

Джуроева Нозима Орифовна
ассистент кафедры повышения квалификации
и переподготовки семейного врача
Бухарский государственный
медицинский институт
Бухара, Узбекистан

**РОЛЬ β 1-ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В РАЗВИТИИ ПРОЦЕССОВ ФИБРОЗА В
СЕРДЦЕ И ПОЧКАХ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРОТЕАЮЩЕЙ В КОМОРБИДНЫХ СОСОУДИЯХ**

For citation: N.O. Djuraeva. The role of β 1-transforming growth factor in the development of fibrosis processes in the heart and kidneys in patients with chronic heart failure occurring in comorbid conditions. JOURNAL of cardiorespiratory research. 2023, vol 1.1, issue 54, pp.265-270.

АННОТАЦИЯ

В большинстве случаев хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются сопутствующими заболеваниями и оказывают резкое негативное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов. Все чаще встречается, что эти состояния сопровождаются сахарным диабетом (СД) и что на его основе развиваются тяжелые осложнения. В данной статье оценивалась роль β 1-трансформирующего фактора роста в развитии процессов фиброза в сердце и почках при хронической сердечной недостаточности, сопровождающейся сахарным диабетом, и без него. Также было показано, что на эти процессы положительно влияет комплексное лечение, проводимое с добавлением ингибиторов ко-транспортера глюкозы-натрия 2-го типа - дапаглифлозина.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, дапаглифлозин, β 1 - трансформирующий фактор роста.

Djuraeva Nozima Orifovna
Assistant of the Department of Advanced
Training and Retraining of a family doctor
Bukhara State Medical Institute
Bukhara, Uzbekistan

**THE ROLE OF β 1-TRANSFORMING GROWTH FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF FIBROSIS
PROCESSES IN THE HEART AND KIDNEYS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OCCURRING
IN COMORBID CONDITIONS**

ANNOTATION

In most cases, chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) are concomitant diseases and have a sharp negative impact on the quality and life expectancy of patients. It is increasingly common that these conditions are accompanied by diabetes mellitus (DM) or that severe complications that have been reported develop on its basis. The article evaluates the role of β 1 transforming growth factor in the development of fibrotic processes in the heart and kidneys in chronic heart failure with diabetes and without it. It was also shown that these processes have a positive effect of complex treatment with the addition of type 2 glucose sodium co-transporter inhibitors - dapagliflozin.

Key words: Chronic heart failure, diabetes, chronic kidney disease, dapagliflozin, β -transforming growth factor.

Djuraeva Nozima Orifovna
Buxoro Davlat tibbiyot instituti,
Oila shifokorini qayta tayyorlash
va malakasini oshirish kafedrasini assistenti,
Buxoro, O'zbekiston

**SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI KOMORBID HOLATLARDA KECHGANDA BEMORLARDA
YURAK VA BUYRAKDA FIBROZ JARAYONLARI RIVOJLANISHIDA β 1 TRANSFORMATSİYALOVCHI
TRANFORMATSİYALOVCHI O'SISH OMOLINING ROLI**

ANNOTATSIYA

Ko'p hollarda surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) va surunkali buyrak kasalligi (SBK) komorbidlikda uchrab bemorlar hayot sifati va davomiyligiga keskin salbiy ta'sir etmoqda. Ushbu holatlarni qandli diabet (QD) bilan birga kelishi yoki qayd etilgan og'ir asoratlarni uning negizida rivojlanishi tobora ko'p uchramoqda. Ushbu maqolada surunkali yurak yetishmovchiligi qandli diabet va usiz kechganda yurak hamda buyraklarda fibroz jarayonlari rivojlanishida β 1 transformatsiyalovchi o'sish omilining roli baholangan. Shuningdek, ushbu jarayonlarga glyukoza natriy ko-transportyori 2-tip ingibitorlari – dapagliflozin qo'shib o'tkazilgan kompleks davo ijobiy ta'sir etishi ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: Surunkali yurak yetishmovchiligi, qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi, dapagliflozin, β 1-transformatsiyalovchi o'sish omili.

Dolzarbliqi. Ko'p hollarda SYuYe va surunkali buyrak kasalligi (SBK) komorbidlikda uchrab hayot davomiyiligi keskin salbiy ta'sir ko'rsatadi. Ushbu holatlarni qandli diabet (QD) bilan birga kelishi yoki qayd etilgan og'ir asoratlarni uning negizida rivojlanishi tobora ko'p uchramoqda. Shu sababli keltirilgan komorbid holatlarni o'rganish, erta tashxislash, samarali davolash xamda oldini olish muhim amaliy ahamiyatga ega [8,9,14, 11].

So'ngi yillardagi tadqiqotlarda SYuYe mavjud bemorlarda komorbidlikning yuqori bo'lishi ularning hayot sifatini pasaytirib, ijtimoiy moslashuvi buzilishiga va o'lim ko'rsatkichini oshishiga olib kelishi qayd etilgan. Ayrim ma'lumotlarga ko'ra, komorbidlikning uchrashi 18-44 yoshda 69%ga, 45-64 yoshda 93%ga, yoshi 65dan oshganlarda 98% ga yetadi [12,17,20]. Uning ko'p uchrashi va tobora ko'payib borishi boshqa davlatlar qatori O'zbekiston uchun ham bu muammoni o'rganish zarurligidan dalolat beradi [3].

SYuYeda uzoq muddatli gipoksiya va uremik toksinlar konsentratsiyasining yuqoriligi kuchli kardiotoksik, vazotoksik hamda nefrotoksik ta'sir ko'rsatadi. Uremik toksinlarning nefrotoksik xususiyatlari ularning asosan nefronning proksimal segmentida ko'p miqdorda ishlab chiqarilishi va buyrak funksiyasi intensiv susayishining bosh sababchisi hisoblangan tubulointerstitsial fibroz jarayonini tezlashtirish qobiliyati bilan bog'liq. Ular proksimal kanalchalar hujayralarida nikotinamid-adenindinukleotid-fosfat-oksidazani faollashtiradi va mahalliy oksidativ stress chaqirib, transkripsionomil NF-kappa-yadrosi ishtirokida profibrotik sitokin $\beta 1$ transformatsiyalovchi o'sish omili (TGF- $\beta 1$) ishlab chiqaradi. Meyorida TGF- $\beta 1$ hujayralar proliferatsiyasi, differensiyasi, apoptozi, immun javobi, ekstratsellyular matriks remodellanishining muhim boshqaruvchisi hisoblanadi [5,16,18].

Ushbu sitokin, SYuE 2-tip QD bilan birga kelgan bemorlarda ham diabetik nefropatiyaning rivojlanish patogenezida muhim rol o'ynaydi. Zararlangan buyraklarda ushbu sitokin hosil bo'lishi ko'payishi isbotlangan. Turli xil omillar, xususan giperglikemiya va angiotenzin II podotsitlarda TGF- $\beta 1$ ni hamda u o'z navbatida podotsitlarda kollagen sintezini kuchaytiradi va oqibatda bazal membranani qalinlashishi yuz berib glomeruloskleroz rivojlanadi [1,15].

Ko'p sonli populyatsion va ilmiy tadqiqotlar natijalariga asoslangan holda ishonch bilan aytish mumkinki kardiorenal o'zgarishlar bilan yurak qon-tomir kasalliklari, jumladan SYuYe o'rtasida mustahkam o'zaro bog'liqlik mavjud. Bemordagi SYuYe oqibatida qator hollarda SBK rivojlanadi va ular bir-biriga kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Natijada bemorlarni shifoxonaga takror yotishlari va o'limlar soni keskin ko'payadi hamda moliyaviy xarajatlar oshadi. Shu sababli ushbu muammolarni birgalikda o'rganish va davolashni yangi samarali usullarini izlash ilmiy-amaliy tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi [10,4, 6,7].

Ushbu nuqtai nazardan so'ngi yillarda SYuEning standart davosi tarkibiga kiritilgan natriy glyukoza 2-tip ko-transportyori (NGKT-2) selektiv ingibitorlaridan keng foydalanilmoqda. NGKT-2 selektiv ingibitorlari vakili-dapagliflozinni samaradorligi va xavfsizligini yoshga bog'liq holda baholash maqsadida bemorlarda alohida DAPA-HF subtahlilio'tkazilgan [8].

Dapagliflozinni kardioprotektiv samarasi tana vaznini kamayishi, qon bosimi, albuminuriyani pasayishi, tomirlar remodellanishini sekinlashishi, kapillyar qon oqimini, endotelni faoliyatini yaxshilanishi, yallig'lanisholdi sitokinlarini sekresiyasini kamayishi, tomir devorlarini mak-

roflar bilan infiltratsiyasini, yallig'lanish – oksidlanish stressi kamayishi oqibatida yurak, buyrak va jigarda fibroz jarayonlarini sekinlashishi bilan namoyan bo'ladi [9,19,21].

NGKT-2 selektiv ingibitorlarining nefroprotektiv ta'sir buyrak ichi samarasi bilan bog'liq. U kanalchalar (gipertrofiya, va chegaralangan yallig'lanishni kamaytirishi) va koptokchalaridagi (giperfiltratsiyani, koptokchalar gipertenziyasini va albuminuriyani pasaytirishi) ijobiy ta'sirlar bilan bog'liq [13].

Shu bilan qatorda ushbu preparatni SYuYe va SBK ayniqsa ular II-tip QD bilan kechganda bemorlar ahvoriga keskin salbiy ta'sir ko'rsatuvchi buyrak fibroz markerlari va yallig'lanish sitokinlariga ijobiy ta'sir mexanizmi alohida o'rganilmagan [2].

Tadqiqotning maqsadi Surunkali yurak yetishmovchiligi qandli diabet bilan komorbidlikda va usiz kechganda ular negizida rivojlangan surunkali buyrak kasalligida TGF- $\beta 1$ ko'rsatkichlari hamda NGKT-2 selektiv ingibitorlari-dapagliflozinning yurak-buyrak funksional holati hamda fibroz jarayonlariga ta'sirini o'rganish.

Tadqiqod manbasi va usullari Ilmiy ishda surunkali yurak yetishmovchiligi qandli diabet bilan komorbidlikda va usiz kechgan hamda ular negizida rivojlangan surunkali buyrak kasalligi S2va S3a mavjud 80 nafar bemorlar kuzatildilar. Ularning 45 nafari (56,25%) erkaklar va 35 (43,75%) ayollar edi. Qo'yilgan vazifalarning yechimini amalga oshirish maqsadida ilmiy tadqiqod ishi quyidagicha amalga oshirildi.

Kuzatuvga olingan yuqoridagi 80 nafar bemorlar o'z navbatida quyidagi guruhlarga ajratildilar: A guruh-SYuE+qandli diabetli (40 bemor), B-guruh SYuYe + qandli diabetli kechgan (40 bemor) va har ikkala standart davu (angiotenzinni aylantiruvchi ferment ingibitorlari yoki angiotenzin retseptorlari antagonistlari, β -blokatorlar, mineralokortikoid retseptorlari antagonistlari vakili-veroshpiron, ko'rsatmalardan kelib chiqib antiaritmik, antikoagulyant va diuretiklar) negizida NGKT-2 ingibitori dapagliflozin (forsiga) preparatlarini qabul qilgan bemorlar.

Tadqiqotga jalb etilgan bemorlarda SYuE tashxisi va uning funksional sinflari ularning shikoyatlari, anamnezi, ob'ektiv ko'rik va laborator – asbobiy tekshiruvlar asosida Nyu-York kardiologlar jamiyati (New – York Heart Association, 1964) mezonlariga ko'ra aniqlandi.

Qandli diabet tashxisi barcha hollarda endokrinolog maslahati o'tkazilib tegishli laborator tekshiruvlar yordamida tasdiqlanganidan so'ng qo'yildi va kuzatuvga kasallik davomiyiligi 3 va undan ortiq yil bo'lgan 2-tip qandli diabet aniqlangan bemorlar olindi. Kuzatuv davomida bemorlar muntazam ravishda endokrinolog tomondan kuzatildilar va ularning tavsiyasiga ko'ra gipoglikemik davu muolajalari olib borildi. Kuzatuvdagi barcha bemorlarda davolash boshlanishidan oldin va 3 oydan so'ng laborator-asbobiy tekshiruvlar o'tkazildi. Shuningdek, koptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT) ni qondagi sistatin S darajasi bo'yicha hisoblash Hoek va hammualliflar (2003) formulasi bo'yicha aniqlandi.

Barcha immunoferment va biokimyoviy tekshiruvlar COBAC 6000 (Germaniya-Yaponiya), uskunalarida Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi klinik-laborator diagnostika bo'limida amalga oshirildi.

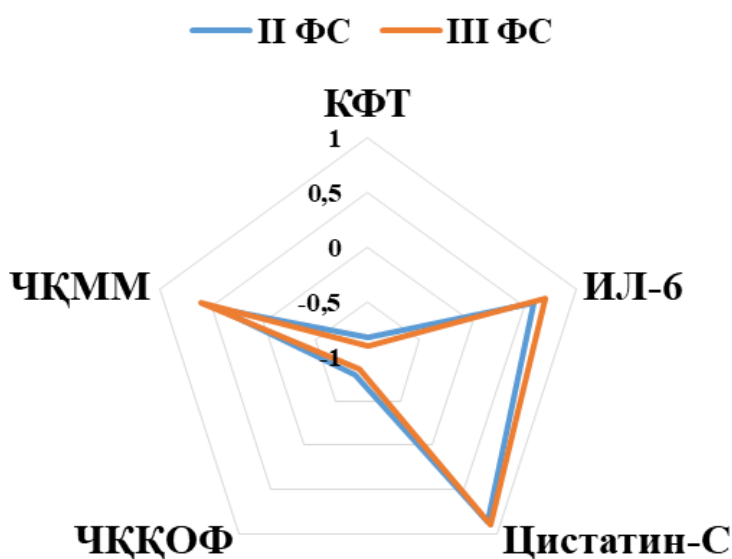
Qon zardobidagi TGF- $\beta 1$ “Human TGF beta 1 ELISA Kit” (Bender MedSystems GmbH, Avstriya) reagentlaridan foydalanilgan holda immunoferment tahlili yordamida aniqlandi. Biz TGF- $\beta 1$ ni aniqlashda foydalanilgan reagent jamlamasida molekular og'irligi 26 kDa ni tashkil etgan stan-

dart ishlatildi. Tekshirish sezgirliги – 0,29 ng/ml ni tashkil etdi.

Tadqiqotda olingan ma'lumotlarga statistik ishlov berishda MS Excel (2016) paketli kompyuter dasturidan foydalanildi. Barcha jadvallarda keltirilgan ko'rsatkichlarning o'rtacha arifmetik va standart og'ishlari ($M \pm m$) hisoblanildi. Guruhlar o'rtasidagi tafovutlar ishonchligi Student mezonlarini toq va juft farqlarini qo'llash orqali aniqlandi.

Tadqiqot natijalari. Kuzatuvimizdagi SYuYe mavjud QD aniqlangan va aniqlanmagan bemorlar guruhi-da TGF- β 1 ko'rsatkichlarini aniqlash va uning yurak hamda buyrak funksional holati hamda yallig'lanish sitokinlari bilan korrelyatsion bog'liqlik darajasi muhim ahamiyatga ega ekanligini inobatga olib, qayd etilgan holatlarni o'rgandik.

SYuYe II FS qandli diabet mavjud bemorlarda (I A guruh) TGF β 1 bilan interleykin (IL)-6 sezilarli ($r=0,6$, $R<0,01$) va sistatin-S bilan kuchli musbat ($r=0,86$, $R<0,001$), KFT ($r= -0,82$, $R<0,0001$) va chap qorincha qon otish fraksiyasi (ChQQOF) ($r=-0,8$, $R<0,0001$) bilan kuchli manfiy, chap qorincha miokardi vazni (ChQMV) bilan o'rtacha musbat ($r=0,44$, $R<0,05$) korrelyatsion bog'liqlik qayd etildi. SYuE III FS qandli diabet mavjud bemorlarda esa (I A guruh) TGF β 1 bilan IL-6 yuqori ($r=0,7$, $R<0,001$) va sistatin-S bilan kuchli musbat ($r=0,9$, $R<0,001$), KFT ($r= -0,9$, $R<0,001$) va ChQQOF ($r=-0,86$, $R<0,0001$) bilan kuchli manfiy, ChQMV bilan sezilarli musbat ($r=0,6$, $R<0,05$) korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi. Quyidagi 1- rasmda olingan natijalar keltirilgan.



1-rasm. Surunkali yurak yyetishmovchiligi II-III funksional sinf qandli diabet bilan kechgan bemorlarda qon zardobidagi TGF β 1 bilanqator ko'rsatkichlar o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik.

Quyidagi 1-jadvalda SYuE III FS bemorlarda muo- solishtirma o'rganilgan. lajalardan keyingi exokardiografiya ko'rsatkichlari o'zaro

1-jadval
Surunkali yurak yyetishmovchiligining III funksional sinfi qandli diabet va usizkechgan bemorlarda turli tarkibli davo muolajalaridan so'ng yurak yurak ichi gemodinamikasiko'rsatkichlari.

№	Ko'rsatkichlar	A guruh, SYuE III FS qandli diabet mavjud (n=20)		B guruh, SYuE III FS qandli diabet siz (n=20)	
		Davodan oldin	Davodan oldin	Davodan keyin	Davodan keyin
1	Chap qorincha so'ngi sistolik o'lchami (26-38 mm), mm	50,35 \pm 1,6	45,2 \pm 1,5*	46,9 \pm 1,5	42,4 \pm 1,3*
2	Chap qorincha so'ngi diastolik o'lchami (44-54 mm), mm	69,35 \pm 1,5	63,2 \pm 1,2**	65,3 \pm 1,2	60,2 \pm 1,1**
3	Chap qorincha so'ngi diastolik hajmi (88-145 ml), ml	203,9 \pm 7,9	178,4 \pm 6,8*	192,3 \pm 6,8	174,6 \pm 6,6
4	Chap qorincha so'ngi sistolik hajmi (45-68 ml), ml	112,3 \pm 9,1	89,6 \pm 8,1*	104,15 \pm 8,1	80,2 \pm 7,2*
5	Chap qorincha qon otish fraksiyasi, %	36,5 \pm 0,9	44,8 \pm 1,2***	41,7 \pm 1,3	47,2 \pm 1,2**
6	Chap qorincha miokard vazni, g	246,75 \pm 6,2	230,2 \pm 5,5	240,9 \pm 5,5	221,2 \pm 5,3*

Izoh: * - davodan oldingi hamda keyingi ko'rsatkichlar farqi ishonchligi: * - $r<0,05$., ** - $r<0,01$., *** - $r<0,001$

O'tkazilgan muolajalardan so'ng chap qorincha so'ngi sistolik o'lchami o'zgarishlari ikkala guruh bemorlarda ham ishonchli bo'ldi ($R < 0,05$). Chap qorincha so'ngi diastolik o'lchami birinchi guruhda muolajadan oldin $69,35 \pm 1,5$ mm va muolajadan keyin $63,2 \pm 1,2$ mm, ikkinchi guruhda mos ravishda $65,3 \pm 1,2$ mm va $60,2 \pm 1,1$ mm ni tashkil etdi. Ikkala guruhdagi o'zgarishlar o'zaro solishtirilganda yuqori ishonchli farqlar qayd etildi ($R < 0,01$). Birinchi guruhda chap qorincha so'ngi diastolik hajmi $203,9 \pm 7,9$ ml dan $178,4 \pm 6,8$ ml ga kamaydi ($R < 0,01$). Ikkinchi guruhda esa o'zgarishlar ishonchli bo'lmadi ($192,3 \pm 6,8$ ml dan $174,6 \pm 6,6$ ml ga kamaydi, $R > 0,05$). Chap qorincha so'ngi sistolik hajmi ikkala guruhda ham muolajalardan so'ng 1,3 marta kamaydi va ishonchli farqlar kuzatildi ($R < 0,05$). Chap qorincha qon o'tish fraksiyasi birinchi guruhda muolajalardan keyin $36,5 \pm 0,9\%$ dan $44,8 \pm 1,2\%$ ga oshib, yuqori

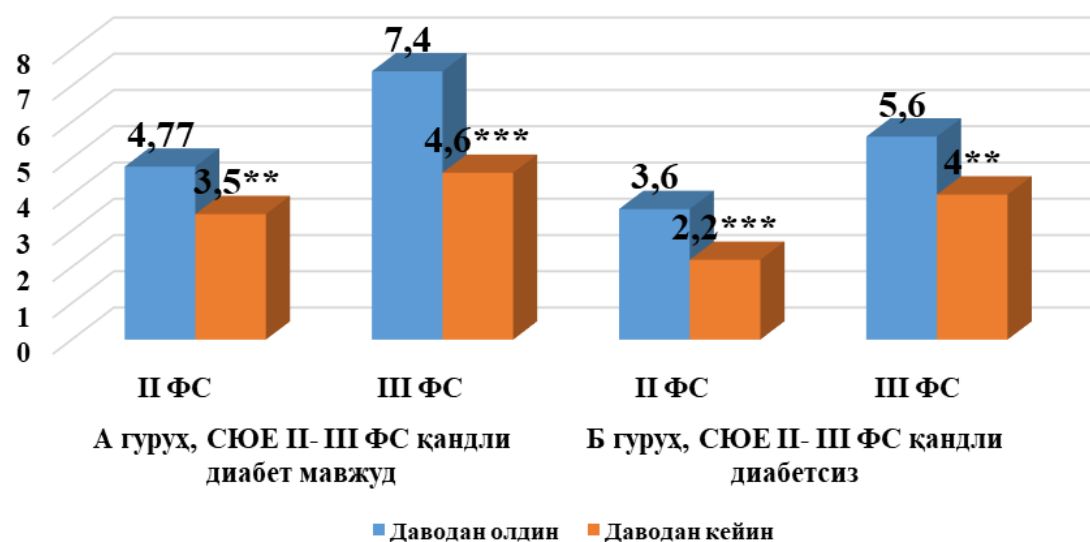
ishonchli farq qayd etildi ($R < 0,001$). Ikkinchi guruhda $41,7 \pm 1,3\%$ dan $47,2 \pm 1,2\%$ ga ko'tarildi va ishonchli farq aniqlandi ($R < 0,01$). Chap qorincha miokardi vazni standart davo + dapagliflozin (forsiga) olgan bemorlarda 1,07 marotaba kamaydi, lekin o'zgarishlar ishonchli bo'lmadi. Ikkinchi asosiy guruh bemorlarda muolajalardan so'ng farq ishonchli bo'ldi ($240,9 \pm 5,5$ g dan $221,2 \pm 5,3$ g ga kamaydi, $R < 0,05$).

Demak, olingan natijalardan xulosa qiladigan bo'lsak tarkibida dapagliflozin bo'lgan kompleks davo bemorlarda yurak gemodinamikasi ko'rsatkichlarini ijobiy tomonga o'zgarishiga, binobarin fibroz jarayonlarini barqarorlashiga olib keldi. Bu ayniqsa SYuE II-III FS negizida qandli diabet mavjud bemorlarda yaqqol namoyon bo'ldi.

Bemorlarda muolajalardan keyingi olingan TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlari 2-rasmda keltirilgan.

2- rasm

Tadqiqotga jalb qilingan bemorlarda TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlarining muolajalardan keyingisolishtirma tahlili.



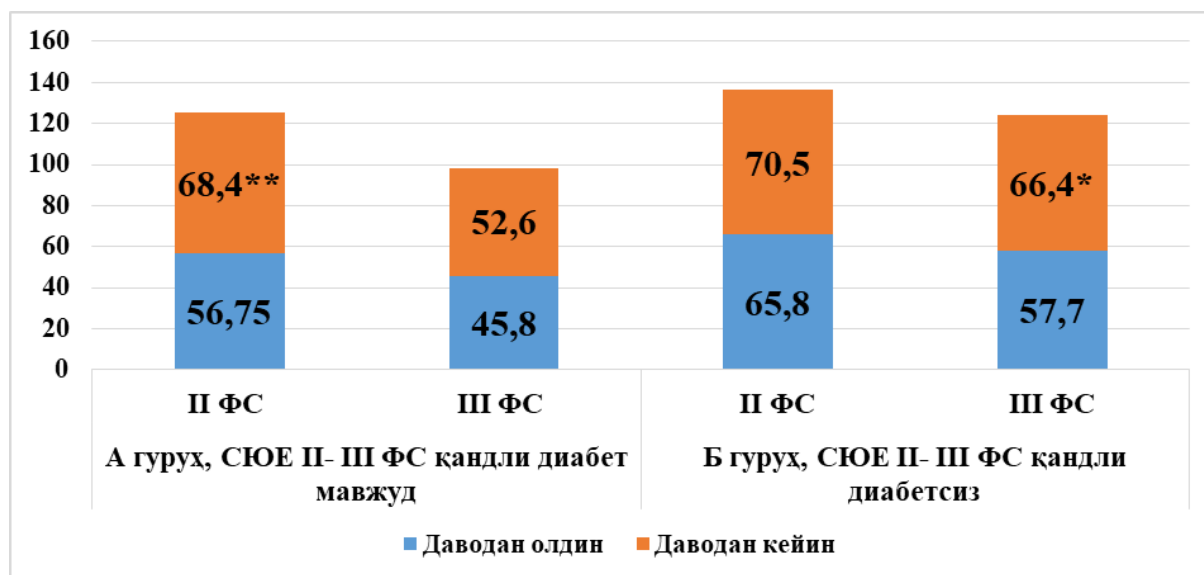
Izoh: * - davodan oldingi va keyingi ko'rsatkichlar farqi ishonchligi: * - $r < 0,05$, ** - $r < 0,01$, *** - $r < 0,001$.

A guruh SYuE II FS qandli diabet mavjud bemorlarda muolajalardan oldin TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlari $4,77 \pm 0,3$ ng/ml hamda keyin $3,5 \pm 0,27$ ng/ml ni tashkil etib, ular orasidagi farq ishonchli bo'ldi ($R < 0,01$). SYuE III FS qandli diabet mavjud bemorlarda TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlari $7,4 \pm 0,3$ ng/ml dan $4,6 \pm 0,4$ ng/ml ga, 1,6 marotaba kamaydi va yuqori ishonchli farq qayd etildi ($R < 0,001$). B guruh SYuE II-III FS qandli diabet va usiz kechgan bemorlarda TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlarimuolajalardan oldin mos ravishda $3,6 \pm 0,27$ ng/ml va $5,6 \pm 0,4$ ng/ml ni tashkil qilgan bo'lsa, SYuE II FS mavjud bemorlarda muolajadan so'ng $2,2 \pm 0,27$ ng/mlga

1,6 marotaba kamaydi hamda yuqori ishonchli farq kuzatildi ($R < 0,001$). SYuE III FS mavjud bemorlarda esa $4 \pm 0,3$ ng/ml ga 1,4 marotaba kamaydi va ishonchli farq aniqlandi ($R < 0,01$).

Yuqorida keltirilganidek o'tkazilgan davo muolajalardan so'ng qon zardobida TGF $\beta 1$ ko'rsatkichlarining kamayishi, tadqiqotga jalb qilingan bemorlar organizmida yallig'lanish hamda fibroz jarayonlarining susayganligini anglatadi. Buni biz kuzutuvdagi bemorlarda sistatin-S yordamida aniqlangan KFTning yaxshilanganligida ko'rishimiz mumkin. Quyidagi 3-rasmda muolajalardan keyingi KFTning solishtirma tahlili keltirilgan.

Tadqiqotga jalb qilingan bemorlarda turli tarkibli muolajalardan keyingi ko'rsatkichlar filtratsiyasi tezligi (ml/min/1.73m²) ko'rsatkichlarining solishtirma tahlili.



Izoh: * - davodan oldingi va keyingi ko'rsatkichlar farqi ishonchliligi: * - $r < 0,05$, ** - $r < 0,01$, *** - $r < 0,001$.

Koptokchalar filtratsiyasi tezligi A guruh SYUE II FS qandli diabet mavjud bemorlarda muolajalardan oldin $56,75 \pm 2,2$ ml/min/1.73m² va keyin $68,4 \pm 2,4$ ml/min/1.73m² ni tashkil etib o'rtacha ishonchli ($R < 0,01$) farq qayd etildi. SYUE III FS da esa muolajalardan keyin mos ravishda $45,8 \pm 2,6$ ml/min/1.73m² dan $52,6 \pm 2,7$ ml/min/1.73m² ga 1,22 marotaba oshdi va ishonchsiz farq kuzatildi ($R > 0,05$). B guruh SYUE II FS bemorlarda ham ishonchli o'zgarishlar qayd etilmadi ($R > 0,05$). SYUE III FS mavjud bemorlarda muola-

jalardan keyin ishonchli farq aniqlandi (mos ravishda $57,7 \pm 2,7$ ml/min/1.73m² va $66,4 \pm 3,0$ ml/min/1.73m², $R < 0,05$).

Xulosa. Kuzatuvlarimiz SYUE 2-tip QD va usiz kechgan bemorlarda dapagliflozin kompleks muolajalar qo'shib o'tkazilganda har ikkala guruhda yurak ichi gemodinamikasi, TGF $\beta 1$ va KFT ko'rsatkichlarida ijobiy dinamika kuzatilganligini tasdiqladi. Lekin bu o'zgarishlar QD siz kechgan guruhda yaqqolroq namoyon bo'lgan bo'lsa ham u mavjud bemorlarda ham aksariyat hollarda ishonchli o'zgarishlar qayd etildi.

References / Список литературы / Iqtiboslar

1. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов // Нефрология, - 2015. -19(2): -С. 33-43.
2. Кенжаев, М. Л., Ганиев, У. Ш., Холов, Г. А., & Джурова, Н. О. // Патогенетический механизм эндотелиальной дисфункции в зависимости от вида острого коронарного синдрома. // Наука молодых–Eruditio Juvenium, -2015 -(3), -С.46-50.
3. Холов, Г. А., Кенжаев, М. Л., Ганиев, У. Ш., Джурова, Н. О., & Абдижалилова, С. И. // Роль ранних признаков ремоделирования сердца в прогнозе хронической обструктивной болезни легких. // Наука молодых–Eruditio Juvenium, -2015 -(1), -С.56-67.
4. Холов, Г. А., Ганиев, У. Ш., & Джурова, Н. О. // Влияния кардиоселективных бета-блокаторов на эндотелиальную функцию у больных хронической обструктивной болезнью легких. // Наука молодых–Eruditio Juvenium, -2015 -(2), -С.33-45.
5. Шукуров Р.Т., Абдуллаев Т.А.. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2017. -16(6). -С. 87-91.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
7. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 2600-2610.
8. Djuraeva, N. O. (2022). Chronic Heart Failure Comorbid Changes in the Late Kidney and Influence of Complex Treatments on them. Central Asian Journal of Medical and Natural Science, 3(4), 183-188.
9. Djuraeva, N. O., & Kholov, G. A. (2021). Kidney dysfunction in chronic heart failure. Tibbiyotda yangi kun, (6), 38.
10. Kholov G. A., & Djuraeva N. O. // Evaluation of cardiorespiratory indicators on the basis of complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension. // Art of medicine international medical scientific journal, - 2022. -2(1).
11. Lam CSP, Chandramouli C, Ahojja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. J Am Heart Assoc. 2019;8(20):e013389. doi:10.1161/JAHA.119.013389.
12. Шамсиев А.М., Хусинова С.А. (2008). Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека в Узбекистане. В: Бенке Р. (ред.) Социально-экономические причины и последствия опустынивания в Центральной Азии. Серия «Наука НАТО для мира и безопасности». Шпрингер, Дордрехт. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8544-4_11

13. Хусинова Ш. А., Аблакулова М. Х. Диабетдан олдинги ҳолат //Проблемы биологии и медицины. – 2017. – №. 1. – С. 93.
14. Хусинова Ш., Аблакулова М. Лейла Хакимова Процесс рационального назначения лекарственных средств и выбор персонального лекарства в практике ВОП. – 2020.
15. Лейла Хакимова, Шоира Хусинова, Муниса Аблакулова, Дилшода Абдухамидова Безопасное материнство и эффективный антенатальный уход // ОИИ. 2021. №8/S. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezopasnoe-materinstvo-i-effektivnyu-antenatalnyu-uhod>
16. Шоира Хусинова, Муниса Аблакулова, Лейла Хакимова Процесс рационального назначения лекарственных средств и выбор персонального лекарства в практике ВОП // ОИИ. 2020. №1/S. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/protsess-ratsionalnogo-naznacheniya-lekarstvennyh-sredstv-i-vybor-personalnogo-lekarstva-v-praktike-vop> (дата обращения: 18.03.2023).
17. Akbarovna, K. S. (2022). UVB Therapy for the Treatment of Patients with Chronic Dermatitis. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 676-678. Retrieved from <https://cajms.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/article/view/1152>
18. Хусинова Ш. А., Аминов З. З. Мероприятия, проводимые в учреждениях первичной медико-санитарной помощи по профилактике распространения COVID-19 //Медицинское образование сегодня. – 2020. – №. 3. – С. 190-201.
19. Хусинова Ш. А. Распространённость артериальной гипертензии, особенности её клинического течения и состояние белково-липидного обмена у работников табачного производства //Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Ташкент. – 1998. – С. 24.
20. Khakimova L. R., Khusinova S. A. MN Ablakulova Results of the implementation of a clinical protocol for the integrated management of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus in primary health care. 2018 //Journal Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. – №. 4. – С. 66-68.
21. Хусинова, Ш., Хакимова, Л., & Курбанов, Б. (2022). РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ. Журнал кардиореспираторных исследований, 2(3), 82–84. <https://doi.org/10.26739.2181-0974-2021-3-16>
22. LiH, HastingsMH, RheeJ, etal. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *CircRes*. 2020;126(4):533-51. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315889.
23. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
24. Orifovna, D. N. // Comparative Characteristic of the use of Glucose-Containing Drugs in A Complex and Separate with Diabetes Mellitus Associated with Chronic Renal Pathology. // Central asian journal of medical and natural sciences, -2021. -393-396
25. Petrykiv S., Sjöström C.D., Greasley P.J. et al. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2017. Vol. 12. № 5. P. 751–759.
26. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi:10.1002/ejhf.1170.
27. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
28. Silverberg DS. *J Am Coll Cardiol* 2000. – Том 35, №7. – P.1737-44., Dickson V.V., Buck H., Riegel B. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions // *J. of Cardiac Failure*. - 2011. -Vol. 17, № 5. - P. 413-419.
29. Škrtić M., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2015. Vol. 24. № 1. P. 96–103.
30. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):678–85. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
31. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005; 54(6): p. 1626-1634.