

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИКЛАРИДА УМУМИЙ ҚОН ТАҲЛИЛ КЎРСАТКИЧИНИНГ ТРИМЕТИЛАМИН-N- ОКСИД ДАРАЖАСИГА БОҒЛИҚ РАВИШДА ЎЗГАРИШИ

Д.С. Холиқова

Андижон давлат тиббиёт институти

Аннотация.

Бутун дунёда юрак қон-томир тизими хасталиклари айниқса юрак ишемик касалликлари ўлим кўрсаткичларининг асосий сабабларидан ҳисобланади.

Юртимизда ҳозирги кунга келиб, юрак ишемик касаллигини (ЮИК) даволашда қатор самарали дори воситалари қўлланиб келинишига қарамасдан, ҳанузгача улардан ўлим хавфи юқориликча қолмоқда. Янги замонавий лаборатор ва инструментал ташхислаш усулларини жорий этилиши ва амалиётга кириб келиши инсон ичакларидаги микробиота таркибини ва метаболлик фаоллиги билан боғлиқ турли касалликларни ўрганишга янги шароитлар яратди. ЮИКнинг кўп ҳолатларида, ичак микробиотасини ва моддалар алмашинувининг бузилиши кузатилади. Ичак микробиотасини меъёрда бўлиши инсон саломатлигини белгиловчи муҳим омиллардан биридир. Аммо ичакнинг дисбиотик ҳолати ҳар хил касалликларни ва шу қаторда ЮИКга сабаб бўлувчи атеросклерозни ҳам келтириб чиқаради. Шунинг учун ҳам аҳоли ўртасида ичак дисбиозини сабабли юзага келадиган юрак касалликлари ва уларнинг асоратларини эрта ташхислаш, олдини олиш ва даволашга янги ёндошиш муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқотнинг мақсади: Юрак ишемик хасталикларида ичак микробиотасининг метаболлик фаоллиги ўрганилганда умумий қон таҳлил кўрсаткичларининг Триметиламин-N-оксид даражасига боғлиқлигини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар: Тадқиқот юрак ишемик касаллиги билан хасталанган 90 нафар беморда ва 30 нафар ЮИК билан хасталанмаган соғлом назорат гуруҳида ўтказилди. Барча тадқиқотга жалб қилинганлар қонида умумий қон таҳлили, триметиламин-N-оксид ва фекал микрофлора ҳолати даволашдан олдин ва кейин ўрганилди.

Натижалар: Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда умумий қон таҳлил кўрсаткичларининг ТМАОга таъсири баҳоланди.

Хулоса: ТМАО концентрациясининг қонда ортиши оқибатида кузатувдагиларни умумий қон таҳлили кўрсаткичларида гемоглобинни 10 баробар пасайиши аниқланди [OR = 0.09]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ёрдамида олинган натижалар статистик аҳамиятли эканлигини кўрсатилди [CI 95% (0.02-0.32) p-value <0.001]. Ундан ташқари гемоглобинни ўрта оғир даражада 5.2 баробар пасайиш эҳтимоли асосланди [OR = 5.19].

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, микробиота, триметиламин-N-оксид, гемоглобин, эритроцит, ранг кўрсаткичи.

SURGICAL METHODS FOR THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL BLEEDING: A REVIEW OF THE LITERATURE AND IMPROVED TACTICS

D.S. Kholikova

Andijan State Medical Institute

Abstract.

All over the world, diseases of the cardiovascular system, especially ischemic heart diseases, are among the main causes of death.

Despite the fact that a number of effective drugs are used in the treatment of ischemic heart disease (IHD) in our country, the risk of death from them is still high. The introduction of new modern laboratory and instrumental diagnostic methods and introduction into practice created new conditions for studying the composition of microbiota in human intestines and various diseases related to metabolic activity. In most cases of IHD, intestinal microbiota and metabolic disorders are observed. The balance of intestinal microbiota is one of the important factors determining human health. But the dysbiotic state of the intestine causes various diseases, including atherosclerosis, which causes IHD. Therefore, a new approach to the early diagnosis, prevention, and treatment of heart diseases and their complications caused by intestinal dysbiosis among the population is important.

The proposed Determination of the dependence of the general blood analysis indicator on the level of Trimethylamine-N-oxide when studying the metabolic activity of intestinal microbiota in ischemic heart diseases.

Material and methods: The study was conducted in 90 patients with ischemic heart disease and 30 healthy controls without coronary artery disease. Blood analysis, trimethylamine-N-oxide, and fecal microflora status of all study participants were studied before and after treatment.

Results: The effect of complete blood analysis parameters on TMAO in patients with ischemic heart disease was evaluated.

Conclusion: A 10-fold decrease in hemoglobin in the total blood analysis of the subjects was found due to the increase in the concentration of TMAO in the blood [OR = 0.09]. Using Euler's constant confidence interval and Fisher's R value, the results were shown to be statistically significant [CI 95% (0.02-0.32) p-value <0.001]. In addition, 5.2 times the probability of a moderate decrease in hemoglobin was established [OR = 5.19].

Key words: ischemic heart disease, microbiota, trimethylamine-N-oxide, hemoglobin, erythrocyte, color index

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТРИМЕТИЛАМИНА-N-ОКСИДА

Д.С. Холикова

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация.

Во всем мире заболевания сердечно-сосудистой системы, особенно ишемическая болезнь сердца, входят в число основных причин смертности.

Несмотря на то, что в нашей стране при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) применяется ряд эффективных препаратов, риск смерти от них по-прежнему высок. Внедрение и внедрение в практику новых современных лабораторных и инструментальных методов диагностики создали новые условия для изучения состава микробиоты кишечника человека и различных заболеваний, связанных с метаболической активностью. В большинстве случаев ИБС наблюдаются нарушения кишечной микробиоты и метаболические нарушения. Баланс кишечной микробиоты является одним из важных факторов, определяющих здоровье человека. Но дисбиотическое состояние кишечника вызывает различные заболевания, в том числе и атеросклероз, который вызывает ИБС. Поэтому важен новый подход к ранней диагностике, профилактике и лечению заболеваний сердца и их осложнений, вызванных дисбактериозом кишечника, у населения.

Цель исследования определение зависимости показателя общего анализа крови от уровня Триметиламин-N-оксида при изучении метаболической активности микробиоты кишечника при ишемической болезни сердца.

Материал и методы: Исследование проведено у 90 пациентов с ишемической болезнью сердца и 30 здоровых лиц без ишемической болезни сердца. Анализ крови, триметиламин-N-оксид и состояние фекальной микрофлоры всех участников исследования были изучены до и после лечения

Результаты: Оценено влияние показателей общего анализа крови на ТМАО у больных ишемической болезнью сердца.

Заключение: Обнаружено 10-кратное снижение гемоглобина в общем анализе крови испытуемых за счет повышения концентрации ТМАО в крови [ОШ = 0,09]. Используя постоянный доверительный интервал Эйлера и значение R Фишера, результаты оказались статистически значимыми [ДИ 95% (0,02–0,32), p-значение <0,001]. Кроме того, установлена 5,2-кратная вероятность умеренного снижения гемоглобина [ОШ=5,19].

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микробиота, триметиламин-N-оксид, гемоглобин, эритроцит, цветовой показатель.

ЮИК билан хасталанганларнинг умумий қон таҳлил натижаларини ўрганиш учун Андижон давлат тиббиёт институти 1-терапия бўлимида ётиб даволанган 90 нафар бемор ва 30 нафар соғлом кишилар тадқиқотга жалб қилинди. Изланиш давомида барча беморларда

лаборатор текширувлар тўлиқ олиб борилди ва жами текширилганлар 120 нафарни ташкил этди. Уларда умумий қон кўрсаткичларини ўзгариши ўрганилди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал.

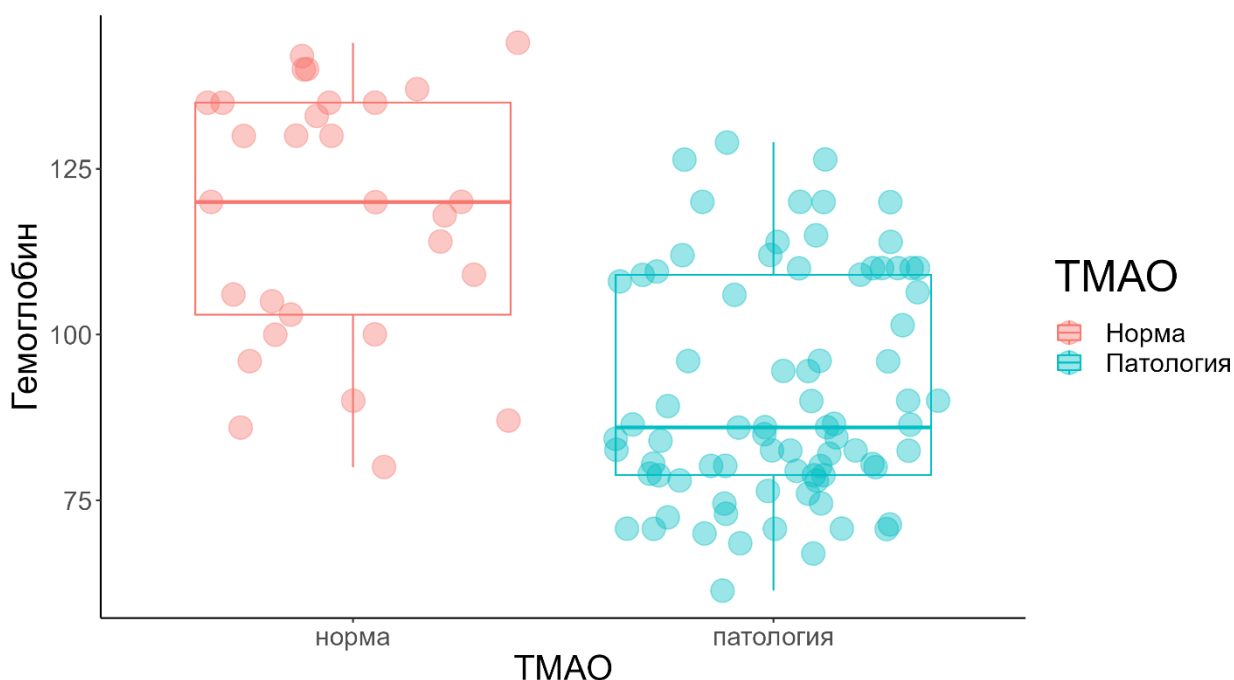
Триметиламин-N-оксид даражасига боғлиқ равишда умумий қон таҳлили кўрсаткичларини ўзгариши

Ўзгарувчанлар		ТМАО ортган (N=90)	ТМАО меъёрида (N=30)	P	Жами (N=120)
Гемоглобин	Меъёрида	14 (15,6%)	16 (53,3%)	<0.001	30 (25%)
	Енгил	32 (35,6%)	10 (33,3%)		42 (35%)
	Ўрта оғир	42 (46,7%)	3 (10,0%)		45 (37,5%)
	Оғир	2 (2,2%)	1 (3,3%)		3 (2,5%)
Эритроцитлар	Меъёрида	18 (20,0%)	25 (83,3%)	<0.001	43 (35,8%)
	Патология	72 (80,0%)	5 (16,7%)		77 (64,2%)
Қонни ранг кўрсаткичи	Гипохром	69 (76,7%)	13 (43,3%)	<0.001	82 (68,3%)
	Меъёрида	21 (23,3%)	17 (56,7%)		38 (21,7%)
Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги	Меъёрида	62 (68,9%)	23 (76,7%)	0.977	85 (70,8%)
	Патология	28 (31,1%)	7 (23,3%)		35 (29,2%)
Лейкоцитлар миқдори	Лейкоцитоз	22 (24,4%)	12 (40,0%)	0.314	34 (28,3%)
	Меъёрида	68 (75,6%)	18 (60,0%)		86 (71,7%)
Сегмент ядролилар	Меъёрида	81 (90%)	28 (93,3%)	0.385	109 (90,8%)
	Патология	9 (10%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

Натижада 1, 2, 3чи гуруҳлар орасида гемоглобин пасайиши кузатилди ва у 30 (25%) нафар беморда меъёр даражасида кузатилди, енгил 42 (35%), ўрта оғир 45 (37,5%) ва оғир 3 нафар (2,5%) тадқиқотга жалб этилганларда аниқланди ($p < 0,001$). Шунингдек айрим беморларда унинг ортиши ҳам қайд этилди. Қонни ранг кўрсаткичини

ўрганганимизда ТМАО ортиши билан гипохром камконлик кузатилиши 82 нафар беморларда 68,3% аниқланди. ($p < 0,001$). Қонда лейкоцитлар ($p < 0,314$), лимфоцитлар ($p < 0,385$), ва эритроцитлар чўкиш тезлигига ($p < 0,977$) ишончли тарзда ўзгаришлар ТМАО кўрсаткичи ўзгариши билан аниқланмади. Аниқланган боғлиқлик даражаси қуйида келтирилган расмларда ифодаланган.

- 1- расмда гемоглобин миқдорининг ТМАО даражасига боғлиқ ҳолда ўзгариши келтирилган. Расмда келтирилганидек аёлларда ТМАО ортишига параллел равишда гемоглобинни 2 баробарга пасайиши кузатилди.
- 2- аксинча ТМАО паст бўлган беморларда гемоглобин юқори кўрсаткичга эга бўлди ва бу жараённи ўзаро боғлиқлиги ишончли эканлиги қайд этилди ($p < 0,001$).



1-расм. Кузатувдагиларда гемоглобин кўрсаткичини триметиламин N-оксид таъсирида ўзгариши.

Тадқиқотга жалб қилинган тўртала гуруҳ беморлар умумий қон таҳлили кўрсаткичлари

Ўзгарувчанлар		1-гуруҳ (N=30)	2-гуруҳ (N=30)	3-гуруҳ (N=30)	4-гуруҳ (N=30)	Р	Жами (N=120)
Гемоглобин	Меъёрида	3 (10.0%)	6 (20%)	5 (16,7%)	16 (53.3%)	<0,001	30 (25%)
	Енгил	13 (43,3%)	10 (33,3%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)		42 (35 %)
	Ўрта оғир	14 (46,7%)	13 (43.3%)	15 (50%)	3 (10,0%)		45 (37.5%)
	Оғир	1 (3,3%)	1 (3.3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)		3 (2.5%)
Эритроцит	Меъёрида	6 (20,0%)	6 (20,0%)	6 (20,0%)	25 (83.3%)	<0,001	43 (35,8%)
	Патология	24 (80,0%)	24 (80,0%)	24 (80,0%)	5(16.7%)		77 (64,2%)
Қон ранг кўрсаткичи	Гипохром	26 (86.7%)	26 (86.7%)	17 (56.7%)	13 (43.3%)	<0,001	82 (68.3%)
	Меъёрида	4 (13.3%)	4 (13.3%)	13 (43.3%)	17 (56.7%)		38 (31.7%)
Эритроцит чўкиш тезлиги	Меъёрида	22 (73.3%)	24 (80.0%)	16 (53.3%)	23 (73.3%)	0.977	85 (70,8%)
	Патология	8 (26.7%)	6 (20.0%)	14 (46.7%)	7 (26.7%)		35 (29,2%)
Лейкоцит миқдори	Лейкоцитоз	7 (23,3%)	7 (23,3%)	8 (26.7%)	12 (40.0%)	0.314	34 (28,3%)
	Меъёрда	23 (76,7%)	23 (76,7%)	22 (73,3%)	18 (60.0%)		86 (71,7%)
Сегмент ядроли	Меъёрда	27 (90,0%)	27 (90,0%)	27 (90,0%)	28 (93.3%)	0.385	109 (90,8%)
	Патология	3 (10,0%)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	2 (6,7%)		11 (9,2%)

Қон таҳлилида меъёрдаги кўрсаткичлар асосан назорат гуруҳидаги беморларда кузатилди. Қолган барча асосий гуруҳдагиларда гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, қон ранг кўрсаткичи ва сегмент ядроли шаклли элемент кўрсаткичларини пасайиши триметиламин N-оксидни ортиши билан параллел кечди. Ушбу кўрсаткичларни ишончлилик даражаси 3-жадвалда келтирилган.

Юқоридаги расмларда келтирилганидек қонда ТМАО концентрациясининг ортишига мос равишда кузатувга олинганларнинг умумий қон таҳлили кўрсаткичларида ҳам ўзгаришлар кузатилди. Жумладан, унинг миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши гемоглобин кўрсаткичларини ишончли пасайганлигини кўрсатди [OR = 0.09]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р

қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.02-0.32) p-value <0.001].

Жадвал 3.

Кузатувга олинган беморлар қон кўрсаткичларини ишончлилик даражалари

Ўзгарувчанлар	OR	95 CI	P		
Гемоглобин	Меъерида	Ref.			
	Енгил	0,09	0,02	0,32	<0,001
	Оғир	579,29	0	0	0,991
	Ўрта оғир	5,19	1,44	24,7	0,019
Эритроцит	Меъёрида	Ref.			
	Патология	25,00	8,41	93	<0,001
Қон ранг кўрсатгич	Меъерида	Ref.			
	Гипохром	0,12	0,04	0,31	<0,001
Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги	Меъёрида	Ref.			
	Патология	0,86	0,32	2,48	0,772
Лейкоцит миқдори	Меъерида	Ref.			
	Лейкоцитоз	1,77	0,7	4,37	0,216
Сегмент ядроли	Меъёрида	Ref.			
	Патология	2,16	0,62	8,82	0,244

ТМАО даражасини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “эритроцит” кўрсаткичининг патологик пасайиб кетиш эҳтимоллигини 25 баробарга ортишига сабаб бўлиши клиник тасдиқланди [OR = 25.00], Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини кўрсатди [CI 95% (8.41-93.00) p-value <0.001].

Шунингдек, унинг миқдорини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “қон ранг кўрсатгич” даражасини нормада бўлиш эҳтимоллигини 9 баробарга пасайтириб юбориши мумкинлигини кўрсатди [OR = 0.12]. Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг P қиймати ҳам олинган натижалар статистик ишончли эканлигини тасдиқлади [CI 95% (0.04-0.31) p-value <0.001].

ТМАО миқдорини қонда меъёрдан ортиқча бўлиши “Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги”га бўлган таъсири кучсиз эканлиги аниқланди [OR = 0.86] Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч

интервали ва Фишернинг Р қиймати ёрдамида эса ушбу таъсир статистик ишончли эканлиги қайд этилди [CI 95% (0.32-2.48) p-value =0.772].

Ўтказилган таҳлиллар асосида ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Лейкоцитлар кўрсаткичини” нормада бўлиш эҳтимоллигини 1.7 баробар юқориликка олиб келиши тасдиқланди [OR = 1.77]. Лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ушбу таъсир статистик аҳамиятга эга эмаслигини кўрсатди [CI 95% (0.7-4.37) p-value =0.216].

ТМАО миқдорини меъёридан ортиқча бўлиши “Сегмент ядроли” ҳужайралар кўрсаткичининг патологик даражада бўлиш эҳтимоллигини 2.16 баробар ортишига сабаб бўлишини кўрсатди [OR = 2.16], лекин, Эйлер константаси асосида ҳисобланган ишонч интервали ва Фишернинг Р қиймати ушбу таъсир статистик аҳамиятга эга эмаслигини тасдиқлади [CI 95% (0.62-8.82) p-value =0.244].

Хулосалар. Ушбу маълумотларга асосланиб, тадқиқотга жалб қилинган беморларда ТМАО ва ХЦК-8 миқдори ўрганилди ва уларни ичак микробиотасини ўзгаришига таъсири баҳоланди.

1. ТМАО концентрациясининг қонда ортиши оқибатида кузатувдагиларни умумий қон таҳлили кўрсаткичларида гемоглобинни 10 баробар пасайиши аниқланди.

2. Шунингдек, ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Эритроцит” кўрсаткичининг патологик даражада пасайиб кетиш эҳтимоллигини 25 баробарга ортишига сабаб бўлиши клиник асосланди.

3. ТМАО миқдорини меъёрдан ортиқча бўлиши “Қон ранг кўрсаткичини” ҳам 9 баробар пасайишга клиник сабаб бўлиши қайд этилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Rohrmann S, Linseisen J. Processed meat: the real villain? *Proc Nutr Soc.* 2016 Aug;75(3):233-41. doi: 10.1017/S0029665115004255. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26621069
2. Ross R./ "Cell biology of atherosclerosis," // *Annual Review of Physiology*, vol. 57, pp. 791–804, 1995.:
3. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake // *Progress in molecular biology and translational science.* – Academic Press, 2013. – V. 114. – P. 277-279
4. Sekiguchi T. Gastrin Family // *Handbook of Hormones.* – Academic Press, 2016b. – P. 172-173, e20-2
5. Shen J, Wilmot KA, Ghasemzadeh N, Molloy DL, Burkman G, Mekonnen G, Gongora MC, Quyyumi AA, Sperling LS. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:425-49. doi: 10.1146/annurev-nutr-011215-025104. Epub 2015 May 13. PMID: 25974696.
6. Silva FM, Giatti L, Diniz MFHS, Brant LCC, Barreto SM. Dairy product consumption reduces cardiovascular mortality: results after 8 year follow-up of ELSA-Brasil. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):859-869.
7. Spence J. D., Jenkins D. J., Davignon J. Egg yolk consumption and carotid plaque // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 224, № 2. – P. 469-473
8. Sun, G.; Yin, Z.; Liu, N.; Bian, X.; Yu, R.; Su, X.; Zhang, B.; Wang, Y. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 493, 964–970.
9. Tang W. H., Wang Z., Levison B. S., Koeth R. A., Britt E. B., Fu X., Wu Y., Hazen S. L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 368, № 17. – P. 1575-1584
10. Tang, W.H.W.; Backhed, F.; Landmesser, U.; Hazen, S.L. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, 73, 2089–2105, doi:10.1016/j.jacc.2019.03.024.
11. Tang, W.W.; Kitai, T.; Hazen, S.L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ. Res.* 2017, 120, 1183–1196.;
12. The World Health Report 2002: Reducing risks, Promoting healthy life [Text] / Geneva: World Health Organization, 2002. – 230 p.
13. The, L. GBD 2017: A fragile world. *Lancet (Lond. Engl.)* 2018, 392, 1683.;
- Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115–126, doi:10.1056/NEJM199901143400207.;

14. Theocharidou E., Dhar A., Patch D. Gastrointestinal motility disorders and their clinical implications in cirrhosis //Gastroenterology research and practice. – 2017. – V. 2017 -C. 1-3
15. Thushara, R.M.; Gangadaran, S.; Solati, Z.; Moghadasian, M.H. /Cardiovascular benefits of probiotics: A review of experimental and clinical studies. //Food Funct. 2016, 7, 632–642
16. Turnbaugh, P.J.; Ley, R.E.; Mahowald, M.A.; Magrini, V.; Mardis, E.R.; Gordon, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006, 444, 1027–1031, doi:10.1038/nature05414.;
17. Ufnal, M.; Jazwiec, R.; Dadlez, M.; Drapala, A.; Sikora, M.; Skrzypecki, J. Trimethylamine-N-oxide: A carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *Can. J. Cardiol.* 2014, 30, 1700–1705.
18. Ufnal, M.; Zadlo, A.; Ostaszewski, R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition* 2015, 31, 1317–1323.
19. Wang H. H., Portincasa P., Wang D. Q. H. The cholecystokinin-1 receptor antagonist devazepide increases cholesterol cholelithogenesis in mice //European journal of clinical investigation. – 2016. – V. 46. – №. 2. – P. 163-167.
20. Wang HH, Liu M, Portincasa P, Tso P, Wang DQ. Lack of endogenous cholecystokinin promotes cholelithogenesis in mice. *NeurogastroenterolMotil.* 2016 Mar;28(3):364-75. doi: 10.1111/nmo.12734. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26604077; PMCID: PMC4760924