

УДК:616.132-008.64:577.112

**YURAK ISHEMIK KASALLIGINING ERTA BOSQICHIDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANI
BAHOLASHDA ARGININ XOSILALARINING KLINIK-DIAGNOSTIK AHAMIYATI**

Maxkamova Munisaxon Majidovna-Toshkent tibbiyot akademiyasi "Oilaviy tibbiyotda ichki kasalliklar va preventiv tibbiyot asoslari №1" kafedراسi tayanch doktoranti. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2658-6148>

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi. Yurak ishemik kasalligi (YuIK) mavjud bemorlarda endotelial disfunktsiyani (ED) erta muddatlarda aniqlashda arginin xosilasi-asimmetrik dimetilarginin (ADMA) darajasining klinik-diagnostik ahamiyatini baholash va uning boshqa diagnostik usullar bilan aloqadorligini solishtirish.

Material va usullar. Ushbu ochiq, bir markazli, sinov-tadqiqot ishi Toshkent tibbiyot akademiyasi Ko'p tarmoqli klinikasi Kardiologiya bo'limida 2024-yil yanvar-iyun oylarida o'tkazildi. Tadqiqot ishiga 20 nafar YuIK, stabil zo'riqish stenokardiyasi I-II funksional sinf tashxisi qo'yilgan bemorlar tanlab olindi. YuIK tashxisi bemorning klinik tahlil natijalari, elektrokardiografiya (EKG), va zarur xolatlarda koronarografiya tekshiruvi natijalariga asoslangan xolatda qo'yildi. ADMA darajasi immunoferment tahlil (ELISA) usuli yordamida o'lchandi. Tadqiqot Xelsinki deklaratsiyasi prinsiplariga muvofiq olib borildi va etika qo'mitasi tomonidan ma'qullandi. Barcha bemorlarga tadqiqot maqsadi va ehtimoliy xavflar haqida batafsil ma'lumot berildi, ular ishtirok etish hamda shaxsiy tibbiy ma'lumotlarni qayta ishlash bo'yicha yozma roziligini imzoladilar. Statistika tahlil IBM SPSS Statistics dasturida amalga oshirildi. $p < 0,05$ qiymatidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli deb qabul qilindi.

Kalit so'zlar: arginin, asimmetrik dimetilarginin, ateroskleroz, yurak ishemik kasalligi, metabolik disfunktsiya, endotelial disfunktsiya.

Аннотация

Цель исследования. Оценить клинико-диагностическое значение уровня асимметричного диметиларгинина (ADMA) – производного аргинина – для раннего выявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также сравнить его взаимосвязь с другими диагностическими методами.

Материалы и методы. Данное открытое, одноцентровое исследование проводилось в кардиологическом отделении многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с января по июнь 2024 года. В исследование были включены 20 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса. Диагноз ИБС был установлен на основе клинических данных, результатов электрокардиографии (ЭКГ) и, при необходимости, коронарографии. Уровень АДМА определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом. Всем пациентам подробно разъяснили цель исследования и возможные риски, после чего они подписали информированное согласие на участие и обработку персональных медицинских данных. Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Ключевые слова: аргинин, асимметричный диметиларгинин, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, метаболическая дисфункция, эндотелиальная дисфункция.

Objective. To assess the clinical and diagnostic significance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels—an arginine derivative—for early detection of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease (CHD) and to compare its association with other diagnostic methods.

Materials and Methods. This open, single-center study was conducted at the Cardiology Department of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy from January to June 2024. The study included 20 patients with CHD and stable exertional angina of functional class I–II. The IHD diagnosis was based on clinical examination, electrocardiography (ECG), and, when necessary, coronary angiography. ADMA levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the ethics committee. All patients were fully informed about the study's objectives and potential risks and provided written consent for participation and processing of their medical data. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, and differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Keywords: *arginine, asymmetric dimethylarginine, atherosclerosis, ischemic heart disease, metabolic dysfunction, endothelial dysfunction.*

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) butun dunyoda o'lim ko'rsatkichi bo'yicha yetakchi o'rinlarni egallaydi. [2] Yurak ishemik kasalligi (YuIK) butun dunyo bo'ylab o'lim va nogironlikka olib keluvchi asosiy sabablardan biri bo'lib qolmoqda. [7] Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, YuQTK, xususan YuIK, har yili taxminan 17,9 million odamni hayotdan olib ketadi, bu esa jami o'lim holatlarining qariyb 32% ni tashkil qiladi. [13] Ushbu ko'rsatkichlar orasida YuIK hissasi har yili 7 milliondan ortiq o'lim holatini o'z ichiga oladi [2,4]. Yevropa kardiologlar jamiyati (YKJ) hisobotiga ko'ra, YuIK Yevropa mamlakatlarida ham o'lim sabablari orasida birinchi o'rinni egallaydi [4]. So'nggi yillarda YuQTK rivojlanishi profilaktikasi, kasallikni yuzaga kelishiga sabab bo'luvchi xavf omillari, prediktor va erta markerlari olimlarda qiziqish uyg'otmoqda.

YuIKning asosiy patogenetik omili xisoblangan aterosklerozning rivojlanishiga ko'plab omillar ta'sir qiladi: yosh, jins, irsiyat, zararli odatlar, kam jismoniy faollik, gipertoniya, ortiqcha tana vazni, dislipidemiya va qandli diabet [5]. Bularga, shuningdek, gipergomotsisteinemiya, qonning fibrinolitik faolligidagi o'zgarishlar va yallig'lanish ko'rsatkichlari (C-reaktiv oqsil) kiradi. Zamonaviy tadqiqotlarda endotelial disfunksiya (ED) ateroskleroz [3] va boshqa yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili sifatida ko'rib chiqilmoqda [8].

Arginin xosilalari simmetrik (SDMA) va asimmetrik dimetilarginin (ADMA) ED patogenezida muxim ahamiyatga ega. Ular orasida ADMA ko'rsatkichi ahamiyatli bo'lib, YUQTK rivojlanishi xavf omillaridan biri sifatida qayd etilgan bo'lib, YuIK eng erta markerlaridan biri hisoblanadi [11]. Biokimyoviy jixatdan ADMA L-argininning struktur analogi hisoblanib, azot oksidi sintazaning (NOS) barcha izomerlari faolligini ingibirlaydi va shu orqali, qon plazmasi va to'qimalarda azot oksidi xosil bo'lishi mexanizmini buzadi. 1992-yilda birinchi marta ADMAning azot oksidi xosil bo'lishini ingibirlash xususiyati aniqlangan [6]. Ma'lumki, azot oksidi tomir tonusini saqlashda muxim ahamiyatga ega [12], shuningdek, so'nggi ilmiy ishlarda qon plazmasidagi ADMA darajasi va YuQTK rivojlanish chastotasi

o'rtasidagi bog'liqlik aniqlangan [9]. ADMA aterogenezning turli jarayonlariga ta'sir etish xususiyatiga ega. U monotsitlar adgeziyasi [1,12], yallig'lanish oldi va xemotoksik sitokinlar ekspressiyasi [15], makrofaglarda oksidlangan past zichlikdagi lipoproteidlar (PZLP) to'planishi kabi jarayonlarni stimullaydi [1]. Ateroskleroz rivojlanishi xavfi mavjud bemorlarda ADMA konsentratsiyasi yuqori bo'ladi.

ADMA inson organizmiga patofiziologik asoslangan dozada yuborilganda, quyidagi o'zgarishlar kuzatiladi: yurak qisqarishlar soni va yurak otish xajmi kamayadi, arterial qon bosimi va umumiy periferik qarshilik ortadi [13]. Bir qancha ilmiy tadqiqotlarda, ADMAning qon plazmasida uzoq muddat davomida yuqori konsentratsiyada saqlanib turishi natijasida ateroskleroz rivojlanishi tasdiqlangan [15]. YuQTK rivojlanishida ADMAning patologik rolini o'rganish bo'yicha ko'plab tadqiqotlar o'tkazilgan bo'lib, ularda biri PREVENCIÓN deb nomlanadi. Ushbu populyatsion tadqiqot ishi 992 nafar bemorni qamrab olgan bo'lib, unda aniqlanishicha, ADMA uyqu arteriyalari aterosklerozining mustaqil prediktori xisoblanadi [14]. Yana bir tadqiqot ishida qondagi ADMA konsentratsiyasi va uyqu arteriyasi aterosklerozi o'rtasidagi bog'liqlikni- qondagi ADMA ko'rsatkichi intim-media qavati kompleksi yo'g'onlashishining mustaqil prediktori ekanligi aniqlandi. [3,10]. Ushbu tadqiqotda YuIK bemorlarida va sog'lom nazorat guruhida ADMA darajasi tahlil qilindi, manjet sinamasi va boshqa ED markerlari natijalari bilan solishtirildi.

Tadqiqot maqsadi. YuIK mavjud bemorlarda EDni erta muddatlarda aniqlashda arginin xosilasi-ADMA darajasining klinik-diagnostik ahamiyatini baholash va uning boshqa diagnostik usullar bilan aloqadorligini solishtirish.

Material va metodlar. Ushbu ochiq, bir markazli, sinov-tadqiqot ishi Toshkent tibbiyot akademiyasi Ko'p tarmoqli klinikasi Kardiologiya bo'limida 2024-yil yanvar-iyun oylarida o'tkazildi. Tadqiqot ishiga 40 yoshdan 70 yoshgacha bo'lgan 130 nafar Yurak ishemik kasalligi (YuIK), stabil zo'riqish stenokardiyasi I-II funksional sinf tashxisi qo'yilgan bemorlar jamlandi. Ulardan 10 nafari ADMAning YuIK uchun mos ko'rsatkichlarini solishtirish maqsadida sinov tadqiqot uchun tanlandi. Nazorat guruhi sifatida 10 nafar ko'ngilli, sog'lom ishtirokchilar jalb qilindi. YuIK tashxisi bemorning klinik tahlil natijalari, elektrokardiografiya (EKG), va zarur xolatlarda koronarografiya tekshiruvi natijalariga asoslangan xolatda qo'yildi. Tadqiqotda bemorlarning klinik-anamnestik ma'lumotlari yig'ilib, jismoniy ko'rik natijalari baholandi.

Kundalik klinik ko'rsatkichlarga (qon bosimi, yurak qisqarish chastotasi, tana vazni indeksi) qo'shimcha ravishda, barcha ishtirokchilarda standart laboratoriya tekshiruvlari, jumladan umumiy va biokimyoviy qon tahlili, lipid profilini baholash amalga oshirildi. EDni baholash uchun manjet sinamasi usuli qo'llandi: bemor qo'lida maxsus manjet orqali qon tomirlarning reaktiv vazodilatatsiya qobiliyati tekshirildi. Manjet sinamasi FMD (flow-mediated dilation) ko'rsatkichi bilan ifodalanib, bemorda endoteliy funksiyasining saqlanishi yoki buzilishi aniqlandi. Maxsus laborator tekshiruv usuli-ADMA darajasi immunoferment tahlil (ELISA) usuli yordamida, klinik tadqiqotlar uchun sertifikatlangan tijoriy test-jamlamalardan foydalangan holda o'lchandi. Tadqiqot Xelsinki deklaratsiyasi prinsiplariga muvofiq olib borildi va etika qo'mitasi tomonidan maquullandi. Barcha bemorlarga tadqiqot maqsadi va ehtimoliy xavflar haqida batafsil ma'lumot berildi, ular ishtirok etish hamda shaxsiy tibbiy ma'lumotlarni qayta ishlash bo'yicha yozma roziligini imzoladilar. Statistik tahlil IBM SPSS Statistics dasturida amalga oshirildi. Normal taqsimot kuzatilgan hollarda ma'lumotlar o'rtacha qiymat va standart og'ish ($M \pm SD$) ko'rinishida taqdim etilib, guruhlar orasidagi farq Studentning t-kriteriyi orqali baholandi. Taqsimot normal bo'lmagan hollarda Manna-Uitni U-kriteriyi qo'llanildi. $p < 0,05$ qiymatidagi farqlar statistik jihatdan ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. Tadqiqotda ishtirok etgan ishtirokchilar jinsi guruhlarida bir xil nisbatda -6 nafar erkak va 4 nafar ayol tanlab olindi. Ishtirokchilarning o'rtacha yoshi sog'lom guruh uchun $42,3 \pm 4,1$ va YuIK mavjud guruh uchun $52,3 \pm 6,1$ ni tashkil etdi. O'rtacha tana vazni indeksi mos ravishda $24,1 \pm 2,8$ va $32,8 \pm 4,2$ teng bo'ldi. Yurak qisqarishlari soni (YuQS) YuIK va nazorat guruhlarida mos ravishda 78 ± 6 va 72 ± 5 ga tengligi aniqlandi. HRV (Heart Rate Variability – yurak urishi o'zgaruvchanligi) – esa YuIK guruhi uchun 30 ± 5 va nazorat guruhi uchun 40 ± 6 ni tashkil etdi. ($r < 0,05$) (1-jadval).

YuIK bemorlarida ADMA darajasi sog'lom nazorat guruhiga nisbatan deyarli ikki baravar yuqori ekanligi aniqlandi ($0,45$ va $0,85$, $p < 0,05$). Bu EDning rivojlanganligini tasdiqlaydi. Manjet sinamasi natijalari esa YuIK bemorlarida sezilarli ravishda pastroq bo'lib ($4,5 \pm 0,9$; $< 0,05$), qon tomirlarining vazodilatatsiya qobiliyati pasayganini ko'rsatadi. (2-jadval)

Jadval №1

Tadqiqot ishtirokchilarning klinik xarakteristikasi

Ko'rsatkich	YuIK mavjud bemorlar (n=10)	Sog'lom guruh (n=10)
Erkak	6 (60%)	6 (60%)
Ayol	4 (40%)	4 (40%)
O'rtacha yosh	42.3 ± 4.1	52.3 ± 6.1
TVI (kg/m ²)	32,8 ± 4,2	24.1 ± 2.8
YuQS (son/daq)	78 ± 6	72 ± 5
HRV (Heart Rate Variability)	30 ± 5	40 ± 6

Jadval №2
YuIK va nazorat guruhidagi ishtirokchilarda ADMA ko'rsatkichi va

manjet sinamasi natijalari

Guruh	ADMA (µmol/L)	Manjet sinamasi (FVD, %)	P
Sog'lom	0.45 ± 0.08	8.2 ± 1.1	<0.05
YuIK	0.85 ± 0.12	4.5 ± 0.9	

O'tkazilgan laborator tahlil natijalari YuIK guruhida PZLP darajasi yuqori va YZLP darajasi past ekanligini ko'rsatdi. Triglitseridlar ham YuIK mavjud bemorlarda oshgan, bu esa metabolik buzilishlar bilan bog'liq. (3-jadval) Shuningdek, YuQS yuqori va HRV past, bu vegetativ nerv tizimidagi o'zgarishlarni va yurak-qon tomir tizimiga tushgan ortiqcha yuklamalarni ko'rsatadi.

Jadval №3

YuIK va nazorat guruhi ishtirokchilarida lipid profili ko'rsatkichlarini baholash

Guruh	PZLP (mmol/L)	YZLP (mmol/L)	Triglitseri dlar (mmol/L)	p
Sog'lom	2.5 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.1 ± 0.2	<0 .05
YuIK bemorlari	4.1 ± 0.6	1.2 ± 0.2	2.5 ± 0.4	<0 .01

Yallig'lanish markerlaridan C reaktiv oqsil ko'rsatkichi YuIK mavjud bemorlarda nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi (4.9 ± 0.7 , $p < 0.01$). Interleykin-6 (IL-6) ham YuIK guruhida yuqori (5.4 ± 1.0 , $p < 0.01$), bu tomir devorlarida yallig'lanish jarayoni borligini ko'rsatadi. (4-jadval)

Jadval №4

YuIK va nazorat guruhi ishtirokchilarida yallig'lanish ko'rsatkichlarini baholash

Guruh	C reaktiv oqsil (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	p
Sog'lom	1.2 ± 0.3	2.1 ± 0.5	<0.01
YuIK bemorlari	4.9 ± 0.7	5.4 ± 1.0	

Olingan natijalar YuIKning erta bosqichida EDning rivojlanganligini ko'rsatadi. ADMA darajasining oshishi, manjet sinamasi natijalari pasayishi, lipid profilining buzilishi, yallig'lanish markerlarining o'sishi va qon ivish tizimidagi o'zgarishlar YuIK rivojlanishining bir nechta yo'nalishlarini aks ettiradi. Bu natijalar YuIKni erta aniqlash va diagnostika qilishda ADMA va manjet sinamasi tahlillarining muhimligini tasdiqlaydi.

Xulosa. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, YuIK bemorlarida ED belgilari mavjud. Bu ADMA darajasining oshishi va manjet sinamasi (FMD) ko'rsatkichlarining pasayishi bilan tasdiqlandi. YuIK guruhida ADMA darajasi sog'lom guruhga nisbatan sezilarli darajada yuqori ($p < 0.05$), bu endoteliy funksiyasining buzilishi va azot oksidi (NO) sintezining kamayishi bilan bog'liq.

Manjet sinamasi natijalari YuIK guruhida past bo'lib, endotelial vazodilatatsiya qobiliyatining pasayganligini ko'rsatdi. ADMA va manjet sinamasi natijalari o'rtasida teskari bog'liqlik kuzatildi: ADMA darajasi oshgan sari, manjet sinamasi natijalari pasaygan, bu esa YuIK rivojlanishining erta belgilaridan biri sifatida qaralishi mumkin. Shuningdek, YuIK bemorlarida lipid profilining buzilishi (YZLP va triglitseridlar, PZLP) aniqlandi, bu esa ateroskleroz rivojlanishi bilan bog'liq. Yallig'lanish markerlari (C reaktiv oqsil va IL-6) YuIK guruhida yuqori bo'lib, qon tomir devorlarida yallig'lanish jarayoni kechayotganini tasdiqlaydi.

Tadqiqot natijalari YuIKni erta tashxis qilish uchun ADMA va manjet sinamasining ahamiyatli biomarkerlar ekanligini ko'rsatadi. Ushbu ko'rsatkichlarning birgalikda baholanishi YuIK xavfini erta aniqlash va davolash choralari belgilashda muhim ahamiyatga ega. Natijalar kelgusida bu yo'nalishda izlanishlar zarurligini ko'rsatadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Baum, C., Johannsen, S. S., Zeller, T., Atzler, D., Ojeda, F. M., Wild, P. S., Sinning, C. R., Lackner, K. J., Gori, T., Schwedhelm, E., Böger, R. H., Blankenberg, S., Münzel, T., Schnabel, R. B., & Gutenberg Health Study investigators. (2016). ADMA and arginine derivatives in relation to non-invasive vascular function in the general population. *Atherosclerosis*, 244, 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.101>
2. Dowsett, L., Higgins, E., Alanazi, S., Alshuwayer, N. A., Leiper, F. C., & Leiper, J. (2020). ADMA: A key player in the relationship between vascular dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 3026. <https://doi.org/10.3390/jcm9093026>
3. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402.
4. European Society of Cardiology (ESC). (2021). ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42, 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

5. Francque, S., van der Graaff, D., & Kwanten, W. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*, 70(4), 749–767. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022>
6. MacAllister, R. J., Parry, H., Kimoto, M., Ogawa, T., Russell, R. J., Hodson, H., et al. (1996). Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *British Journal of Pharmacology*, 119(8), 1533–1540.
7. Martens-Lobenhoffer, J., & Bode-Boger, S. M. (2006). Measurement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human plasma: From liquid chromatography estimation to liquid chromatography-mass spectrometry quantification. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(Suppl. 13), 61–68.
8. Nanayakkara, P. W., Teerlink, T., Stehouwer, C. D., Allajar, D., Spijkerman, A., Schalkwijk, C., ter Wee, P. M., & van Guldener, C. (2005). Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney International*, 68(5), 2230–2236. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00680.x>
9. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). (2020). NHANES 2017–2018 data documentation. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
10. Rodionov, R. N., Blokhin, I. O., Galagudza, M. M., Shlyahto, E. V., & Lentz, S. R. (2008). Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*, 14(4), 306–314.
11. Singh, I., Kim, J., Saxena, N., Choi, S., Islam, S. M. T., Singh, A. K., Khan, M., & Won, J. (2021). Vascular and immunopathological role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology*, 164(3), 602–616. <https://doi.org/10.1111/imm.13396>
12. Targher, G., Byrne, C. D., & Tilg, H. (2020). NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: Clinical associations, pathophysiological mechanisms, and pharmacological implications. *Gut*, 69(9), 1691–1705. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>
13. World Health Organization. (2021). Cardiovascular diseases (CVDs). *Fact Sheet*.