

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГУМОРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Абдуллаева Ч.А., Курбонов А.К., Мавлянов С.И., Хасанова Х.Д.,
Буранова Д.Д., Акбарова Г.П, Адилова Н.А., Исмаилова Ж.А.**

Ташкентский Государственный Стоматологический Институт

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, ген NO-синтазы

Актуальность. Риск сердечно-сосудистых осложнений во многом определяется развитием процессов ремоделирования сердца и сосудов, в частности наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), его диастолической дисфункции, дисфункцией эндотелия (ДЭ), детерминированных на молекулярно-генетическом уровне. Согласно результатам многочисленных исследований, стало очевидным, что влияние факторов среды реализуется в связи с генотипическими особенностями индивидуума. Доказано, что в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, вообще, и ХСН, в частности, особое место занимает дисфункция эндотелия, участвующая в развитии патологии через повышение активности тканевой и циркулирующей РААС и САС, подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к хроническому снижению кровотока и извращению реакции сосудов на «напряжение сдвига», повышению уровня провоспалительных цитокинов, увеличению концентрации свободных радикалов, повышению липопротеинов низкой и очень низкой плотности и т.д. [1,3].

Одним из генов, роль которого в развитии эндотелиальной дисфункции широко обсуждается в последние годы, является ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), отвечает за синтез оксида азота (NO) эндотелием и является ключевым ферментом в регуляции

тонуса кровеносных сосудов, в работе гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки и процессов тромбообразования. Ген, кодирующий *eNOS*, находится в хромосоме 7q35-36, состоит из 26 экзонов и кодирует белок с мол. массой 135 кД, состоящий из 1203 аминокислот. Промотор гена *eNOS* содержит несколько доменов, то есть может регулироваться рядом факторов транскрипции [2,6,7].

Генетические факторы, несомненно, играют важную роль в патогенезе ХСН, однако сведений о клинической значимости полиморфизмов генов при ХСН пока явно недостаточно. Имеющиеся данные клинико-генетических исследований о полиморфизмах кандидатных генов, ответственных за развитие такой мультифакториальной патологии как ИБС, ишемической дисфункции миокарда, ишемического ремоделирования сердца и развитие коронарной и сердечной недостаточности, противоречивы. Не изучена прогностическая ценность установленных полиморфных маркеров генов структурных белков, а также роль апоптоза у больных ХСН, развившейся на фоне ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда. Согласно имеющимся сообщениям, частота полиморфизмов отдельных генов ассоциирована с течением заболевания. Однако степень доказательности данной точки зрения в ряде случаев ставится под сомнение. Не изучена прогностическая ценность выявленных полиморфных маркеров генов структурных белков у больных ХСН, развившейся на фоне ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда. Все это свидетельствует о том, что исследования в данной области являются весьма актуальными и перспективными [4].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических механизмов развития ХСН, определение роли генетических маркеров для оценки риска развития и прогнозирования течения патологии, а также внедрение новых методов оценки эффективности применения лекарственных препаратов, применяемых при данной патологии, является актуальной научно-практической задачей. Генные детерминанты, указывая на вероятный

прогноз риска возникновения, тяжести, характера течения ХСН у больных ИБС, позволяют выделить группы повышенного риска развития ХСН и определить эффективную тактику профилактики и лечения данной патологии, что, в конечном итоге, способствует улучшению качества жизни и выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью.

Цель исследования – изучить взаимосвязи функционально-гуморальных показателей дисфункции эндотелия и полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН.

Материалы и методы. Исследование полиморфизмов C786T и Glu298Asp (894 G>T) гена эндотелиальной синтазы азота (eNOS, NOS3) проводилась с использованием полимеразной цепной реакции на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием наборов ООО «Медлаб» (г. Санкт-Петербург) и «Литех» (Москва), согласно инструкциям производителей. У 114 больных ХСН узбекской национальности были изучены генетические детерминанты развития ДЭ – аллели и генотипы T786C гена NO-синтазы. Контрольную группу составили 75 здоровых лиц – мужчин узбекской национальности. Группы по возрасту были сопоставимы. Сосудодвигательную функцию эндотелия плечевой артерии (ПА) оценивали доплерографическим методом по методике D. S. Celmajer (1992) на аппарате MEDISONSONOACE-X6 (Южная Корея) с применением линейного датчика 70,5 МГц. Нормальной реакцией ПА считали ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшую степень вазодилатации и вазоконстрикцию считали патологической реакцией. Оценивали следующие параметры: D- диаметр ПА, см; Vs - систолическая скорость кровотока в ПА, м/с; Vd - диастолическая скорость кровотока в ПА, м/с; Vcp - средняя скорость кровотока в ПА, м/с; Pi - пульсационный индекс: $PI = (Vs - Vd) / Vcp$, отн. ед.; Ri - резистивный индекс: $Ri = (Vs - Vd) / Vs$, отн. ед.; ЭЗВД = $(D1 - D) / D \times 100\%$; К, чувствительность ПА, усл. ед. Показатели оксидативного стресса с определением активности

антиоксидантной системы у больных оценивали биохимическим методом. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета электронных таблиц EXCEL 6.0 Windows-95.

Результаты. Анализ генетических детерминант гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН выявил ассоциацию между Т/С генотипом Т786С полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы и тяжестью ХСН (табл.1). У больных ХСН Т/Т генотипом (n=45) Т786С полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы ТШХ составил $312,0 \pm 8,87$ метров, у больных Т/С генотипом (n=35) данный параметр составил $275,0 \pm 9,60$ метров, что было на 13,4% меньше по сравнению с гомозиготным генотипом. Это подтверждалось и данными показателя ШОКС: у больных Т/Т генотипом Т786С полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы данный показатель составил $5,85 \pm 1,45$ баллов, Т/С генотипом - $8,9 \pm 1,34$ баллов. Т/С генотипом показатель ШОКС был на 50% выше, чем у больных с Т/Т генотипом.

Анализ взаимосвязи показателей структурно-геометрических параметров сердца и полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ХСН не выявило ассоциации между изученными параметрами.

Таблица 1

Показатели клинико-функционального статуса и структурно-геометрических параметров сердца у больных ХСН с различными генотипами Т786С и Glu298Asp полиморфизма гена NOS-3

Показатель	Т/Т n=45	Т/С n=35	Р	Glu/Glu n=80	Glu / Asp n=32	Р
ТШХ, м	$312,0 \pm 8,87$	$198,9 \pm 8,87$	0,05	$321,0 \pm 7,30$	$275,0 \pm 9,6$	0,05
ШОКС, балл	$5,85 \pm 1,45$	$6,7 \pm 1,34$	0,05	$6,12 \pm 1,13$	$8,8 \pm 1,02$	0,05
КЖ, балл	$36,4 \pm 5,9$	$39,8 \pm 4,3$	нд	$42,1 \pm 3,6$	$38,9 \pm 4,9$	нд

САД, мм.рт.ст.	114,1±4,9	111,1±4,2	нд	112,5±5,2	107,9±3,8	нд
ДАД, мм.рт.ст.	78,1±3,9	75,9±3,7	нд	75,6±3,9	72,9±2,1	нд
ЧСС, уд/мин	85,4±3,9	88,5±4,6	нд	89,3±4,2	86,3±3,1	нд
КДО, мл	122,33 ± 15,1	144,5±8,5	нд	138,5±12,3	132,9±10,6	нд
КСО, мл	63,25 ± 8,55	78,8±8,02	нд	68,8±9,12	68,8±9,12	нд
КДР, см	5,2±0,41	5,4 ± 0,32	нд	4,9±0,51	5,3±0,39	нд
КСР, см	4,1 ± 0,37	4,3±0,21	нд	4,4±0,36	4,54±0,29	нд
ФВ, %	51,4 ± 4,26	48,4±7,58	нд	49,4±8,21	50,4±6,36	нд
ИММЛЖ г/см ²	166,15 ± 28,21	165,0±40,4	нд	165,0±37,9	161,5±32,4	нд
МС, дин/ см ²	132,0±10,9	135,7±14,3	нд	141,7±9,1	136,3±11,9	нд
ИСs	0,68±0,02	0,65±0,04	нд	0,67±0,05	0,65±0,03	нд
ИСd	0,72±0,04	0,71±0,07	нд	0,76±0,06	0,77±0,03	нд

Изучение функционально-гуморальных показателей дисфункции эндотелия у обследованных больных, выявил, что у наиболее выраженные нарушения ЭЗВД с парадоксальной вазоконстрикцией ассоциировались у больных ХСН с генотипом Glu/Arg гена эндотелиальной NO-синтазы. В группе больных с полиморфизмом T786C гена NO-синтазы достоверных различий показателей эндотелиальной функции не наблюдалось. У больных Glu/Arg генотипом нарушение ЭЗВД характеризовалось увеличением диаметра плечевой артерии после проведения пробы с РГ на 6% составляя

0,33±0,021см против 0,31±0,024 см исходной величины. Показатель ЭЗВД был на 28,1% ниже (P<0,05) у больных с Glu/Arg генотипом гена NO-синтазы по сравнению с группой больных с Glu/ Glu генотипом. У пациентов с генотипом Glu/ Glu прирост данного показателя составил 14,7% (табл.2). При анализе скоростных показателей доплерографии плечевой артерии в зависимости от T786C и Glu298Asp полиморфизма гена NO-синтазы выявлено достоверное снижение показателей скорости кровотока V_{ср}: в группе больных с T/C генотипом гена NO-синтазы данный показатель был в 1,1 раз (P<0,05) ниже по сравнению с показателем T/T генотипом и в 1,2 раза ниже в группе больных с Glu/Arg генотипом гена NO-синтазы по сравнению с группой больных с Glu/ Glu генотипом (P<0,05). Достоверных различий в показателях резистивного и пульсативного индекса между генотипами гена NO-синтазы не выявлены.

Таблица 2

Показатели эндотелиальной функции и окислительного стресса у больных ХСН с различными генотипами T786C и Glu298Asp полиморфизма гена NOS-3

Показатель	T/T n=45	T/C n=35	P	Glu/Glu n=80	Glu / Asp n=32	P
D, см	0,39±0,012	0,37±0,024	нд	0,34±0,012	0,31±0,024	нд
D ₁ , см	0,41±0,03	0,39±0,021	нд	0,39±0,03	0,33±0,021	0,05
V _{ср} , см/с	43,74±1,41	38,9±1,19	0,05	41,57±1,12	36,9±1,12	0,04
Ri, отн.ед	0,81±0,12	0,83±0,015	нд	0,83±0,011	0,85±0,11	нд
Pi, отн.ед	1,40±0,04	1,42±0,05	нд	1,43±0,06	1,41±0,05	нд
ЭЗВД, %	5,4±1,0	4,85±1,1	нд	5,7±1,0	4,1±1,4	0,08
K, усл.ед.	0,10±0,011	0,12±0,015	0,01	0,08±0,011	0,12±0,012	0,01
МДА, нмоль/мл	2,01±0,12	3,94±0,13	0,01	3,12±0,14	3,47±0,11	нд
АГП,	1,93±0,18	2,63±0,12	нд	2,23±0,14	2,46±0,11	нд

E ₂₃₃ /мл						
СОД, УЕ/мл	1,54±0,08	1,25±0,05	0,05	1,46±0,06	1,39±0,04	нд
Каталаза, мкмоль/л	11,2±0,32	8,23±0,22	0,05	9,8±0,27	10,2±0,30	нд
Пероксинитрит (ONOO ⁻), мкмоль/л	0,28±0,01	0,38±0,01	0,05	0,33±0,01	0,31±0,01	нд

Изучение ассоциации показателей окислительного стресса у больных ХСН с полиморфизмом T786C и Glu298Asp гена NOS-3 выявило, что показатели МДА и ферменты антиоксидантной системы СОД и каталаза имели ассоциацию с T/C генотипом гена NO-синтазы (табл.2). При этом если у пациентов с T/T генотипом показатель МДА составлял 2,01±0,12 нмоль/мл, тогда как у больных с T/C генотипом данный показатель был выше на 90%, составляя 3,94±0,13 нмоль/мл, соответственно (P<0,05). Показатель СОД у больных T/T генотипом составил 1,54±0,08 УЕ/мл и у больных с T/C генотипом 1,25±0,05 УЕ/мл (P<0,05). У больных с T/C генотипом уровень каталазы также был снижен на 26,5% по сравнению с показателем T/T генотипом, составляя 8,23±0,22 мкмоль/л против 11,2±0,32 мкмоль/л (P<0,05). Повышение уровня МДА и снижение антиоксидантных ферментов сопровождалось усиленным образованием кислородных радикалов в группе больных с T/C генотипом. У больных с T/C генотипом показатель ONOO⁻ был в 1,4 раза выше по сравнению с показателями группы с T/T генотипом и составил 0,38±0,01 мкмоль/л против 0,28±0,01 мкмоль/л в группе с T/T генотипом соответственно (P<0,05).

Показатели гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции с учетом полиморфизма T786C и Glu298Asp гена NOS-3

	Генотипы гена NO синтазы		ААТ	Varp	Амах	ФВВ
		контроль		1,55±0,13	4,83±0,32	0,44±0,32
ФК I	Glu298 Asp	гомозигота	2,87±0,02	1,48±0,14	1,9±0,15	126,2±2,52
		Гетерозигота и мутация	2,52±0,05	1,55±0,07	2,02±0,11	139,3±2,54*
	T786C	гомозигота	2,93±0,08	1,54±0,09	1,92±0,07	127,8±2,53
		Гетерозигота и мутация	3,08±0,15	1,57±0,06	2,1±0,11	136,4±2,87*
ФК II	Glu298 Asp	гомозигота	2,29±0,04	1,98±0,06	2,12±0,11	126,2±2,52
		Гетерозигота и мутация	2,87±0,02	1,48±0,14	1,9±0,15	157,9±2,28*
	T786C	гомозигота				
		Гетерозигота и мутация	2,33±0,05	1,81±0,11	2,05±0,13	132,2±6,11
ФК III	Glu298 Asp	гомозигота	1,91±0,11	2,19±0,13	3,09±0,21	170,6±3,14
		Гетерозигота и мутация	1,74±0,12	2,29±0,16	3,02±0,16	174,6±3,44
	T786C	гомозигота	1,97±0,1	2,4±0,19	3,49±0,24	159,8±3,16
		Гетерозигота и мутация	1,67±0,08	2,52±0,18	2,92±0,16	173,18±2,85*

Примечание: * P<0,05 между полиморфизмами генотипов

Анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных ХСН в зависимости от полиморфизма гена NO-синтазы показал, что

у больных Glu/Asp генотипом наблюдались высокие показатели ААТ, а увеличение скорости агрегации и уровня ФВВ ассоциировалось с генотипом гетерозигот Т/С гена эндотелиальной NO-синтазы (табл. 3). Показатель ФВВ был выше в группе больных ХСН с гетерозиготами Т786С гена NOS-3 как у больных со II ФК и у больных III ФК ХСН.

На основании генетических исследований у больных ХСН узбекской национальности определен вклад в риск прогрессирования заболевания с усилением процессов оксидативного стресса Т/С генотипа гена эндотелиальной NO-синтазы и выявлена ассоциация дисфункции эндотелия с Glu/Asp и Т/С генотипами гена эндотелиальной NO-синтазы.

Обсуждение. Молекулярно-генетические исследования могут сыграть большую роль в раннем выявлении сердечно-сосудистых заболеваний до манифестных проявлений клинической симптоматики и иметь значение в обоснованном прогнозировании осложнений и перспектив исходов заболевания, а также для повышения эффективности лечения. По данным литературы оба полиморфизма гена NO синтазы больше изучены у европейцев (Италия, Греция, Польша), у азиатов этот ген изучен в Китае, Иране, Индии. Результаты исследования показали, что у азиатов частота встречаемости Asp/Asp и С/С генотипов ниже, чем у европейцев - 0,48% против 10,73% для Asp/Asp и 7,6% против 32,3% для С/С генотипов[5,8]. Российскими исследованиями получены данные о новых генетических детерминантах характера течения ХСН на фоне ИБС и АГ: с неблагоприятным характером течения ХСН ассоциированы генотипы, содержащие аллель С гена АТ2Р1 (А1166С), генотип Glu/Glu (Glu298Asp) гена eNOS, а предикторы благоприятного характера течения ХСН - носительство аллеля Т гена ИЛ-1(3 (С+3953Т), носительство аллеля Asp гена eNOS (Glu298Asp), генотип А/А гена АТ2Р1 (А1166С). Данным исследованием показано влияние полиморфизмов Glu298Asp гена eNOS на тяжесть клинических проявлений ХСН у больных ИБС и АГ. При этом была обнаружена связь между генотипом Glu/Glu гена eNOS (Glu298Asp) и более

тяжелыми клиническими проявлениями ХСН, а носительство аллеля Asp гена (Glu298Asp) eNOS играло протективную роль. Персонализированные подходы к первичной и вторичной профилактике с учетом генетического полиморфизма особенно важны и эффективны для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью, к которым относится коронарная и сердечная недостаточность. Исключение модифицируемых факторов, способствующих развитию патологического процесса, служит прямым путем к профилактике таких болезней.

Выводы. Таким образом, оценка полиморфизма T786C и Glu298Asp гена эндотелиальной NO-синтазы выявила эффективные генетические маркеры для прогнозирования развития и прогрессирования ХСН, а также эндотелиальной дисфункции. На основании генетических исследований у больных ХСН узбекской национальности определен вклад в риск прогрессирования заболевания с усилением процессов оксидативного стресса T/C генотипа гена эндотелиальной NO-синтазы и выявлена ассоциация дисфункции эндотелия с Glu/Asp и T/C генотипами гена эндотелиальной NO-синтазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kurbonov A.K. The value of biological markers in the diagnosis, prediction and evaluation of the effectiveness of treatment of chronic heart failure // Central Asian Journal of Medicine. 2019. Vol. 2019 :Iss. 1, Article 9. P. 65–73.
2. Gadaev A., Turakulov R.I., Qurbonov A., Sabirov M.A.: Assessment of erythropoietin levels and correlation with cytokines in patients with chronic heart failure/ International Journal of Pharmaceutical Research, 2021 P. 713–720.
3. Gadaev A.G., Turakulov R.I., Kurbonov A.K. (2019) Occurrence of anemia in chronic heartfailure and its negative impact on the course of the disease // Medical Journal of Uzbekistan.2. – pp. 74 - 77.

4. Kurbonov, Abdukodir K.; Gadayev A.G.; Ernazarov, Mukhammad M.; and Turakulov, Rustam I. (2021) "The importance of intestinal microbiota and edotoxemia in the development and course of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure," Central Asian Journal of Medicine: Vol. 2021 : Iss. 2, Article 2
5. 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. (14.00.00; №13)
6. Gadayev A.G., Kurbonov A.K., Turakulov R.I. The role of gene polymorphism of neurohumoral factors in the development of chronic heart failure// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2019, №1. - С.15 - 20.
7. Gadayev AG, Turakulov RI, Kurbonov AK, Rakhimova M.E. Role of Nercidin and ProInflammatory Cytokines in Chronic Heart Failure in Combination with Anemia. Central Asian Journal of Medicine Central Asian Journal of Medicine 2019 (3), 81-92
8. Qurbanov Abduqodir Kenjaevich, Tuhtaeva Nigora Xasanovna, Karimov Ma'rif Shakirovich. Assessment of the gastrointestinal tract in patients with rheumatoid arthritis // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2021/2/5. 34-37
9. Курбонов Абдуқодир Кенжаевич. Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг айрим патогенетик механизмларини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштириш // Ташкентская медицинская академия. 2020
10. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигида камқонликни учраши ва уни касаллик кечишига салбий таъсири // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2019 – 2. – С. 74 – 77.
11. Gadaev, A. G., Turaqulov, R. I., Kurbonov, A. K., Tosheva, K. B., Erkinova, N. A., Xalilova, F. A., & Djuraeva, N. D. (2019). PRINCIPLES OF

TREATMENT OF ANEMIA WITH CHRONIC HEART FAILURE. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, (2), 18-21

12. Абдигаффар Гадаевич Гадаев, Абдукодир Кенжаевич Курбанов, Хайрулло Абдиганиевич Хайитов. Течение хронической сердечной недостаточности осложненной фибрилляцией предсердий и ее комплексное лечение // Интернаука. 2021. С – 23-24.

13. Abdullaeva S.A., Kamilova U.K. Relation of the heart remodeling and endothelial dysfunction in chronic heart failure patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(1):16-19.

14. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 15 (1), 4, 2016. С. 16-19.

15. Abdullayeva Ch.A., Karimov Kh.Ya., Kamilova U.K., Boboev K.T., Nuritdinova N.B. The NOS3 T-786C (rs2070744) Gene Polymorphism in Patients of Uzbek Nationality with Chronic Heart Failure // International Journal of Biomedicine. USA, 2014. 4 (4): 12-14.

16. Abdullayeva Ch.A., Kamilova U.K. Features Glu298Asp polymorphizm GENE NOS-3 in patients with chronic heart failure of Uzbek nationality // European Science Review. Austria, 2015. № 5-6. –P. 36-38.

17. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш. Р., Сафаева Л.Ш. Изучение процессов ремоделирования сердца и дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2014. Т. 5, № 109. –С. 3.

18. Абдуллаева Ч.А., Камилова У.К., Мадаминова С.А. Оценка влияния омакора на показатели окислительного стресса и липидного спектра у больных хронической сердечной недостаточностью. Медицинские новости. 2015; 11: 78–80.

19. Сабиров М. А., Саямова Ф. Э., Хусанходжаева Ф. Т. Нарушение сердечного ритма у больных с хронической болезнью почек V ст как

предиктор сердечно-сосудистого риска Published by “ CENTRAL ASIAN STUDIES” <http://www.centralasianstudies.org>. Volume: 03 Issue: 02 | Mar-Apr 2022 ISSN: 2660-4159.

20. Salyamova F. E., Xusanxodjaeva F. T., Muhiddinova N. Z., Mavlyanov S. I., Islamova M. S. STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE MYOCARDIUM AGAINST THE BACKGROUND OF RENAL REPLACEMENT THERAPY Submission Date: October 25, 2022, Accepted Date: October 30, 2022, Published Date: November 05, 2022 Crossref doi: <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume02Issue11>

21. И.Р. Мавлянов, С.И. Мавлянов. Типы нервной системы и его взаимосвязь с комплаентностью больных к проводимой терапии // Безопасный спорт-2019. С – 74-76.

22. Мавлянов И.Р., Джамалутдинова И.Ш., Касымов А.Ш., Мавлянов С.И. Алгоритм рационального применения лекарственных средств // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2011, №7, С.82-89.

23. Rizaev J.A., Mavlyanov I.R., Mavlyanov S.I., Mamadierov A.M. // "Assessment of adherence to therapy by anonymous questioning of patients" Therapeutic Bulletin of Uzbekistan, 2013. No. 4. S. 250-251.

24. I.R.Mavlyanov, A.A.Khamraev, S.I.Mavlyanov. Support For The Treatment Process As An Urgent Problem Of Rational Pharmacotherapy. Journal of research in health science. Vol. 1, No. 3, 2018, pp. 30-38. DOI 10.26739/2523-1243

25. М.Б. Бобокулов, Н.Р. Бабаджанова, Ф.Т. Хусанходжаева. Оценка морфофункционального состояния трансплантата в период после трансплантации почки //

26. Мавлянов И.Р. Махкамова Р.К. Акбарова Г. П. Лекарственные нефропатии и методы их коррекции //Инфекция иммунитет и фармакология. 2007. №1. С -С.33-38

27. Маъруфханов Х.М. Мавлянов И.Р. Акбарова Г.П. Хабилова Н. Л. Частота встречаемости ревматоидного артрита и половая, возрастная структура

больных (по данным ретроспективного анализа) // Теоретическая и клиническая медицина. 2008. №4. С.26-31

28. Buranova D.D. The value of Avicenna's heritage in development of modern integrative medicine in Uzbekistan. Integr Med Res. 2015;4(4):220-224. doi:10.1016/j.imr.2015.06.002

29. Ф.Т. Хусанходжаева, Ф.Э. Салямова, Н.З. Мухитдинова. Оптимизация лечения инфекций мочевых путей у больных сахарным диабетом 2 типа путем добавления витамина Д // INTERDISCIPLINE INNOVATION AND SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCEю 2022/11/13. С. 10-20

30. Kamilova U, Atakhodjaeva G, Abdullaeva Ch, Masharipova D, Zakirova G, Tagaeva D. Features in the processes of left ventricular remodeling depending on the degree of renal dysfunction in patients with chronic heart failure. Int J Biomed. 2022;12(2):218-21. [https://doi.org/10.21103/Article12\(2\)_OA](https://doi.org/10.21103/Article12(2)_OA)

31. Umida Kamilova, Charos Abdullaeva, Gulnoza Zakirova, Dilyafuz Masharipova, Dilnoza Tagaeva. Assessment of Kidney Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2022 Sep 10; 10(B):2093-2097. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10241> eISSN: 1857-9655