

ISSN 2181-5887



O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА

№ 3, 2023

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ОСОБЕННОСТИ АГРЕГАНТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА <i>Иманкулова Д.А., Аляви А.Л.</i>	163
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Орзиев Д.З., Абдуллаев А.Х., Раимкулова Н.Р.</i>	169
ВЛИЯНИЕ ЗАНЯТИЙ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА <i>Высогорцева О.Н., Собирова Г.Н.</i>	176
ГИДРОМИНЕРАЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ СУРХАНДАРЬИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ <i>Халмирзаев Ш., Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю.</i>	180
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ <i>Бекчанова М.Р., Собирова Г.Н.</i>	187
YURAK ISHEMIK KASALLIGI BOR BEMORLARDA VISSERAL SEMIZLIKNI ANIQLASH USULLARI <i>Egamberdieva D.A., Ruzmetova I.A., Axmedova Sh.U.</i>	196
ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ <i>Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х.</i>	199

РАЗНОЕ

ВОЗМОЖНОСТИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В КАРДИОЛОГИИ <i>Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Узоков Ж.К., Муминов Ш.К., Исхаков Ш.А.</i>	205
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Ташкенбаева Э.Н., Холиков И.Б.</i>	210
ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А.</i>	216
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 <i>Қодирова Ш.С., Камилова У.К.</i>	223
ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А.</i>	232

ОБЗОРЫ

YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA ANTIAGREGANT DORILARGA NISBATAN REZISTENTLIKNING GENETIK OMILLARI <i>Xodjanova Sh.I., Alyavi A.L., Qodirova Sh.A.</i>	239
СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИЙНИНГ РОЛИ <i>Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р.</i>	245
SEMIZLIK VA BRONXIAL ASTMA O'ZARO ALOQADORLIGINING METABOLIK ASPEKTLARI <i>Egamberdiyeva D.A., Ruzmetova I.A., Ismailova M.I.</i>	254
ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ <i>Фаттахова Ю.Э., Ливерко И.В.</i>	257
СЕМИЗЛИККА БОҒЛИҚ НЕФРОПАТИЯНИНГ ПАТОГЕНЕЗИ ВА ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ МАЪЛУМОТЛАРИ ШАРҲИ <i>Гадаев А.Г., Дадабаева Р.К.</i>	266

YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA ANTIAGREGANT DORILARGA NISBATAN REZISTENTLIKNING GENETIK OMILLARI

XODJANOVA SH.I., ALYAVI A.L., QODIROVA SH.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ходжанова Ш.И., Аляви А.Л., Кодирова Ш.А.

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

В статье приводится описание исследований генетических факторов состояния резистентности, развившегося на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Возникающее в отношении антиагрегантных препаратов явление резистентности играет важную роль в развитии тромботических осложнений. Распространенность резистентности по отношению к антиагрегантам - от 5% до 45% для ацетилсалициловой кислоты, от 20% до 45% для клопидогреля и до 6-8% при одновременном применении двух антиагрегантов. В статье показано значение клинических и генетических факторов в развитии устойчивости к АСК, включая гены PTGS1, PTGS2, микроРНК, то есть mir-19b-1 – 5P, которые кодируют гены ЦОГ-1 и ЦОГ-2, GP1BA, ITGB3, ITGA2-рецепторов тромбоцитов и гены субъединицы рецептора гликопротеина GPIIb/IIIa. Однако было показано, что гипергликемия, атеросклероз и полиморфизм генов CYP2C19*2 играют важную роль в развитии устойчивости к клопидогрелю.

Ключевые слова: резистентность к антиагрегантам, генетические факторы, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, ишемическая болезнь сердца.

SUMMARY

GENETIC FACTORS OF RESISTANCE TO ANTIAGGREGATE DRUGS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Xodjanova Sh.I., Alyavi A.L., Qodirova Sh.A.

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

The article describes the studies of genetic factors of the state of resistance that developed against the background of antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. The phenomenon of resistance arising in relation to antiplatelet drugs plays an important role in the development of thrombotic complications. The prevalence of resistance to antiplatelet agents ranges from 5% to 45% for acetylsalicylic acid, from 20% to 45% for clopidogrel and up to 6-8% with simultaneous use of two antiplatelet agents. The article shows the importance of clinical and genetic factors in the development of resistance to ASA, including the PTGS1, PTGS2, microRNA genes, i.e. mir-19b-1 – 5P, which encode the genes COX-1 and COX-2, GP1BA, ITGB3, ITGA2 platelet receptors and the genes of the GPIIb/IIIa glycoprotein receptor subunit. However, hyperglycemia, atherosclerosis and polymorphism of CYP2C19*2 genes have been shown to play an important role in the development of resistance to clopidogrel.

Keywords: resistance to antiplatelet agents, genetic factors, acetylsalicylic acid, clopidogrel, coronary heart disease.

XULOSA

YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA ANTIAGREGANT DORILARGA NISBATAN REZISTENTLIKNING GENETIK OMILLARI

Xodjanova Sh.I., Alyavi A.L., Qodirova Sh.A.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, O'zbekiston

Maqolada yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlarda antiagregant terapiya fonida rivojlangan rezistentlik holatining genetik omillari bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar tavsifi keltirilgan. Antiagregant preparatlarga nisbatan

paydo bo'lgan rezistentlik hodisasi trombotik asoratlarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Antiagregantlarga nisbatan rezistentlikning tarqalishi asetilsalitsil kislotasi uchun 5% dan 45% gacha, klopidogrelga nisbatan 20% dan 45% gacha va ikki antiagregant birga qo'llanganda esa 6–8% gacha holatda kuzatiladi. Maqolada ASKga rezistentlik rivojlanishidagi klinik va genetik omillar, jumladan COX-1 va COX-2, GP1BA, ITGB3, ITGA2 – trombotsitlar retseptorlari va GPIIb/IIIa glikoprotein retseptorlari bo'linmasining genlarini kodlaydigan PTGS1, PTGS2 genlari, mikro RNK, ya'ni miR-19b-1-5p larning ahamiyati ko'rsatib berilgan. Klopidogrelga rezistentlik rivojlanishida esa giperqlikemiya, ateroskleroz va CYP2C19*2 gen polimorfizmining muhim ahamiyatga ega ekanligi yoritib berilgan.

Kalit so'zlar: antiagregantga rezistentlik, genetik omillar, asetilsalitsil kislotasi, klopidogrel, yurak ishemik kasalligi.

Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) hozirda dunyoning ko'plab mamlakatlarida o'lim sabablari orasida yetakchi o'rinni egallab turibdi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ning 2017-yilgi ma'lumotlariga ko'ra, har yili dunyoda 17,5 million kishi vafot etadi yoki 31 foiz o'lim holatlari YuQTK sababli yuzaga keladi [JSST, 2017]. 2019-yilgi Yevropa kardiologiya jamiyati (European Society of Cardiology – ESC) ma'lumotlariga ko'ra, YuQTK yiliga 3,1 million o'limga olib keladi [Timmis A va boshq., 2020]. Ulardan yurak ishemik kasalligi (YuIK) va insult erkaklar o'limining barcha sabablari orasida 44% va 21%, ayollar orasida esa 38% va 26% ni tashkil qiladi.

O'tkir ishemiya bilan bog'liq yurak-qon tomir asoratlarning tibbiy profilaktikasining asosiy vositalari aterosklerozning rivojlanishiga to'sqinlik qiluvchi dorilar va antitrombotsitar vositalardir.

Yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlar uchun antiagregant terapiyasi kardiologiya sohasidagi farmakoterapiyaning faol rivojlanib borayotgan yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Ayniqsa, antiagregant dori vositalariga nisbatan rivojlangan rezistentlik hodisasi va uni aniqlash usullari hamda keltirib chiqaruvchi sabablari bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilmoqda. Hozirgi kunda asetilsalitsil kislotasi (ASK), klopidogrel va ikkala antiagregant kombinatsiyasidan foydalanish amaliy tibbiyotda qo'llanilmoqda [12]. Trombosit hosil bo'lishini oldini olishda ikki xil ta'sir mexanizmgga ega preparatlarni qo'llash ancha samarali hisoblanadi.

Davomli antiagregant terapiya qaramasdan trombotik asoratlarni ko'pincha yuzaga keladi. Bu

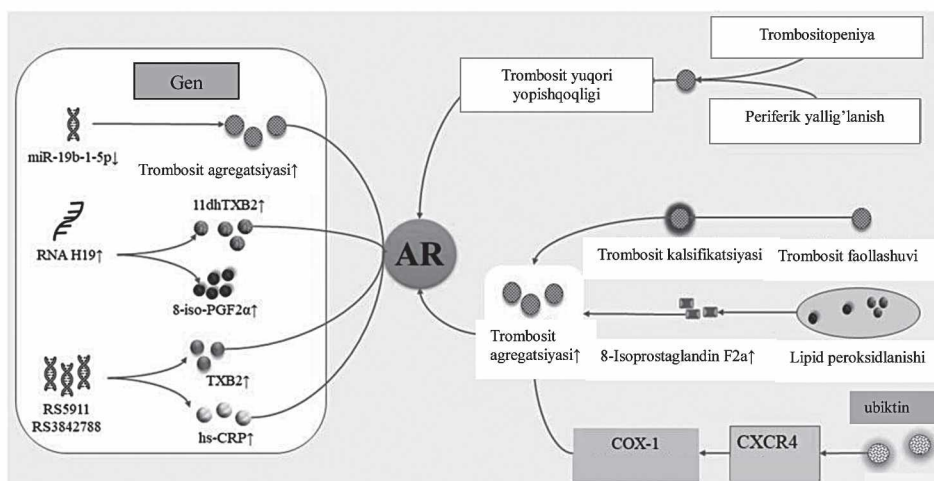
holatning sabablaridan biri antiagregant dori vositalariga nisbatan paydo bo'luvchi rezistentlik hodisasi. Antiagregantga rezistentlik va klinik oqibatlar o'rtasida korrelyatsion bog'liqliklar aniqlangan. Shu tufayli «potensial yuqori xavf» guruhidagi bemorlarni aniqlash muhim sanaladi. Chunki bu antiagregant davoni o'z vaqtida to'g'ri tanlash va yurak-qon tomir asoratlari rivojlanishi ehtimolini kamaytiradi.

Antiagregant dorilarga rezistentlik tushunchasi. Antiagregant terapiyaning yetarlicha effektiv emasligi asosiy jarayonning og'irligiga (ateroskleroz) va trombotsitlarning antiagregant vositalariga boshlang'ich sezuvchanligiga bog'liq. Ba'zi bemorlarda ushbu preparatlarni doimiy qabuliga qaramasdan trombotsitlar funksiyasini laborator sharoitda baholaganda standart induktorlarga nisbatan qoldiq yuqori reaktivligi saqlanib qolmoqda [6].

Polsha yurak jamiyati yurak-qon tomir seksiyasi antiagregant dori vositalariga nisbatan rezistentlik bo'yicha Ishchi guruhi tomonidan keltirilgan va Yevropa kardiologlar jamiyati tromboz bo'yicha Ishchi guruhi tomonidan tan olingan ta'rifga ko'ra:

– **klinik rezistentlik** bemorlar per os antiagregant dori vositalari qabul qilishiga qaramasdan yurak-qon tomir asoratlari sodir bo'lishiga aytiladi,

– **laborator rezistentlik** bemorlar per os antiagregant dori vositalari qabul qilishiga qaramasdan ma'lum laboratoriya tekshiruvlarida aniqlangan trombotsitlar agregatsiyasining yuqori darajada qolishidir [4].



1-rasm. Aspirin rezistentligi mexanizmi

Ushbu atamaning ikkinchi nomi «javob variabelligi», «trombotsitlar qoldiq reaktivligi» dir. Hozirgi vaqtda ASKga nisbatan rezistentlik 5 % dan 45 % gacha, klopidogrelga nisbatan rezistentlik 20% da 45% gacha holatda uchraydi. Ikkilangan antiagregant davo qo'llanganda (ASK+klopidogrel) ~6% holatda kuzatiladi [5, 8, 11].

So'nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlarda YuIK patogeneza trombotsitar gemostaz tizimidagi buzilishlar va aspiringa rezistentlikning yuzaga kelishi ishemiik hodisalar xavfini deyarli ikki barobar oshirishi tasdiqlangan [15]. 3059 nafar bemor ishtirok etgan oltita meta-tahlil natijalariga ko'ra, Verify Now P2Y12≥230 birlik usuli bo'yicha aniqlangan trombotsitlarning qoldiq agregatsion faolligi kombinirlangan so'nggi nuqtalar [xavf nisbati (XN) 2,10; 95% ishonch intervali (II) 1,62–2,73; p<0,0001] hamda alohida kelgan o'lim holatlari (XN 1,66; 95% II 1,04–2,68; p=0,04), miokard infarkti (XN: 2,04; 95% II 1,51–2,76; p<0,001) va stent trombozi (XN 3,11; 95% II 1,50–6,46; p=0,001) bilan yuqori bog'liqlikka ega bo'ldi. Kombinirlangan ROC (combined receiver operator curve) tahlil shuni ko'rsatdiki, 5 mkmol ADF bilan indutsirlangan trombotsitlar agregatsiyasi>46% dan va 20 mkmol ADF bilan indutsirlangan trombotsitlar agregatsiyasi >59% dan yuqori bo'lganda ishemiik hodisalar bilan yuqori bog'liqlik kuzatiladi (ADF dozasi bog'liq holda 58% va 54%). Ko'p omilli Cox-regression analiz ishemiik hodisalar bilan ko'rsatilgan trombotsitlar agregatsiyasi ko'rsatkichlari o'rtasida ishonchli bog'liqlik mavjudligini tasdiqladi (r<0,001) [16]. Biroq ba'zi tadqiqotlardagi qoldiq reaktivlik qiymatining davolashga nisbatan bevosita va uzoq muddatli bashoratlash roli turlicha. Xususan, D. Sibbling va hammualliflari [28] hamda T. Geislers va hammualliflari [22] tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda trombotsitlarning yuqori reaktivligi 30 kundan so'ng stent trombozi rivojlanishi bilan bog'liq bo'lishi aniqlangan, ammo uzoq muddatli bashoratlashda bog'liqlik ancha sust bo'ldi yoki yo'qoldi. Shuningdek, N.J. Breet va boshqalar tomonidan olib borilgan ilmiy izlanishlar [14] stent implantatsiyasidan keyingi istalgan muddatda trombotsitlar qoldiq reaktivligi keyingi koronar qon aylanishi buzilishi xavfiga ishonchli ta'sir qilishini ko'rsatdi.

ASKga nisbatan rezistentlik (AR) trombotsitlar agregatsiyasini 0,5–1 mkmol/l konsentratsiyada araxidon kislotasi ta'sirida aniqlash taklif etilgan. Agar ASKning o'rtacha terapevtik dozada qabulidan so'ng trombotsitlar agregatsiyasi intensivligi <20% ni tashkil etsa ASKga sezuvchanlik hisoblanadi. Davodan oldin agregatsiya intensivligi 30–70% [3, 4, 7, 13].

AR ko'plab omillar sabab bo'lishi mumkin va bir nechta murakkab mexanizmlarni o'z ichiga oladi. AR bemorlarning past muvofiqligi va klinikalarda dori dozasi yetarli emasligi bilan bog'liqligi aniqlandi [1]. Molekulyar tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, AR mexanizmlari trombotsitlar genining polimorfizmini,

trombotsitlarning konversiya tezligini, yallig'lanishni va boshqa mexanizmlarni o'z ichiga oladi (1-rasm).

Klopidogrelga rezistentlikni aniqlash uchun trombotsitlarni ADF-indusirlangan agregatsiya orqali aniqlanadi, chunki bu preparatlar ADF (P2Y12) trombotsitlar retseptorlarini bloklaydi. Klopidogrelga sezuvchanlikni aniqlash uchun 5–20 mkmol/l, 5 yoki 10 mkmol/l konsentratsiyada ADF bilan baholanadi. Klopidogrelni buyurishdan avval agregatsiya intensivligi 70% dan 100% bo'ladi, o'rtacha terapevtik dozada preparat buyurilgandan so'ng <70% bo'lishi kerak. Klopidogrel effektivligi boshlang'ich ko'rsatkichga nisbatan trombotsitlar agregatsiyasining maksimal intensivligining qanchalik pasayganligi bilan baholanadi (foizda %). ADF-indutsirlangan trombotsitlar agregatsiyasi intensivligi <10% pasaysa rezistent, 10–29% pasaysa shartli rezistent va ≥30% bo'lsa sezuvchan hisoblanadi.

Aspirin rezistentligi rivojlanishiga ta'sir etuvchi omillar. Aspirinning ta'sir mexanizmi ya'ni SOG-1 ni atsetillab TxA2 sintezini bloklashi ma'lum bo'lsa-da, rezistentlik mexanizmi haligacha aniq emas. Ushbu hodisaga genetik, biologik, klinik omillarning ta'siri mavjud [23, 24, 35]. Biologik omillardan quyidagilarni keltirish mumkin: dori qabuliga rioya qilishni buzilishi, SAKning past absorbsiyasi, bir vaqtning o'zida SOG-1ni atsetillanilishida raqobatlashuvchi yallig'lanishga qarshi nosteroid dori vositalarning qo'llanilishi (ibuprofen, indometatsin).

Klinik faktorlar ichida chekish, giperxolesterine-miya, fizik zo'riqish, stressni alohida keltirish mumkin. Bundan tashqari trombotsitlar gipo- va areaktivligi, Villebrand omilining konsentratsiyasi oshishi, qandli diabet, yosh ortgan sari trombotsitlar faolligining o'zgarishini ham ta'kidlash zarur [25, 27, 36].

Shu bilan birga, ASKga rezistentlikka yallig'lanish markyorlari, jumladan C-reaktiv oqsil, interleykin-6, interleykin-10, CD40 fibrinogenni o'sma nekrozi omilining ta'siri o'rganilgan [10].

Buning sababi markyorlarning yuqori darajasi TxA2 hosil bo'lishida ishtirok etuvchi monotsitlar, makrofaglar, endotelial hujayralarning faolligi oshishi bilan bog'liqdir. Yallig'lanish markyorlari o'tkir koronar sindromda turg'un zo'riqish stenokardiyasiga qaraganda ancha ko'proq oshishi kuzatiladi. Klopidogrelga rezistent bemorlarda esa yallig'lanish markyorlarning darajasi klopidogrelga sezuvchan bemorlar bilan solishtirilganda farqlar aniqlanmagan.

Aspirin rezistentligiga ta'sir etuvchi genetik omillar. Adabiyotlarda ASKga rezistentlikka ta'sir etuvchi genetik sabablarga bag'ishlangan ilmiy tadqiqotlar ko'plab keltirilgan. SOG-1 va SOG-2 ni kodlovchi- PTGS1, PTGS2 genlari, trombotsitar reseptorlar va GPIIb/IIIa glikoproteid reseptorlari subbirliklari- ITGB3, ITGA2 genlari alohida ko'rsatib o'tilgan [34]. Shu bilan birga mikro RNK turlarining ekpressiyasi va ASKga rezistentlik o'rtasida bog'liqlik aniqlangan. ASKga rezistentlik va miR-19b-1-5p ekpressiyasining pasayishi o'rtasida turg'un bo'g'liqlik kuzatilgan [33]. ASKga nisbatan rezistentlik yosh, jins,

etnik kelib chiqish, anamnezda insult bo'lganligiga ham bog'liq ($p < 0,05$). Bundan tashqari miR-19b-1-5p ning juda past darajalari yurak-qon tomir hodisalari bilan bog'liqdir ($p < 0,05$). Shu bilan birga, YuK oilaviy anamnezi va miR-19b-1-5p ning teskari ekspressiyasi o'rtasida o'zaro bog'lanish aniqlangan ($p = 0,01$).

Hozirgi vaqtda SOG-1 va IIb/IIIa glikoprotein retseptorlari polimorfizmi keng o'rganilmoqda [17]. IIIa subbirligi uchun PIA1/A2 va PIA2/A2 allellar ajratib olinmoqda. Ular trombositlar yuzasida GP IIb/IIIa ekspressiyasini fibrinogenga affinlikni oshirib, shu orqali yurak-qon tomir halokatlariga sabab bo'ladi. Bunda glikoprotein IIa (β subbirligi)ning PLA2 allel polimorfizmi trombotik asoratlarni oshirishi aniqlangan. Bulardan tashqari aspirin rezistentligiga trombositlar retseptorlarning kollagenga va Villebrand omiliga nisbatan polimorfizmining ta'siri alohida ahamiyatga ega.

Aspiringa rezistentlik va to'rtta nomzod gendan (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) to'rtta umumiy polimorfizmlarning o'zaro bog'liqlik meta-tahliliga ko'ra COX-2 va ITGA2 genetik nuqsonlari aspiringa rezistentlik rivojlanish xavfini oshirishi mumkin [34].

Aspiringa rezistentlik hamda nomzod gen polimorfizmlari assotsiatsiyasi bo'yicha o'tkazilgan meta-tahlilga asosan 53 ta tegishli maqola orasida nomzod genlarning jami 22 ta polimorfizmi tahlil qilindi. Umumiy tahlillarda GP1BA rs2243093, PTGS1 rs1330344, PTGS2 rs689466 va TBXA2R rs1131882 polimorfizmlari uchun aspiringa rezistentlik bilan sezilarli bog'liqlik kuzatildi. Kichik guruhlarining keyingi tahlillari shuni ko'rsatdiki, ITGA2 rs1126643, PTGS1 rs1330344, PTGS2 rs20417, PTGS2 rs689466 va TBXA2R rs1131882 polimorfizmlari osiyoliklarda aspiringa rezistentlik bilan ishonchli bog'liq edi, faqat GP1BA rs2243093 polimorfizmi kavkazliklarda bu hodisa bilan ishonchli bog'liq edi [37].

Ma'lumki, endotelial hujayralar va monotsitlar trombositga H2 (TxA2) prostaglandinini tushishinita'minlaydi hamda o'zining xususiy TxA2 ni sintezlashi mumkin. Amaliyotda yurak-qon tomir kasalligi mavjud bemorlarda aspirin samaradorligini oshirishda T13254C GP V1 va A-842G COX-1 polimorf variantlarni hisobga olish kerak.

Xulosa qilib aytganda, tekshiruvlar shuni ko'rsatadiki, GP1BA rs2243093, ITGA2 rs1126643, PTGS1 rs1330344, PTGS2 rs20417, PTGS2 rs689466 va TBXA2R rs1131882 polimorfizmlari ma'lum etnik guruhlarda aspiringa rezistentlikning genetik biomarkerlari bo'lib xizmat qilishi mumkin. Lekin, bunda tekshiruv usullarining turlicha ekanligi genetik omillarni aniq ta'sir ko'rsatishi bo'yicha aniq bir to'xtamga kelinmagan.

Klopidogrel rezistentligiga ta'sir etuvchi omillar. Klopidogrel nafaol dori vositasi bo'lib, uning faol metabolitga aylanishi uchun u jigar fermenti-sitoxrom P-450 (CYP) orqali oksidlanishi kerak.

Patogenetik tarafdin klopidogrel rezistentlik deb: klopidogrel o'zining nishon retseptori P2Y12 ni bloklay ola olmasligi va trombositlarni effektiv ravishda

trombositlar agregatsiyasiga to'sqinlik qilolmasligi deb atash mumkin. Klopidogrel metabolizmining barcha bosqichlariga ta'sir etuvchi omillar aniqlangan. Klopidogrelni ichakda so'rilishiga P-glikoprotein ta'sir etadi. P-glikoprotein ABCB1 geni orqali kodlanadi. Shu bosqichda klopidogrelning so'rilishiga quyidagi omillar ta'sir ko'rsatadi: kolxitsin, insulin, metatreksat, muhit va dori ingitorlari-apelsin, greypfrukt sharbatlari, ko'k choy, nikardipin, amiodaron. Shundan so'rilgan klopidogrelning ko'p qismi (85%) nafaol metabolitga aylanadi. Kam qismi esa jigar CYP ferment sistemasi orqali faol metabolitga aylanadi.

Klopidogrel sitoxrom P4503A4 fermenti orqali nazorat qiluvchi jigarda metabolizmga uchrashi uchun shu sitoxrom fermentlarini ingibirovchi preparatlar klopidogrel metabolizmiga ta'sir ko'rsatadi. Masalan, atorvastatin klopidogrel ta'sirini kamaytirishi mumkin [30]. Lovastatin va simvastatin ham shunday ta'sir ko'rsatishi mumkin. Biroq statinlarning ingibirovchi ta'siriga qarama-qarshi fikrlar mavjud. CREDO va PRONTO (Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence) tadqiqotlari natijalari tahlil qilinganda statinlar va klopidogrel bilan bir vaqtda davolanish mobaynida ishemik asoratlar soni ortishi aniqlanmagan [32].

Qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda klopidogrelga bo'lgan rezistentlik yuqoriroq ekanligi aniqlangan [20]. Bundan tashqari giperqlikemiya erkin radikallarni reaktivlanishini chaqirganligi sababli antitrombotik terapiya effektivligini kamaytirishi mumkin [18]. Kam sonli bemorlar bilan o'tkazilgan tadqiqot ($n = 72$) natijalari qiziqarli ma'lumotlar olingan. Bunda klopidogrel qabul qilgan bemorlarda trombositlar agregatsiyasini turg'un stenokardiya funksional sinflariga qarab baholangan. Bemorlarga teri osti aralashuvi o'tkazishdan 3 soat oldin 450 mg klopidogrel va 325 mg aspirin buyurilgan. Keyin ko'p faktorli tahlil o'tkazilib uning natijalariga ko'ra turg'un stenokardiyaning yuqori funksional sinfi trombositlarning past darajadagi ingibirlanishi bilan bog'liqligi aniqlangan ($p = 0,018$).

Antigregantga rezistentlik va klinik xususiyatlarning o'zaro korrelyatsion bog'lanishlari bo'yicha o'tkazilgan ilmiy tadqiqotlar natijalariga ko'ra quyidagi xulosalarni chiqarish mumkin, ya'ni stent trombozi, miokard infarkti, ishemik miokard infarkt, qon-tomir sababli o'lim kabi xavfli oqibatli yurak-qon tomir holatlariga ega bemorlar quyidagi klinik xususiyatlarga ega:

– yondosh kasalliklar qandli diabet, surunkali yurak yetishmovchiligi, giperlipidemiya;

– angiografik xususiyatlar 3 ta toj tomirlar shikastlanishi, chap tomonlama qon aylanish tipida chap toj tomirning shikastlanishi yoki multifokal servikoserebral ateroskleroz kasalligi.

Kelajakda bunday yuqori xavfga ega bemorlar guruhida genetik polimorfizmi aniqlash zarur bo'ladi.

Klopidogrel rezistentligiga ta'sir etuvchi genetik omillar. Klopidogrel qabulining oxirgi effekti prodorining oksidlanib CYP tizimi fermentlari yordamida faol metabolitning hosil bo'lishidir. Bu fermentlarni kodlovchi

genlar polimorf bo'lib, asosan fermentlar faolligining oshishi yoki yo'qotishini kodlovchi allellari uchraydi [21]. CYP izoformalarini kodlovchi genlarda bir nechta funksional polimorfizmlar topilgan. P2Y12 retseptor genetik variantlari nafaqat klopidogrelga balki yangi avlod ingibitori-kangrelorga javobni ham modulldaydi. Shu tufayli yangi antiagregantlarni rezistentlik muammosini to'liq bartaraf etadi deb ishonch bilan aytib bo'lmaydi [29].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, klopidogrelning farmakodinamik reaksiyasiga javob beruvchi asosiy genotip CYP2C19 dir [26]. Ko'p hollarda bu genning faollikni pasaytiruvchi yoki oshiruvchi variantlari uchrab, bunday polimorfizm CYP2C19*2 deb belgilanadi. So'nggi tadqiqotlarga ko'ra, ushbu genning polimorfizm barcha klopidogrelga rezistentlik holatlarining ~12% ga javob beradi. Faollikni pasaytiruvchi CYP2C19*2 allel va klopidogrel bilan davolangan bemorlar natijalari bilan o'zaro bog'liqlikni baholovchi meta-tahlil o'tkazilganda ushbu allel tashuvchilari >50% ko'p yurak-qon tomir asoratlari xavfi va deyarli 3 marta ko'p stent tromboziga uchragan [31]. Genetik testlashga ko'ra klopidogrel 30% bemorlarda qayta ishemik holatlardan yetarlicha himoya qilmaydi.

CYP2C19*2 va CYP2C19*3 allel variantlarini tashuvchilarida klopidogrelning jigarda faol metaboliti hosil bo'lishi buziladi [28]. Miokard revaskulizatsiyasi o'tkazgan bemorlar o'rganilganda CYP2C19*2 ning ikkita alleli mavjudligi nazorat guruhiga nisbatan 2,4 marotaba, teri osti aralashuvi o'tkazilganda 3,4 marotaba yurak-qon tomir asoratlarini oshishi bilan bog'liqligi aniqlangan. Klopidogrelni an'anaviy tavsiyasidan ko'ra farmakogenetik solishtirib baholab oldindan farmakogenetik testlash o'tkazib tavsiya etishga bag'ishlangan tadqiqotlar kam o'tkazilgan.

Klopidogrel rezistentligini bartaraf etishga qaratilgan, genetik polimorfizmga bog'liq trombositlar agregatsiyasi hisobga olingan GRAVITAS tadqiqoti diqqatga sazovordir. Bu ko'p markazli randomizirlashgan ikki yopiq nazoratli tadqiqot bo'lib, qobiqli stent implantatsiyalangan 5429 ta YulK va ST elevatsiyasiz o'tkir koronar sindrom mavjud

bemorlarda o'tkazilgan. Trombositlar agregatsiyasi VerifyNow P2Y12 test yordamida 12–24 soatdan keyin o'tkazilgan. Trombositlar qoldiq yuqori reaktivligi 2214 bemorda (40,8%) aniqlangan. Tadqiqotdan shu ma'lum bo'ldiki trombositlar reaktivligi yuqori bo'lgan bemorlarga klopidogrel dozasi ikki barobar oshirilganda klinik oqibatlarining yaxshilanishi kuzatilmagan. 1152 bemorda genotiplash o'tkazilgan. Ushbu tahlilda CYP2C19 genotipi klopidogrel dozasi ikki barobar oshirilganda yuqori trombositlar reaktivlik bilan o'zaro bog'liqqa ega ekanligi aniqlangan. Klopidogrel dozasi oshirilgan gomozigot allellari tashuvchilari hamda klopidogrelni standart dozasi qabul qilgan gomozigot allel tashuvchilarida ham antiagregantga salbiy natija olingan. Mualliflar quyidagi xulosaga kelishdi, ya'ni teri osti aralashuvlaridan keyin aniqlangan yuqori trombositlar reaktivligida klopidogrel dozasi yuqori dozalarini qo'llash maqsadga muvofiq emas [19].

Yevropa kardiologlari jamiyati ekspertlari ham antiagregant tanlovida genetik va funksional testlash o'tkazish va antiagregant terapiyaning korreksiyasi hozirgi kungacha oxirigacha aniq emasligi ta'kidlashgan [19, 29].

YulK mavjud bemorlarning birlamchi va ikkilamchi profilaktikasida anti trombositlar preparatlarga rezistentlik holati jiddiy muammoligicha qolmoqda. Rezistentlik sabablari turlicha bo'lib, genetik yoki orttirilgan omillar trombositlar metabolizmining o'zgarishiga olib keladi. Ko'p hollarda orttirilgan rezistentlik tranzitor xarakterga ega bo'lishi mumkin. Antitrombositlar preparatlarga sezuvchanlikka yurakda sun'iy qon aylanish sistemasi yordamida o'tkazilgan jarrohlik muolajalari, turlicha klinik-laborator omillar ta'sir etib ularni bartaraf etilganda davo effektivligi tiklanishi mumkin. ASKga va klopidogrelga rezistentlikning rivojlanish mexanizmlarini batafsil o'rganish talab etiladi. Ushbu fenomenning keyingi klinik-laborator diagnostikasi, jumladan bunda genotiplash usullarini qo'llash orqali rezistentlikning yangi rivojlanish markyorlarini topish optimal individuallashtirilgan terapiyani amalga oshirish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR

1. Аляви, АЛ, и др. Влияние длительного приема аспирина на агрегационную активность. Терапевтический вестник Узбекистана, 2022.
2. Грацианский Н.А. Антитромбоциттарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Атеротромбоз 2011. №1(4). С. 2–52.
3. Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоциттарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2021. №26(6). С. 4442. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4442.
4. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016. №12(3). С. 265–271.
5. Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние

- проблемы. Атеротромбоз. 2018. №2. С. 115–129.
6. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Актуальные вопросы клинической фармакологии: истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. №9(3). С. 301–305. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-3-301-305.
 7. Меньшикова В.В. Методики клинических лабораторных исследований. В кн.: Справочное пособие под редакцией Москва: Лаборатория 2008. С. 156–157.
 8. Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.Ф., Долотовская П.В., Малинова Л.И. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. №12(4). С. 385–390.
 9. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медико-биологические и социальные проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2010. №4(1). С. 69–76.
 10. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. М.; 2011: 1–84.
 11. Alyavi A.L., Khodjanova S.I., Uzokov J.K., Kadirova S. (2021). Aspirin Resistance in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(3), 1843.
 12. Anis, Alyavi, Khodjanova Shakhnoza, and Kadirova Shoir. «Role of the acetylsalicylic acid in the treatment of coronary artery disease.» *Biomedical Research* 31.4 (2020). P. 82-85.
 13. Alyavi A.L., Khodjanova Sh.I. «ADP-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease and with aspirin resistance.» *Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста*. 2018.
 14. Breet N.J., Werkum J.W., Bouman H.J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // *JAMA*. 2010. Vol. 303(8). P. 754–762.
 15. Bhatt D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. Vol. 43. P. 1127–1129.
 16. Campbell C.L., Steinhubl S.R. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005. Vol. 3(4). P. 665–669. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01119.
 17. Cipollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004. Vol. 24(2). P. 246–255.
 18. Csiszar A., Stef G., Pacher P., et al. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002. Vol. 66. P. 557–558.
 19. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
 20. Ferguson A.D., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J* 2008. Vol. 35(3). P. 313–320.
 21. Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A., et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *JACC* 2008. Vol. 52(9). P. 734–739.
 22. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31. P. 59–66.
 23. Grinshtein Y.I., Savchenko A.A., Kosinova A.A. et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease is the result of metabolic activity of platelets. *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):178. DOI: 10.3390/ph13080178.
 24. Hattesen A.L., Modrau I.S., Nielsen D.V., Hvas A.M. The absorption of aspirin is reduced after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. Vol. 157(3). P. 1059–1068. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.088.
 25. Hesterberg K., Rawal A., Khan S. et al. A Meta-Analysis Comparing Aspirin Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy for the Prevention of Venous Graft Failure Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(6):792–796. DOI: 10.1016/j.carrev.2019.10.022.
 26. Hulot J.S., Bura A., Villard E., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006. Vol. 108. P. 2244–2247.
 27. Khodjanova Shakhnoza Iskandarovna. Evaluation Of Platelet Aggregation Activity Depending on The Duration of Antiplatelet Administration in Patients with Coronary Heart Disease. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 754–760. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S09.086>
 28. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. // *Thromb Haemost*. 2010. Vol. 103. P. 151–59.

29. Kuliczkowski W. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society. *Eur Heart J* 2009. Vol. 30. P. 426–435.
30. Law W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003. Vol. 107. P. 32.
31. Mega J.L., Simon T., Anderson J., et al. CYP2C19*2 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: Meta-Analysis. *Circulation* 2009; 120: S598-9.
32. Serebrunay V.L., Gurbel P.A., Alexander J.H., et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001. Vol. 159. P. 239–241.
33. Singh S., de Ronde M.W.J., Creemers E.E. et al. Low miR-19b-1–5p expression is related to aspirin resistance and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e017120. DOI: 10.1161/JAHA.120.017120.
34. Weng Z., Li X., Li Y., Lin J., Peng F., Niu W. (2013) The Association of Four Common Polymorphisms from Four Candidate Genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with Aspirin Insensitivity: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(11): e78093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078093>
35. Xodjanova Sh.I., Alyavi A.L. Yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlarda trombositlar agregatsiyasi tekshiruvda antiagregant davoga nisbatan rezistentlik holati // Журнал кардиореспираторных исследований. 2022. №SI-2.
36. Xodjanova, Sh.I. «Yurak ishemik kasalligi bilan og'riq bemorlarda trombositlar agregatsiyasi va unga aspirinning ta'sirini baholash.» *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences 2. Special Issue 4-2.* 2022. P. 883–892.
37. Yang J., Chen X., Zhou J., Hu S., Tang Y. Associations of candidate gene polymorphisms with poor responsiveness to aspirin: a meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 May 21. doi: 10.1111/1440-1681.12973. Epub ahead of print. PMID: 29781520.

УДК:616:8-012-616.004

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИЙНИНГ РОЛИ

КАМИЛОВА У.К., ЗАКИРОВА Г.А., МАШАРИПОВА Д.Р.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Камилова У.К., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Поражения сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений. Развитие дисфункции почек (ДП) – одно из наиболее часто встречающихся состояний, коморбидных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Снижение сократительной способности миокарда приводит к ухудшению функционального состояния почек, что, в свою очередь, может вызвать прогрессирование ХСН. В статье приводятся данные о значении эндотелиальной функции в развитии почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дисфункция почек, эндотелиальная функция, полиморфизм генов.

SUMMARY

THE ROLE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF KIDNEY DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE

Kamilova U.K., Zakirova G.A., Masharipova D.R.

SI «Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Heart and kidney lesions are widespread in the population and often coexist, increasing mortality and the risk of complications. The development of kidney dysfunction (KD) is one of the most common conditions