдаги беморларда юрак ремоделлашув кўрсаткичларидан - ОДХ, ОСХ ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФК бўлган беморларда Интрамиокардиал қоринчалар таранглашувининг ортиши, юрак камераларининг кенгайишига қарамасдан, зарб ҳажм кўрсаткичлари пасайиш тенденцияси билан меъёрий чегарада қолди. СЮЕ да ФС ортиши билан, ЧҚММИ ва девор қалинлиги ишончли характерга эришмаган ҳолда, аммо ошиш тенденциясига эга эди. Миокарднинг ишемик ремоделланиши натижасида ЧҚ миокардидаги патологик ўзгаришлар ЧҚ нинг геометрик шаклини йўқотиб, сферик бўлиб қолганлиги билан намоён бўлди. ЧҚ нинг геометрик қайта ташкил этилишини баҳолаш учун қуйидаги параметрлар ҳисоблаб чиқилган: ЧҚ деворининг нисбий қалинлиги, ИСd ва ИСs. ҳКФТ ≤ 60 мл/дақиқа бўлган беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар ҳКФТ > 60 мл/дақиқа бўлган беморларга қараганда

деворнинг нисбий қалинлиги 6,3% га ($p < 0,05$), ИСd д - 10,3% га ($p < 0,01$)га; ИСs - мос равишда 11,2% га ($p < 0,01$) камайган.

Охирги систолик даврда миокард ички босимининг ошиши СЮЕ ҳКФТ < 60 мл/дақиқа беморларда МС мос равишда 22,9% га ($p < 0,05$) ишонарли даражада ошиши билан тавсифланади. Олинган ОФ кўрсаткичларини ва уларнинг ОДЮС билан алоқасини таҳлил қилганда, иккала гуруҳдаги беморларда ОДЮС масофаси ва ОФ кўрсаткичи ўртасида юқори бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r=0,69$, $r=0,71$).

Шундай қилиб, диастолик дисфункция турларини таҳлил қилиш СЮЕ даражасининг ошиши билан ДД бор бўлган беморлар сонининг кўпайишини, СЮЕ билан касалланган беморларда релаксация бузилишининг устунлигини ва СЮЕ ФС нинг ошиши билан диастолик дисфункциянинг рестриктив тури бўлган беморлар сонининг кўпайишини кўрсатди.

ЧҚ диастолик тўлишининг бузилишининг рестриктив тури юрак-қон томир ўлимини ва ЧҚ ни дезадаптив ремоделланишининг энг муҳим кўрсаткичидир. НУНА маълумотларига кўра, СЮЕ билан касалланган беморларда жисмоний юкламаларга чидамлилиқ ва ХС рестриктив диастолик дисфункция билан юқори даражада боғлиқ эканлиги исботланган ва СЮЕда систолик функция ва бошқа адаптив ва компенсатор механизмларнинг ҳолатидан қатъи назар, ДД нинг рестриктив турини аниқлаш касалликнинг янада оғир кечишини кўрсатади [77,122].

Беморларда СЮЕ нинг зўрайиши юрак-қон томир тизими функциясидаги ўзгаришлари билан бирга келади, улар дастлаб компенсатор бўлиб, кейин патологик ҳолга ўтади [23]. Ушбу ҳолат юракдаги структуравий ва функционал ўзгаришлар ва СЮЕ зўрайиши ўртасидаги патогенетик муносабатларни ўрганишга илмий қизиқишнинг сабаби бўлиб, қон томирларини ремоделланишига таъсир қилиши натижасида аъзоларнинг қон оқимининг таъминлаши билан боғлиқдир [88,114].

Буйрақлар организмнинг микроциркуляция тизимининг ажралмас ва муҳим қисми, метаболик ва гуморал жараёнларнинг муҳим аъзосидир, шунинг учун КФТ

нинг пасайиши ЮҚТК нинг ноқулай башоратининг белгиси сифатида қабул қилинади [91,146]. Эпидемиологик ва популяцион тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, ҳатто энг эрта субклиник буйраклар дисфункцияси ҳам ЮҚТА ва ўлим учун, шунингдек, ЮҚТК билан касалланган беморларда такрорий асоратлари учун мустақил ва хавф омилидир [37,90].

СЮЕ ривожланишда ЧҚ дисфункцияси асосий кўзгатувчидир ва ЧҚ ОФ СЮЕ башоратини белгиловчи асосий омил ҳисобланади; буйраклар функциясининг бузилиши ҳам СЮЕ билан касалланган беморларда ёмон башоратнинг энг муҳим башоратчиси ҳисобланади, ҳатто касалликнинг ЮЕ оғирлигидан ва ЧҚ ОФ дан ҳам муҳимроқ мезони ҳисобланади [166,170]. КФТ <60 мл / дақиқа / 1,73 м² бўлса, ўлим хавфи 2,1 баравар ортади, ЧҚнинг систолик функцияси пасайганда, БЕ билан касалланган беморларда ўлим хавфи 3,8 марта, систолик функцияси ўзгармаган ҳолда эса - 2,9 баробар ортади. ЧҚ миокарди қисқаришининг жиддий бузилишида КФТнинг пасайиши, қоида тариқасида, бошқа салбий маркернинг пайдо бўлиши билан мос келади, масалан қон зардобадаги натрийуретик пептидлар концентрациясининг ортиши билан [109,172]. Буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш профилактика ва терапевтик тадбирларни танлашда муҳим аҳамиятга эга [14,79].

Гиперферментурия, маркер сифатида, буйракдаги гломеруляр ва каналча аппаратларнинг дисфункциясини тавсифлайди. Ферментуриянинг муҳим механизми эпителий хужайраларинг некрози бўлиб, бу цитозолик моддаларни пешобга ажралиб чиқишига олиб келади, масалан ЛДГ ва митохондриял ферментлар. Юқоридагиларга асосланиб, буйрак найчалари дисфункциясини эрта таххислаш учун фермент тестларидан фойдаланиш истиқболли деб ҳисобланади. Буйрак найчалари дисфункциясини кўрсатувчи гиперферментурия клиник яққол ифодаланган диабетик нефропатия вақтида 66-100%, протеинуриясиз қандли диабетли беморларда 15-65% ҳолатларда аниқланади.

Тадқиқотимизда буйракларнинг функционал ҳолатини, уларнинг тубулоэпителиал тизимини баҳолаш учун биз пешобдаги ферментлар даражасини аниқлаш усулидан фойдаландик: АЛТ, АСТ ва ИФ. Тадқиқот натижалари шуни

кўрсатдики, буйрак каналчаларининг функционал ҳолатини тавсифловчи пешобдаги ферментлар даражаси СЮЕ зўрайиши билан пешобда АЛТ, АСТ, ИФ нинг ишонарли даражада ошиши ($p < 0,05$) билан бирга кечади. Пешобдаги АЛТ, АСТ ва ИФ ферментлари даражасининг дастлабки кўрсаткичларини таҳлил қилиш назорат гуруҳлари билан солиштирганда СЮЕ I ФС бўлган беморларда 12,5%, 13,6% ва 26,8% га ишонарли ошишини кўрсатди ($p < 0,01$), СЮЕ II ФС бўлган беморларда - 14,9%, 18,4% ва 33,5% ($p < 0,01$), СЮЕ III ФС бўлган беморларда – 28,5%, 28,6% ва 39,6% ($p < 0,001$)га ишонарли ошиши аниқланди.

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

Кўпгина тадқиқотчиларнинг эътиборини кардиоренал синдромли беморларда буйрак ва юрак етишмовчилиги эволюциясини тавсифловчи каналчаларнинг зарарланишининг янги биологик маркерларини излашни, уларнинг концентрациясини кузатиб бориш жалб қилади [37,146].

Гиперферментурия, маркер сифатида, буйракдаги гломеруляр ва каналча аппаратларнинг дисфункциясини тавсифлайди. Бизнинг тадқиқотимизда буйракларнинг функционал ҳолатини, уларнинг тубулоэпителиал тизимини баҳолаш учун биз пешобдаги ферментлар даражасини аниқлаш усулидан фойдаландик: АЛТ, АСТ ва ИФ. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, буйрак каналчаларининг функционал ҳолатини тавсифловчи пешобдаги ферментлар даражаси ЮЕ зўрайиши билан пешобда АЛТ, АСТ, ИФ нинг ишонарли даражада ошиши ($p < 0,05$) СЮЕ ФС нинг ошиши билан бирга кечади. [15, 64].

Шундай қилиб, ИФнинг чиқарилиши чўткали чегара ва проксимал каналчалар эпителийсининг цитоплазматик мембранасининг шикастланиши билан боғлиқ ва пешобдаги ИФ фаоллигини аниқлаш цитомембраналарнинг сирт тузилмаларига зарар етказилиш даражасини баҳолаш учун ишлатилиши мумкин [136]. АЛТ ва АСТ ферментлари хужайралар цитозолида жойлашган бўлиб, уларнинг кўпайиши цитозол таркибий қисмларининг каналчалар ичига чиқиши билан каналчалар

эпителийининг цитоплазматик мембраналарининг чуқур зарарланишини кўрсатади [81].

Ферментурия ва КФТ даражасини аниқлаш орқали СЮЕ II-III ФС билан асоратланган ЮИК бўлган беморларда субклиник буйрак дисфункциясини эрта аниқлаш мумкин. Бизнинг тадқиқотимизда аниқланган ЮЕ даражасининг ошиши билан пешобдаги ферментлар даражасининг ишонарли даражада ошиши буйракларнинг тубулоэпителиал аппарати шикастланишининг дастлабки белгиси, СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар функцияси бузилиши ва ёмон башоратининг предикторидир [130,151].

Адабиётларга кўра, нефронларнинг умумий сони, ҳатто деярли соғлом одамларда ҳам ўнлаб марта фарқ қилиши мумкин [99]. Нефронларнинг умумий сонининг камайиши тўғридан-тўғри туғилиш вазнига ва аксинча - ёшга ва ўртача коптокчалар ҳажмига боғлиқлиги кўрсатилди [119]. Нефронлари кам сонли, ишлайдиган нефронларнинг компенсацион гипертрофияси бўлган одамлар турли хил буйрак патологияларига кўпроқ мойил бўладилар [40,126]. СЮЕ билан касалланган беморларда нефронлар сони СЮЕ лиги бўлмаганларга қараганда камроқ бўлиши мумкин [112].

СЮЕ билан касалланган беморларда касалликнинг зўрайиши билан субклиник буйраклар дисфункцияси қайд этилади, бу КФТ нинг пасайиши, ферментурия даражасининг ошиши (АЛТ, АСТ, пешобда ишқорий фосфатаза), буйрак қон оқимининг пасайиши билан тавсифланади ва СЮЕ билан касалланган беморларда буйрак дисфункциясининг ишончли предиктори сифатида қаралиши мумкин ва буйракларнинг функционал ҳолатини эрта ташхислаш учун ишлатилиши мумкин.

СЮЕ ва буйраклар дисфункцияси ривожланишида эндотелий дисфункциясига катта аҳамият берилади. СЮЕли беморларда касаллик асосий патогенетик механизмларидан бири сифатида NO ишлаб чиқарилиши пасайишини кузатилиши мумкин. Томир деворида NO етишмовчилиги сабаби сифатида, бир томондан маъсул фермент - эндотелиал NO - синтаза (eNOS) экспрессияси тормозланиши оқибатида унинг ишлаб чиқилиши камайиши, иккинчи томондан оксидатив стресс

жараёнининг асосий бўғини ҳисобланган супероксид аниони ҳосил бўлиши NO молекуласини кимёвий нейтрализациясига сабаб бўлади [95].

СЮЕ мавжуд бўлган беморларда эндотелиал дисфункция NO-синтаза экспрессияси пасайиши ва NO метаболитлари (NO₂-NO₃) камайиши билан бирга кечди. I ФС беморларида бу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 14,9% (P<0,05) га пастлиги аниқланди. СЮЕ II ва III ФС беморларида бу кўрсаткичнинг пасайиши назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 29,8 (P<0,05) ва 36,1% (P<0,001) ни ташкил этди. Бундан ташқари, нитрат редуктаза - iNOS миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 2,1 маротаба, II ФСда 3,4 маротаба ва III ФСда 4,2 маротаба ортиши аниқланди.

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

NO синтазанинг меъёрида ишловчи эндотелий L-аргининдан эндотелиал NO – синтаза ёрдамида –томир базал тонусини ушлаб туриш учун муҳим бўлган NO ни узлуксиз базал ишлаб чиқарилиши билан фарқланади. NO томирларни ҳимояловчи хусусиятга эга бўлиб, томир силлиқ мушаклари ва моноцитлар пролиферациясини

тормозлаб, томир ремоделлашуви жараёни –томир девори патологик қайта қурилишига қарши таъсир кўрсатади. Замонавий фундаментал кардиологияда эндотелий шикастланиши жараёнида асосий ролни хужайра ичида эркин радикалларни тўпланиши, хужайра фаолияти ва яхлитлигига салбий таъсир қилувчи оксидланувчи стресс деб аталувчи жараёнга берилади [42, 149]. СЮЕда ўткир кислород танқислиги шароитида хужайрада эркин радикалларнинг тўпланиши оксидланиш фосфориллашнинг узилиб қолиши ва оксигеназаларнинг фаоллашуви ҳисобига аутокаталитик жараён юз беради. Эркин радикал жараёнига қарама қарши равишда организмда антиоксидант тизим (АОТ) мавжуд бўлиб, организмда гомеостазни сақлаш ва қўллаб қувватлашга йўналтирилган хужайра, тўқима, аъзо ва тизимлар ҳимоя механизми йиғиндиси ҳисобланади. Бу иккала қарама қарши таркиблар ўртасидаги мувозанат физиологик муқобил ҳолати - перекисли оксидланиш жараёнини маълум паст даражада сақлаб туради, занжирли оксидланиш жараёнини ривожланишига қаршилиқ қилади ва организмнинг антиоксидант ҳолатини тавсифлайди [88,145]. Оксидатив стресс кучайганда ҳосил бўладиган кислороднинг фаол шакллари томир эндотелийсини зарарлайди ва азот оксиди (NO) ажралиб чиқарилишини камайтиради, бу эса эндотелий дисфункциясини оғирлаштириб, томирлар торайишини, қон ивиши кучайишини ва силлиқ мушак хужайраларини кўпайишини оширади [78,141].

Текширилувчи беморларда оксидатив стресс жараёнлари кучайиши МДА ва АГП миқдорини ошиши билан тавсифланиб, I ФСда назорат гуруҳига нисбатан МДА миқдори ошиши 29,7% ни ташкил этиб, II ва III ФС да бу кўрсаткич соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан мос равишда 2,5 ва 3 маротаба юқорилиги тасдиқланди. СЮЕ I ФСда АГП миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 17,7%($P<0,05$), II ва III ФСда 60,3% ва 85,4% ($P<0,01$)га юқорилиги аниқланди. ONOO-ҳосил бўлиши соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан СЮЕ I ФС беморларида 1,9 маротаба, II ФС 2,5 маротаба, III ФСда 3,1 маротаба ортиши кўпгина ферментлар тизими, шу билан бирга антиоксидант тизим ферментлари СОД ва каталазалар тўқима структурасида ушланиб қолинишига олиб келади.

СЮЕ беморларида СОД кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан мос равишда, I,II, III ФСларда 19,4; 34,5 ва 38,7% га пасайганлиги аниқланди.

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

СЮЕли беморларда оксидатив стресс жараёнларини КФТ билан боғлиқ ҳолатда ўрганиш шуни кўрсатдики, антиоксидант ферментлар миқдори КФТ <60мл/дақ беморлар гуруҳида ишончли паст бўлди.

Оксидланиш стресс маркерларининг зардобдаги юқори миқдори миокардиал фаолиятнинг бузилишига, ҳолатнинг оғирлиги ва функционал синфга (ФС), буйраклар фаолиятига, С - реактив оқсилнинг зардобдаги даражаси кўпайишига ва NT-pro-BNP каби маълум салбий башорат маркерлар билан ўзаро корреляцион боғланган [58,104].

NO-синтаза азот оксиди (NOS) ферменти таъсирида ҳосил бўлади. NO-синтаза учта асосий изоформа кўринишида мавжуд, улар ўзини номини илк бор аниқланган хужайра типи бўйича олган: нейронал NO-синтаза (nNOS ёки NOS I), эндотелиал NO-синтаза (eNOS ёки NOS III) ва макрофаглар NO-синтазаси ёки индуцибел NO-синтаза (iNOS ёки NOSII). Нейронал ва эндотелиал NO синтазалар муқим фаолликдаги ферментлар ҳисобланади, макрофагал ёки индуцибел NO-синтазалар фаоллиги кўпроқ цитокинлар орқали бошқарилади. Эндотелиал NO-синтаза эндотелий хужайраларида муқим алмаштирилади [115,148]. СЮЕ да эндотелий фаолиятининг аҳамиятли бузилиши эндотелин – 1 нинг экспрессияси, ишлаб чиқилиши ва миқдорининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, у кескин яққол томирларни торайтирувчи хусусиятга эга, миокард гипертрофияси ривожланишида иштирок этади, юрак мушагида фиброз ривожланиши ва коллаген ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради [86,139].

Охирги йилларда эндотелиал дисфункция ривожланишида кенг муҳокама қилиниётган генлардан бири эндотелиал NO-синтаза (eNOS) ҳисобланади. Эндотелиал NO-синтаза (eNOS) гени азот оксиди (NO) ишлаб чиқишига жавобгар бўлиб ва қон томир тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушак фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиш жараёнларида калит ферменти ҳисобланади. eNOS кодланувчи ген, 7q35-36 хромосомасида жойлашади, 26 экзонлардан ташкил топган ва 1203 аминокислотадан иборат 135 кД мол. массали оқсил билан кодланади. eNOS гени промотори бир нечта доменларни сақлайди, яъни транскрипциянинг бир қатор омиллари билан бошқарилади [103,148].

Эндотелиал NO-синтаза гени эндотелийда (NO) азот оксиди ишлаб чиқарилишига жавоб берувчи, қон-томирлар тонуси бошқарувида, томир девори силлиқ мушаклари фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиши жараёнларига иштирок этувчи муҳим фермент ҳисобланади. Эндотелий дисфункцияси ривожланишини генетик детерминантлари - эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми ўзбек миллатига мансуб СЮЕ бўлган 114 беморда ўрганилганда олинган натижалар Т аллеллар 77,2% ва С аллеллар 22,8% ни ташкил этди. Ўзбек миллатига мансуб соғлом шахслар гуруҳида Т аллеллар 85,3%ни ташкил этди. СЮЕли беморларда T786C промоторнинг Т/Т генотиби 55,6%, Т/С генотиби 43,2% ва С/С генотиби 1,2% беморларда аниқланди.

Натижалар таҳлили СЮЕли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг Т/Т генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (55,6% беморлар гуруҳида ва 70,7% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.4$; $P<0,02$; $OR=0.5$; 95% CI 0.302-0.907).

Назорат гуруҳида популяцион частота таҳлили кўрсатишича: ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.85$; $C=0.15$; назорат гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар кутилаётган частота тақсимланиши: $T/T=0.73$; $T/C=0.25$; $C/C=0.022$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T=0.71$; $T/C=0.29$; $C/C=0.0$. ($\chi^2=2.2$; $P=0.1$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) ни ташкил этди. СЮЕ беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш частотаси $T=0.77$; $C=0.23$ ни ташкил этди.

ХВМ бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган частотаси: $T/T=0.59$; $T/C=0.36$; $C/C=0.05$ ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T=0.56$; $T/C=0.43$; $C/C=0.01$ ни ташкил этди (ишончлилик: $\chi^2=4.1$; $P=0.04$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилиши беморлар гуруҳида: $T/T=0.53$; $T/C=0.45$; $C/C=0.02$ ни ташкил этди ($\chi^2=6.1$; $P=0.01$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

Юқоридаги параметрларнинг СЮЕ ФСга боғлиқ равишда таҳлили шуни кўрсатдики: СЮЕ I ФС ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: $T=0.83$; $C=0.17$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.69$; $T/C=0.28$; $C/C=0.03$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.67$; $T/C=0.33$; $C/C=0.00$ ни ташкил этди ($\chi^2=0.4$; $P=0.5$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ II ФС беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: $T=0.73$; $C=0.27$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.54$; $T/C=0.39$; $C/C=0.07$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.50$; $T/C=0.47$; $C/C=0.03$. ($\chi^2=1.1$; $P=0.3$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). СЮЕ III ФС ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши частотаси: $T=0.78$; $C=0.22$ ни ва генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.61$; $T/C=0.34$; $C/C=0.05$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.56$; $T/C=0.44$; $C/C=0.00$ ($\chi^2=3.0$; $P=0.08$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

Беморларда Т786С полиморфизми аллель ва генотипларининг касалликник ФС билан боғлиқ таҳлили, Т аллеллар СЮЕ I ФС беморларида 83,3% ҳолатда, II ФС беморларида 73,3% ва III ФС СЮЕ беморларида 78,2% ҳолларда учрашини кўрсатди. С аллеллар мос равишда беморлар ФС ортиши билан ишончли кўп учраши аниқланди. Т/Т генотип СЮЕ I ФС беморларида 66,6% ни, II ФС беморларида – 50% ни ва III ФСда – 56,4% ни ташкил этиши аниқланди. Т/С

генотип СЮЕ I ФС беморларида – 33,3% ни, II ФСда – 46,6% ни ва III ФС беморларида - 43,6% ни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: T/T – 70,7% ва T/C – 29,3% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, эндотелиал NO-синтаза гени T786C аллель ва генотиплари тақсимланишини ўрганиш шуни кўрсатдики, ўзбек миллатига мансуб СЮЕ беморларида ҳам, соғлом шахсларда ҳам эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми T/T ва генотиплари устунлиги билан тавсифланади ва бу кўрсаткичларни баҳолаш СЮЕ ривожланиши ва зўрайиши, шунингдек эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш учун прогностик самарали маркер бўлиб ҳисобланади.

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

Натижалар таҳлили СЮЕ ли беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/T генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (55.6% беморлар гуруҳида ва 70.7% назорат гуруҳида, $\chi^2=5.7$; $P<0.02$; OR=0.5; 95% CI 0.302-0.907). Нисбат коэффициент бўйича нохуш T/C генотип учраганда буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи 1,8 марта ошади ($\chi^2=4.3$; $P=0.04$ (95% CI 1.02- 3.09), шу сабабли бу генотипни буйраклар дисфункцияси ривожланиш хавфи прогностик мезони сифатида қабул қилиш мумкин.

Шундай қилиб, NO-синтаза гени детерминантларини ўрганиш СЮЕ билан касалланган беморларда T786C полиморфизмининг T/C генотипи ва касаллик

оғирлик даражаси билан ассоциацияси аниқланди. Аммо СЮЕ билан касалланган беморлар NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотда СЮЕ I ФС ривожланиш хавфи ва бу геннинг предиспозицион аллель ва генотипик полиморфизм вариантларининг тарқалиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги ва бу СЮЕ I ФС ривожланиш хавфини тахмин қилиш учун маркер сифатида фойдаланиш имконини бермаслиги маълум бўлди. Аниқланган юқори NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг статистик аҳамиятга эга бўлган T/C генотипи СЮЕда буйраклар дисфункцияси ривожланиши хавфини оширувчи мустақил маркер сифатида муҳим роль ўйнайди.

Охирги ўн йилда ўтказилган GWAS номли тўлиқгеномли тадқиқотлар натижаси бўйича буйраклар фаолиятида ва уларнинг касалликларида генетик омиллар ўрнини чуқур таҳлил қилинди. Бу тадқиқот буйраклар фаолияти билан боғлиқ бўлган вазиятлар таҳлил қилинганда, 50 дан ортиқ генларнинг аҳамияти бор эканлигини кўрсатиб берди. Бу тадқиқотдаги экспериментал текширишлар маълум бир ген аллеллари буйракнинг моноген касалликлари келиб чиқиши сабаби бўлиши мумкин эканлигини тасдиқлади. Бу тадқиқот доирасидаги популяцион текширишлар буйрак касалликларининг оғир турлари ривожланишидаги аллель ва генотиплар ўрнини кўрсатиб берди [127].

Бир қатор муаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг C аллел ва T / C генотипи буйраклар дисфункцияси ривожланиши ва нохуш прогностик омил сифатида аниқланган. Шу билан бирга, T аллел ва T / T генотипи СЮЕ нинг ривожланиш ва кечишининг протектив омили сифатида кўрсатилган [147].

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

диафораза (eNOS), кўрсаткичлари ҳам Т/С генотипли СЮЕли беморларда Т/Т генотипли беморлардан ишончли фарқ қилиши аниқланди.

Юрак қон томир касалликлар хусусан СЮЕ ривожланишида эндотелий дисфункцияси ўзига хос ўринни эгаллайди ва патология ривожланиши тўқима ва қонда айланиб юрувчи РААТ ва САТ фаоллиги ошиши, эндотелиал NO-синтаза экспрессиясининг сусайиши, қон оқимини сурункали пасайиши ва “таранглик силжишига” нисбатан томир реакциясининг бузилиши, яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг ортиши, эркин радикаллар концентрациясининг ортиши иштирок этади [91,144].

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар бир йил давомида кузатувга олинди. Бир йиллик кузатувдаги беморларни таҳлил натижаларини баҳолаш 30 та бемор такрорий шифохонага ётганлигини кўрсатди, улардан 13та беморда такрорий ўлим билан тугалланмаган МИ ва 5та ўлим билан тугалланган МИ қайд этилди. Ўлим кўрсаткичи 10тани ташкил этди ва 5 та ҳолатда тўсатдан ўлим қайд этилди. СЮЕ билан такрорий шифохонага ётқизилганлар сони кўпроқ КФТ <60 мл/дақ. бўлган беморларда кузатилди: 10та беморда нофатал миокард инфаркти ва 4та беморда ўлим билан тугалланган МИ. Башорат кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, 69,2% ўлим билан тугалланмаган МИ, 80% ўлим билан тугалланган МИ ва 70%да ўлим кўрсаткичи Т/С генотипли беморларда содир бўлгани аниқланди.

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

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, буйрақлар функцияси бузилганлигини эрта аниқлаш илгари даволанмаган беморларда ЧҚ ва буйрақлар дисфункцияси мавжудлигини самарали скрининг қилиш, СЮЕ мураккаб шакллари дифференциал диагностика қилиш, СЮЕ билан касалланган беморларда терапия ва башорат самарадорлигини баҳолаш имконини беради. СЮЕда - юрак отилишининг пасайиши ва натижада артериал ўзанни тўлишининг пасайиши билан, буйрак гипоперфузияси, буйрак томирларининг қаршилигининг

ошиши ва буйрак қон оқимининг пасайиши туфайли БД ривожланади деб тахмин қилинади [24, 147].

СЮЕ билан касалланган беморларда буйраклар дисфункцияси мавжудлиги нохуш клиник оқибат предиктори бўлиб ҳисобланади, унинг СЮЕда тарқалганлиги 25-60%гачани ташкил қилади. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) популяциясида коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)нинг пасайиши нохуш прогностик мезон сифатида баҳоланади: $KFT < 60$ мл/дақ./1,73м² бўлганда ўлим ҳавфи 2,1 маротабага ортади, буйрак етишмовчилиги мавжудлигида ЧҚ систолик функцияси пасайиши беморлар ўлими ҳавфини 3,8 мартага оширади [69,128]. Буйраклар функциясини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ кечишини башорат қилишда параметрларнинг аҳамиятини баҳолаш, Байес формуласи, яъни эҳтимоллик назариясига асосланган усул ҳамда Вальднинг кетма-кет таҳлили усулига асосланган. Дифференциал диагностик жадвалларини ишлаб чиқиш уч босқични ўз ичига олди: биринчи босқич - оғирлик даражаси бўйича СЮЕдаги белгининг яққоллигини текшириш, диагностик коэффициентларни (ДК) ҳисоблаш ва ҳар бир белгининг ахборотлилигини аниқлаш эди. Иккинчи босқич - юқори ахборотлиликка эга бўлган белгиларни (0,5 дан ортиқ ёки тенг) ўз ичига олган диагностик жадвалларини тузиш. Учинчи босқич - тўғри ташхис қарорини қабул қилиш имконини берадиган диагностика чегараларини танлаш (диагностик коэффициентлар йиғиндиси). СЮЕ кечишини башорат қилиш учун ҳар бир белгини аниқлашнинг сезгирлиги, ўзига хослиги ва прогностик аҳамиятини баҳолаш тузилган қарор матрицаси ва тегишли формулалар асосида амалга оширилди.

Бир қатор кўпмарказли клиник ва ретроспектив тадқиқодларнинг натижаларига кўра башоратни белгиловчи омилларнинг кўпқиррали ва мураккаблиги аниқланган. Генетик модель асосида СЮЕ беморларда эндотелиал NO – синтаза T786C гени полиморфизмининг касаллик башоратидаги аҳамиятини баҳолаш буйраклар дисфункцияси учун нохуш прогностик омили сифатида C аллель ва T/C генотип эканлиги аниқланди.

Таклиф этилган усулдан фойдаланиш СЮЕ билан касалланган беморларни тезкор скрининг текширувидан ўтказишга, СЮЕнинг оғирлиги ва зўрайишининг башоратини ҳисоблаш ва баҳолашга имкон беради. Шунингдек, буйраклар функциясининг бузилиши ва беморларнинг башоратини яхшилашни ҳисобга олган ҳолда СЮЕ терапиясининг юқори самарадорлигига эришиш мумкин бўлган бир гуруҳ белгилар аниқланди.

СЮЕ билан касалланган беморларда ААФ ингибитори - лизиноприл ва ангиотензин рецепторлари блокатори - лозартаннинг нефропротектив самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ - 69 та беморга лизиноприл тавсия этилди ва 2-гуруҳ - 67 та беморга лозартан тавсия қилинди.

Олти ойлик даволаниш динамикасида буйракларнинг функционал ҳолатининг кўрсаткичларини таҳлил қилиш Кр нинг пасайиши ва ҳКФТ нинг ортишини кўрсатди. $хКФТ \leq 60$ мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида даволанишдан сўнг Кр ва ҳКФТ кўрсаткичларининг динамикасини таҳлил қилганда, Кр нинг 11,2% ($p < 0,05$) пасайиши ва ҳКФТ нинг 13,1% ($p < 0,05$) га ортиши кузатилди ва мос равишда дастлабки $115,3 \pm 15,4$ мкмоль/л, $56,3 \pm 11,3$ мл/дақиқага нисбатан $101,5 \pm 13,2$ мкмоль/л, $65,8 \pm 14,9$ мл/дақиқани ташкил этди. Ушбу кўрсаткичларни $хКФТ > 60$ мл/дақиқа бўлган 1-гуруҳ беморларида таҳлил қилганда, Кр нинг 10,2% ($p < 0,05$) га сезиларли пасайиши ва ҳКФТ нинг мос равишда 10,9% ($p < 0,05$) га ошиши кузатилди ва бу кўрсаткичлар дастлабки $85,9 \pm 12,9$ мкмоль/л, ва $87,3 \pm 14,8$ мл/дақиқага нисбатан $75,39 \pm 12,3$ мкмоль/л, $90,13 \pm 15,1$ мл/дақиқани ташкил қилди.

Клиницист учун касалликнинг салбий кечишига эга бўлишини башорат қилиш беморнинг профилини аниқлаш жуда муҳимдир. Шу муносабат билан, касалликнинг оғирлиги ва салбий кечишини баҳолаш учун беморнинг индивидуал хавф стратификациясини баҳолаш мақсадида биз беҳато эҳтимолликни аниқлаш учун диагностика жадвалида тўпланган индивидуал белгилар тўплами бўлган моделни ишлаб чиқдик. СЮЕ кечишини буйраклар ҳолатини ҳисобга олган ҳолда эрта башоратлаш мақсадида касаллик клиник-функционал мезонлари комплекс баҳолаб, ҳар бир мезоннинг диагностик қиймати ва прогностик аҳамиятини ҳисобга

олган ҳолда эҳтимоллик назариясига асосланган ёндашув асосида башоратловчи матрица яратилди ва унинг асосида беморнинг индивидуал хавф-стратификациясини баҳолаш учун хатосиз башорат эҳтимолини аниқлайдиган ва касаллик кечишини башоратлайдиган дастур-калькулятор ишлаб чиқилди.

Тадқиқот якунида олинган клиник-функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр -генетик тадқиқотлар натижасида СЮЕ клиник кечишини буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди. Бу алгоритмни амалиётда қўллаш СЮЕ кечишини баҳолаган ҳолда зўрайишининг индивидуал башоратини амалга ошириш имконини яратади ҳамда беради ва юқори хавф гуруҳига кирадиган беморларни кузатувга олиш, профилактика чораларини кучайтириш ва даволашни оптималлаштириш, сурункали юрак етишмовчилиги зўрайиш хавфи юқори бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаш ва буйракларнинг функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда профилактика ва даволаш чораларини кўриш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., и др. "Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области). Consilium Medicum, vol. 25, no. 10, 2023, 685-692.

2. Арутюнов А.Г., Батюшин М.М., Арутюнов Г.П., Лопатин М.Ю., и др. Регистр реальной клинической практики выявляемости альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной ХБП — АУРА. Архивъ внутренней медицины. 2023;13(6):449-454.

3. Бабинцева А.Г. Ферментурия, как маркер ренальной дисфункции у доношенных новорожденных детей с перинатальной патологией. Журнал Почки, 2016; 4 (18): 17-22.

5. Баширов А.У. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в казахстане и других странах // Ульяновский медико-биологический журнал. 2024. №. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatocnosti-v-kazahstane-i-drugih-stranah> (дата обращения: 05.03.2025).

6. Беленков Ю. Н., Шляхто Е. В., Бойцов С. А., Виллевальде С. В., Галявич А. С., и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в российской федерации (приоритет-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. 2023. №6.

7. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79-81.

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

9. Бреус А.В. Новые подходы к лечению хронической сердечной недостаточности. FORCIPE, vol. 4, no. S1, 2021, 878-878.

10. Бурмистрова Л.Ф., Петров М.В., Шеина А.Е., и др. Клинические и прогностические критерии течения сердечной недостаточности при новой коронавирусной инфекции (covid-19). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. 2023, Медицинские науки, (1 (65)), 59-68.
11. Бойцов С.А. Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив, vol. 95, №. 12, 2023, 1052-1055.
12. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин – альдостерон тизими генлар полиморфизмининг аҳамияти //Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019, №1. - С. 43 - 47.
13. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида нейрогуморал омиллар генлари полиморфизмининг тутган ўрни. Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2019, №1. - С.15 - 20.
14. Герке В.С. Патогенез и классификация ХСН. VetPharma, no. 3 (14), 2013, pp. 32-34.
15. Галявич А.С., Мингалимова И.М., Галеева З.М., Балеева Л.В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3671.
16. Галявич А.С., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. О классификации хронической сердечной недостаточности" Российский кардиологический журнал, vol. 28, no. 9, 2023, 13-20.
17. Давыдов В.В., Арехина Е.Л. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4160.
18. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Латышев Т.В., Арутюнов Г.П. Распространенность хронической болезни почек у коморбидных пациентов. Клиническая нефрология, 2016; 3: 49-52.

19. Жантудуева А.И., Батюшин М.М., Уметов М.А. Дисфункция почек у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2015; 1: 29-32.
20. Здота Я.И., Шубина М.В., Сурина Т.А. Сравнительный анализ лечения ХСН у больных с разными формами ИБС. Символ науки, №. 12-1-3, 2024, 171-177.
21. Иртюга О. Б., Недогода С. В., Ситникова М. Ю., Галявич А.С., и др. Результаты опроса Российского кардиологического общества "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал, vol. 29, №. 6, 2024, 66-71.
22. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (11)
23. Кодирова Н.У. Методы диагностики острой и хронической сердечной недостаточности. Central Asian Journal of Academic Research, vol. 2, no. 12, 2024, 5-10.
24. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2016; 1: 44-57.
25. Корсакова Д.А. Смирнова М.П. Чижов П.А., Смирнова М.П., Чижов П.А. Маркеры фиброза в зависимости от тяжести хронической сердечной недостаточности и сопутствующей патологии. Вятский медицинский вестник, vol. 84, №. 4, 2024, 8-12.
26. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Ландарь Л.Н. Нарушение функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Сердечная недостаточность, 2016;17 (2): 147-143.
27. Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини таххислаш, оқибатларини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда биологик маркерларнинг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019, №1. - С.26 - 31.
28. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических

сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Сердечная недостаточность, 2014; 2(83): 76-82.

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

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

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

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

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

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

35. Мирсаева Г.Х., Мирончук Н.Н., Фазлыев М.М. Особенности оценки функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Фундаментальные исследования, 2013; 9-3: 409-413. Ж. Научный результат, 2014; 1 (1): 20-23.

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

37. Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш., Абидова Д.Э., Аминов А.А., Алиева З.Х., Мун О.Р. Структура сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном и

стационарных этапах (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ). Кардиология, 2016; 1-2: 42-47.

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

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

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

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

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

43. Олимжонов Д.Д. Выявление клинические особенности течения хронической сердечной недостаточности, с учетом проявлений хронической болезни почек. Academic research in educational sciences, vol. 4, no. 9, 2023, 181-192.

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

45. Растворова И.Н., Смирнов Н.А. Ингибиторы АПФ-препараты первой линии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник науки, vol. 3, №. 5 (74), 2024, 1484-1498.

46. Свёклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., и др. Различия генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или

наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Consilium Medicum*, vol. 25, №. 10, 2023, 693-697.

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

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

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

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

51. Струтынский А. В., Горбачева Е. В., Баранов А. П. и соав. Особенности ремоделирования левого желудочка и формирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и гипертонической болезнью. *Сердечная недостаточность*, 2015; 2: 5-10.

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

53. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией

выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3919.

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

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

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

57. Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевальде С. В., Галявич А. С., и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в российской федерации (приоритет-хсн): обоснование, цели и дизайн исследования" Российский кардиологический журнал, vol. 28, no. 6, 2023, 7-14.

58. Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевальде С. В., и др. "Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов" Российский кардиологический журнал, vol. 28, no. 10, 2023, 93-103.

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

60. Agrawal A, Naranjo M, Kanjanahattakij N, Rangaswami J, Gupta S. Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction-an under-recognized clinical entity. Heart Fail Rev. 2019 Jul; 24(4):421-437.

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

62. Asano R, Mathai SC, Macdonald PS, Newton PJ, Currow DC, Phillips J, Yeung WF, Davidson PM. Oxygen use in chronic heart failure to relieve breathlessness: A systematic review. *Heart Fail Rev.* 2020 Mar;25(2):195-205.

63. Amdani S, Conway J, George K, Martinez HR, Asante-Korang A, Goldberg CS, Davies RR, Miyamoto SD, Hsu DT; American Heart Association Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024 Jul 9;150(2):e33-e50.

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

65. Brennan EJ. Chronic heart failure nursing: integrated multidisciplinary care. *Br J Nurs.* 2018 Jun 28;27(12):681-688.

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

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

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

69. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1029-41.

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

71. Carillo S., Zhangb Y., Faya R. et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction — differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHESUS trial. *Archives of Cardiovascular Disease*, 2014; 107: 149-157.
72. Chao CT, Chen YC, Chiang CK, Huang JW, Fang CC, Chang CC, Yen CJ. Interplay between Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphisms on the Risk of End-Stage Renal Disease among Han Chinese Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8516748.
73. Crea F. Epidemiology and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(5):329-332.
74. Chivite D, Franco J, Formiga F. Insuficiencia cardíaca crónica en el paciente anciano [Chronic heart failure in the elderly patient]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015 Sep-Oct;50(5):237-46. Spanish.
75. Costanzo M.R. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Jan;16(1):81-97.
76. Cozma A, Fodor A, Orasan OH, Vulturar R, Samplelean D, Negrean V, Muresan C, Suharoschi R, Sitar-Taut A. Pharmacogenetic Implications of eNOS Polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in Cardiovascular Drug Therapy. *In Vivo*. 2019 Jul-Aug;33(4):1051-1058.
77. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321.
78. Donal E, L'official G, Kosmala W. New guidelines for managing chronic heart failure patients and new needs in echocardiography. *Int J Cardiol*. 2022 Apr 15;353:71-72.
79. D'Elia1 E., Vaduganathan M., Gori1 M, Gavazzi A. et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*, 2015; 17: 1231–1239.
80. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. et al. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014; 15: 122–134.

81. Delgado-Valero B., Cachofeiro V., Martínez-Martínez E. Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved. *Cells*. 2021 Jul 19;10(7):1824.
82. Dienemann T., Fujii N., Orlandi P., Nessel L. et al. International Network of Chronic Kidney Disease cohort studies (iNET-CKD): a global network of chronic kidney disease cohorts. *BMC Nephrol*, 2016; 17(1):121.
83. Dibie A, Ingremeau D. Intérêt et avenir de la télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque chronique [Chronic Heart Failure and Telemedicine, remote monitoring: Interest and perspectives]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021 Nov; 70(5):332-338. French.
84. Dunlay S.M., Pereira N.L., Kushwaha S.S. Contemporary Strategies in the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Mayo Clin Proc*, 2014; 89(5): 662–676.
85. Elsaid A, Samir Eid O, Said SB, Zahran RF. Association of NOS3 (rs 2070744) and SOD2Val16Ala (rs4880) gene polymorphisms with increased risk of ESRD among Egyptian patients. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021 Oct 18;19(1):158. doi: 10.1186/s43141-021-00260-w. PMID: 34661767; PMCID: PMC8523625.
86. Ene-Iordache B., Perico N., Bikbov B. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*, 2016; 4: 307–319.
87. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1787–1847.
88. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European Heart Journal*, 2016; 37 (27): 2129-2200.
89. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J*, 2013; 34: 2159–2219.
90. Eshtehardi P., Pamerla M., Mojadidi M.K., Goodman-Meza D. et al. Addition of angiotensin-converting enzyme inhibitors to beta-blockers has a distinct effect on hispanics compared with african americans and whites with heart failure and reduced ejection fraction: a propensity score-matching study. *J Card Fail*, 2015; 21(6): 448-456.

91. Fiuzat M, Wojdyla D, Pina I, et al. Heart Rate or Beta-Blocker Dose? Association With Outcomes in Ambulatory Heart Failure Patients With Systolic Dysfunction: Results From the HF-ACTION Trial. *JACC Heart Fail*, 2016; 4:109.
92. Fernandez-Patron C, Lopaschuk GD, Hardy E. A self-reinforcing cycle hypothesis in heart failure pathogenesis. *Nat Cardiovasc Res*. 2024 Jun;3(6):627-636.
93. Gao Y., Chai Y. Diagnosing serum cystatin-C, β 2-microglobulin and microalbuminuria in early impairment of renal function in patients with chronic heart failure. *Journal of Tianjin Medical University*, 2013; 4: 28-36.
94. Gheorghiade M., Vaduganathan M., Fonarow G. et al. Rehospitalization for Heart Failure Problems and Perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 614: 391-403.
95. Go K., Nobuo T., Kotaro H. et al. Factors associated with a vicious cycle involving a low nephron number, hypertension and chronic kidney disease. *Hypertension Research*, 2015; 38: 633–641.
96. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2017 Aug;109:4-10. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27988339.
97. Goto T., Wakami K., Fukuta H., Fujita H., Tani T., Ohte N. Patients with left ventricular ejection fraction greater than 58% have fewer incidences of future acute decompensated heart failure admission and all-cause mortality. *Heart Vessels*, 2016; 31: 734–743.
98. Guazzi M., Gatto P., Giusti G., Pizzamiglio F., Previtali I., Vignati C., Arena R. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol*, 2013; 169(6): 379-384.
99. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
100. Hishida A, Nakatochi M, Akiyama M, Kamatani Y. et al.; Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. Genome-Wide Association Study of Renal Function Traits: Results from the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *Am J Nephrol*. 2018;47(5):304-316.

101. Holgado J.L., Lopez C., Fernandez A., Sauri I., et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study. *ESC Heart Fail.* 2020 Apr;7(2):415-422.
102. Hsiao PJ, Chiu CC, Tsai DJ, Ko PS, Chen YK, Cheng H, Su W, Lu KC, Su SL. Association between nitric oxide synthase T-786C genetic polymorphism and chronic kidney disease: Meta-analysis incorporating trial sequential analysis. *PLoS One.* 2021 Oct 18;16(10):e0258789.
103. Hu LL, Zeng QC, Xu DL. [Research progress and clinical strategies of medical treatment for chronic heart failure patients with reduced ejection fraction]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2024 Jul 24;52(7):858-863. Chinese.
104. Hullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., Mueller C., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908120.
105. Hu L.J., Chen Y.Q., Deng S.B. et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2013; 75 (5): 1202–1212.
106. Hsu T.W., Liu J.S., Hung S.C. et al. Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension and Anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347-354.
107. Hwang S.J., Melenovsky V., Borlaug B.A. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2817–2827.
108. Inamdar A.A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization *J. Clin. Med*, 2016; 5(7): 62-66.
109. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018 Jan;100:1-19.

110. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*, 2014; 63(5): 713-735.
111. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Feb;15(2):87-108.
112. Joseph MS, Tincopa MA, Walden P, Jackson E, Conte ML, Rubenfire M. The Impact Of Structured Exercise Programs On Metabolic Syndrome And Its Components: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Nov 18;12:2395-2404.
113. KDIGO 2017. CLinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Suppl.)*, 2017; 7: 1–59.
114. Kimball TH, Vondriska TM. Metabolism, Epigenetics, and Causal Inference in Heart Failure. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Mar;31(3):181-191.
115. Kimura T., Yasuda K., Yamamoto R., Soga T., Rakugi H., Hayashi T., Isaka Y. Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling. *Scientific Reports*, 2016;
116. Kubica A. Quality of life and functioning in chronic disease - what to assess in heart failure patients. *Cardiol J*. 2024;31(3):502-503.
117. Kramer F., Sabbah H.N., Januzzi J.J., Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev*, 2017; 22(3): 263-277.
118. Kristensen S.L., Jhund P.S., Kober L., McKelvie R.S. et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: HEART FAILURE*, 2015; 3 (6):478-486.
119. Krum H., Driscoll A. Management of heart failure, 2013; *Med J*: 199 (5): 334-339.
120. Kyriakou M., Kiff P.F. Prognosis of the comorbid heart failure and Anemia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016; 16:12–21.

121. Lambers H.J., de Borst M.H., Bakker S.L. Navis G.J. Improving the efficacy of RAAS blockade in patients with chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 2013; 9: 112-121.
122. Lelonek M, Grabowski M, Kasprzak JD, Leszek P, Nessler J, Pawlak A, Rozentryt P, Straburzynska-Migaj E, Rubiś P. An expert opinion of the Heart Failure Association of the Polish Cardiac Society on the 2021 European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Heart failure guidelines from a national perspective. *Kardiologia Polska*. 2022;80(2):239-246.
123. Leite S., Rodrigues S., Tavares-Silva M. et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309: H1648–H1654.
124. Lesley A.I., Kamran S., Andrew S.L. Estimating Glomerular Filtration Rate Using the Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Creatinine Equation: Better Risk Predictions. *Circ Heart Fail*. 2012; 5:303-306.
125. Levey A.S., Inker L.A., Coresh J. GFR estimation: From physiology to public health. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014; 63 (5): 820-834.
126. Levy M., Wang V. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective (fee required). *Lancet*, 2013; 27 (9921): 61752–61763.
127. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C, Han Y. Association between the -786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014 Jul 15;545(1):175-83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24135644.
128. Lund L.H., Benson L., Dahlström U., Edner M., Friberg L. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*, 2014; 312(19): 2008-2018.
129. Lullens W., Damman K., Testani J.M., Martens P., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart

Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908120.

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

131. Mitsiou G, Karatzanos E, Smilios I, Psarra K, Patsaki I, Douda HT, Ntalianis A, Nanas S, Tokmakidis SP. Exercise promotes endothelial progenitor cell mobilization in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Feb 9;28(18):e24-e27.

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

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

134. Matías-García PR, Ward-Caviness CK, Raffield LM, et al. DNAm-based signatures of accelerated aging and mortality in blood are associated with low renal function. *Clin Epigenetics.* 2021 Jun 2;13(1):121.

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

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

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

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

139. Rajaram RD, Dissard R, Jaquet V, de Seigneux S. Potential benefits and harms of NADPH oxidase type 4 in the kidneys and cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Apr 1;34(4):567-576.
140. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal Syndrome. *Crit Care Clin*. 2021 Apr;37(2):335-347.
141. Reid R., Ezekowitz J.A., Brown P.M., McAlister F.A., Rowe B.H., Braam B. The Prognostic Importance of Changes in Renal Function during Treatment for Acute Heart Failure Depends on Admission Renal Function. *PLoS One*, 2015; 10(9): e0138579.
142. Reitblat O.M., Airapetian A.A., Lazareva N.V., Mezhonov E.M, Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. *Ter Arkh*. 2023 Nov 3;95(9):739-745. Russian.
143. Regina J, Racine G, Moalic A, Moret Bochatay M. Insuffisance cardiaque à haut débit [High-output heart failure]. *Rev Med Suisse*. 2022 Sep 7;18(794):1656-1661. French.
144. Rieger MA. Editorial commentary: A heartbreaking relationship: Clonal hematopoiesis and heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 May;32(4):204-205.
145. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Sep;25(5):382-390.
146. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremeaux-Bacchi V. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):307-329.
147. Ruppar T.M., Cooper P.S., Mehr D.R., Delgado J.M., Dunbar-Jacob J.M. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 2016; 5: e002606:
148. Słonina G, Zemleduch T, Kimla P, Kudliński B. Is it time for the practical application of biomarkers in chronic heart failure management? *Pol Merkur Lekarski*. 2022 Apr 19;50(296):73-77.

149. Sarnak M.J., Bloom R., Muntner P., Rahman M., Saland J.M. et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2015; 65(3): 354-366.
150. Shrestha J, Done S. An overview of chronic heart failure. *Nurs Stand*. 2023 Aug 2;38(8):43-49.
151. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K., Shah S.J. et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*, 2015; 132(5): 402-14.
152. Shimokawa H, Godo S. Diverse Functions of Endothelial NO Synthases System: NO and EDH. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 May;67(5):361-6.
153. Shimokawa H, Godo S. Nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization mediated by hydrogen peroxide in health and disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Aug;127(2):92-101.
154. Thompson T, Phimister A, Raskin A. Adolescent Onset of Acute Heart Failure. *Med Clin North Am*. 2024 Jan;108(1):59-77.
155. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Drakos SG, Boudoulas KD, Briasoulis A, Skoularigis J, Tsioufis K, Boudoulas H, Starling RC. Back to the basics: The need for an etiological classification of chronic heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Apr;49(4):102460.
156. Wakefield B.J., Boren S.A., Groves P.S., Conn V.S. Heart failure care management programs: a review of study interventions and meta-analysis of outcomes. *J Cardiovasc Nurs*, 2018; 28: 8–19.
157. Whaley-Connell A., Kurella Tamura M, McCullough PA. A decade after the KDOQI CKD guidelines: impact on the National Kidney Foundation’s Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J. Kidney Dis*, 2012; 60: 692–693.
158. Wuttke M, Köttgen A. Insights into kidney diseases from genome-wide association studies. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Sep;12(9):549-62. doi: 10.1038/nrneph.2016.107. Epub 2016 Aug 1. PMID: 27477491.
159. Xu X, Eales JM, Akbarov A, Guo H. et al. Molecular insights into genome-wide association studies of chronic kidney disease-defining traits. *Nat Commun*. 2018

Nov 22;9(1):4800. doi: 10.1038/s41467-018-07260-4. PMID: 30467309; PMCID: PMC6250666.

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

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

162. Yu H, Basu S, Hallow KM. Cardiac and renal function interactions in heart failure with reduced ejection fraction: A mathematical modeling analysis. *PLoS Comput Biol*. 2020 Aug 17;16(8):e1008074.