

## СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМ КОМОРБИД КЕЧИШИНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА БИГУАНИДЛАРНИНГ ТУТГАН ЎРНИ

<sup>1</sup>КУРБОНОВ А.К., <sup>2</sup>РАХИМОВ А.Н.

<sup>1</sup>Тошкент давлат стоматология институти, Тошкент, Ўзбекистон

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги  
1-сонли марказий клиник шифохонаси, Тошкент, Ўзбекистон

**Хулоса.** Дунё аҳолисининг катта қисми юрак етишмовчилиги (ЮЕ) ва метаболик синдром (МетС) касалликларидан азият чекиши сир эмас. Ваҳоланки, МетС юрак қон томир касалликлари хавф омилларидан бири бўлибгина қолмасдан, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) мавжуд бўлган беморларнинг 61% да учраб коморбид ҳолатларнинг асосий компонентига айланган. 2020 йилда ривожланган давлатларда метаболик синдромдан азият чекган беморлар сони 19,27% ни ташкил қилган бўлса, ўсиш тенденцияси 2025 йилга келиб ушбу кўрсаткичнинг 3 баробарга ошиб, ушбу кўрсаткичнинг деярли 60% яқинлашиши прогноз қилинмоқда. Метаболик синдромда кузатиладиган инсулинга резистентлик, қандли диабет ва дислипидемик ҳолатлар юрак фаолиятига салбий таъсир кўрсатади ва бу ўз навбатида юрак етишмовчилигини ривожлантиради. Метаболик синдром юрак-қон томир касалликларининг ривожланишида муҳим хавф омилли бўлиб, уни эрта диагностика қилиш ва тўғри даволаш коморбид ҳолатлар, ногиронлик, ва эрта ўлим кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади.

**Калит сўзлар:** Юрак-қон томир касалликлари, сурункали юрак етишмовчилиги, метаболик синдром, метформин артериал гипертензия, семизлик, қандли диабет, инсулинга резистентлик, гиперинсулинемиянинг, дислипидемия.

### ВЛИЯНИЕ БИГУАНИДОВ ПРИ КОМОРБИДНЫХ СЛУЧАЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

<sup>1</sup>Қурбонов А.К., <sup>2</sup>Раҳимов А.Н.

<sup>1</sup>Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент,  
Узбекистан,

<sup>2</sup>Центральная клиническая больница №1 при Администрации Президента  
Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

**Резюме.** Не секрет, что большая часть населения земного шара страдает сердечной недостаточностью (СН) и метаболическим синдромом (МС).

Несмотря на то, что МС является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, он становится компонентом коморбидных состояний в 61% случаев у больных с хронической сердечной недостаточностью. В 2020 году количество больных метаболическим синдромом в развитых странах составило около 19,27%, а к 2025 году прогнозируется тенденция роста увеличения в 3 раза и приближения этого показателя почти к 60%. Инсулинорезистентность, сахарный диабет и дислипидемические состояния, наблюдаемые при метаболическом синдроме, негативно влияют на работу сердца, что в свою очередь приводит к развитию сердечной недостаточности. Метаболический синдром является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а его ранняя диагностика и правильное лечение приводят к снижению коморбидных состояний, инвалидизации и ранней смертности.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, метформин, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия.

#### EFFECT OF BIGUANIDES IN COMORBID CASES OF CHRONIC HEART FAILURE AND METABOLIC SYNDROME.

<sup>1</sup>A.K. Kurbonov, <sup>2</sup>A.N. Rakhimov

<sup>1</sup>Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital No. 1 under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

**SUMMARY.** It is no secret that most of the world's population suffers from heart failure (HF) and metabolic syndrome (MS). Despite the fact that MS is one of the risk factors for cardiovascular diseases, it becomes a component of comorbid conditions in 61% of cases in patients with chronic heart failure. In 2020, the number of patients with metabolic syndrome in developed countries was 19.27%, and by 2025, a growth trend is predicted to increase by 3 times and approach this figure to almost 60%. Insulin resistance, diabetes mellitus and dyslipidemic conditions observed in the metabolic syndrome negatively affect the functioning of the heart, which in turn leads to the development of heart failure. Metabolic syndrome is an important risk factor for the development of cardiovascular diseases, and its early diagnosis and proper treatment lead to a decrease in comorbid conditions, disability and early mortality.

**Key words:** cardiovascular diseases, chronic heart failure, metabolic syndrome, metformin, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia.

Метаболик синдром, шунингдек, 2 тип қандли диабет (2-тип ҚД) дунё мамлакатларида соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири бўлиб, юрак етишмовчилиги билан ҳасталанган беморларда энг кўп учрайдиган коморбид ҳолатлар ҳисобланади. Шу сабабли, бу гуруҳдаги беморларда қондаги қанд миқдорини назорат қилиш ҳамда замонавий барча талабларга жавоб берадиган, асоратлар юзага келишини етарлича пасайтирадиган ва ҳар томонлама таъсир доирасига эга фармакологик ёндашувни танлаш, СЮЕ нинг олдини олиш ва прогнозини яхшилаш учун талаб қилинадиган энг муҳим ечим ҳисобланади. Ҳозирги вақтда танлов препаратлари сифатида янги ва бир қатор йирик илмий тадқиқотларда юрак-қон томир асоратларига бевосита таъсир қиладиган ҳамда уларнинг нохуш хавфини камайтирадиган бигуанид ва натрий/глюкоза ко-транспортёр 2 ингибиторлари кўрсатилади. Бошқа антигипергликемик дорилар билан солиштирганда натрий/глюкоза ко-транспортёр 2 ингибитори ва бигуанидларнинг хавфсизлиги ва айниқса СЮЕ бор беморлар учун касалланиш ва ўлимни камайтириши бир неча юзлаб тадқиқотларда ўз исботини топган [8, 23, 28, 34]. Бу борада антигипергликемик дорилар орасидан биринчилардан бўлган ҳамда таъсир доираси жиҳатидан устун дори воситаларидан бўлган бигуанидлар марказий ўринда туради [2, 5, 14].

Антигипергликемик препарат диметил бигуаниднинг (метформин) шифобахш хусусиятлари 1957 йилда Европада дастлаб аниқланган бўлиб, тахминан ўттиз йил ўтгач, АҚШда рўйхатга олинган. Метформиннинг ўзоқ тарихи ўрта асрларга бориб тақалади, ўша даврларда француз лилияси (*Galega officinalis*) таркибида мавжуд бўлган фаол брикма галегиндан (изоамилен гуанидин) табиблар тез-тез сийиш билан оғриган одамларни даволашда ишлатишган [9, 12]. Бугунги кунда метформин диабетни даволаш учун энг кўп буюрилган дори бўлиб, уни ҳар куни бутун дунё бўйлаб миллионлаб беморлар, шу жумладан СЮЕ билан касалланганлар қабул қилишади [14, 15]. Глюкоза даражасини пасайтирадиган самарадорлиги, хавфсизлиги, тана вазнига ижобий таъсири ва арзонлиги туфайли метформин кўплаб илмий ташкилотлар томонидан ҚД билан оғриган беморларни даволашда биринчи даражали танлов препарати сифатида кўллаб-қувватланади. Ушбу дори воситасининг фойдаланиша кўрсатмалар кенглиги юрак-қон томир касалликлари ва ўлим кўрсаткичларига бевосита ижобий таъсир кўрсатганлиги сабабли ушбу препаратнинг фаоллиги кундан-кунга ошиб, янада мустаҳкамланмоқда. Ўз навбатида, ушбу препаратнинг устунликлари 10 йиллик Буюк Британиянинг истиқболли қандли диабетга бағишланган тадқиқотларида (ББКДТ) ёрқин даражада намоён бўлган [29]. Вақт ўтиши билан кўплаб нашрлар метформиннинг СЮЕ да афзалликларини таъкидлади ва 2013 йилда Америка Диабет Ассоциацияси (АДА) ва Европа Қандли диабетни ўрганиш ассоциациясининг қўшма баёнотида ушбу препаратни

ҚД нинг 2 типиди биринчи қатор дори воситалари сифатида тавсия қилди [17]. Ушбу ташкилотларнинг баёнотига кўра, бугунги кунда СЮЕ мавжуд беморларда Метформин препаратини қўллашга қарши кўрсатмалар пайдо бўлгунига қадар давом эттириш позицияни ханузгача кучини йўқотмаган [1, 14].

АҚШда метформин рўйхатдан ўтгандан кўп ўтмай, СЮЕда фойдаланиш мутлақ қарши кўрсатмалар рўйхатига киритилган, бунга сабаб қилиб, 1970-йилларда иккита бигуанид, фенформин ва буформиндан олдинган салбий тажрибанинг натижасияний лактоацидознинг келиб чиқиши бўлган [10]. Ундан сўнг кейинги йилларда олиб борилган тадқиқотларда ва клиник амалиётда лактоацидознинг юзага келиш хавфи жуда паст бўлганлиги сабабли, ҳар 100 000 бемор йилига 10 тадан кам ҳолат [16, 18] бўлганлиги сабабли, бу кўрсатма эътибордан қарши кўрсатмалар рўйхатидат олиб ташланди. Шу билан бирга, бу борадаги маълумотлар, СЮЕ билан оғриган диабетга чалинган беморларда метформинни қўллашнинг фойдалари потенциал хавфдан юқори эканлигини аниқ далиллар аниқланмагунча маълумотлар базаси тўпланди. Ушбу маълумот асосида 2006 йилда озик-овқат ва фармацевтика идораси метформинни СЮЕ да қўллаш қарши кўрсатмасини бутунлай олиб ташлади [13, 26].

Сўнги йилларда глюкогонга ўхшаш пептид-1 рецепторлари агонистлари (ГўП1-РА) ва натрий-глюкоза ко-транспортёр-2 ингибиторларининг (НГКТ2-И) кардиоваскуляри тизимга ишончли ижобий таъсирини исботлангандан кейин метформин молекулаларига бўлган қараш бироз ўзгарди [13, 25]. Ҳозирги вақтда, ҳатто юқори ЮҚТК хавфи мавжуд бўлган, диабетли беморларда ҳамда метформинни метоболик синдром ва ҚД касалликларида биринчи даражали дори сифатида худди натрий-глюкоза ко-транспортёр-2 ингибиторлари билан бир қаторда СЮЕ ёки буйрак касаллиги, ва атеросклеротик кардиоваскуляри касаллиги бўлган беморларни даволашда уларни қўллаб-қувватлашни давом этмоқда [9]. Европа Кардиология Жамияти бунинг ўрнига, глюкогонга ўхшаш пептид-1 рецепторлари агонистлари (ГўП1-РА) ва натрий-глюкоза ко-транспортёр-2 ингибиторларини (НГКТ2-И) нишон аъзолар шикастланиши ёки бир нечта кардиоваскуляри хавф омиллари бўлган беморларда ва клиник жиҳатдан намоён бўладиган кардиоваскуляри коморбид касалликлари бўлган беморларда метформин ўрнини босувчи биринчи даражали терапия сифатида тавсия қилади [30].

Метформинни диабет учун асосий дори сифатида қолдиришнинг бир неча сабаб ва аргументлари мавжуд, ҳаттоки беморларда юқори даражадаги бир нечта кардиоваскуляри хавф омиллари мавжуд бўлса ҳам биринчи навбатда, узоқ муддатли фойдаланиш тажрибаси, ноҳўя таъсирларнинг жуда камлиги ва энг муҳими, кардиоваскуляри устунлигининг йигирма йилдан ортиқ вақт давомида исботланганлиги. Хулоса қилиб айтганда, шу пайтгача ўтказилган барча

тадқиқотларда метформин қиёсий кўрсаткич сифатида олинган бўлиб, янги глюкозани пасайтирувчи воситалар метформинли терапия фонидида ишлаган [31].

Метформиннинг таъсири глюкогонга ўхшаш пептид-1 рецепторлари агонистлари (ГЎП1-РА) ва натрий-глюкоза ко-транспортёр-2 ингибиторларидан (НГКТ2-И) фарқ қилади. Айниқса бу СЮЕ ва МетС жараёнларнинг молекуляр даражасидаги изчиллигига ва энергетик алмашинувининг бир неча босқичларига бевостита таъсир қилади [24].

Хужайраларда энергетик алмашинувлар бу каби коморбид ҳолатларда ўзгаради. АМФга боғлиқ киназа (АМФК) - бу хужайра энергия гомеостазида ҳал қилувчи рол ўйнайдиган ва хужайраларда кенг тарқалган серин-треонин протеин киназаси бўлиб, унинг нотўғри ишлаши ёки йўқлиги метаболик касалликларда кузатилади, биринчи навбатда инсулинга резистенлик билан боғлиқ бўлиб, диабетнинг патогенезида алоҳида аҳамиятга эга. Структуравий жиҳатдан АМФК каталитик  $\alpha$  домен ва иккита тартибга солувчи  $\beta$  ва  $\gamma$  доменларини ўз ичига олган гетеротримерик оқсил комплекси [32]. Кучли жисмоний машқлар, гипоксия ёки озуқавий етишмовчилик каби ҳолларда хужайра ичидаги АМФ/АТФ нисбатининг ошиши каталитик  $\alpha$  доменида аминокислота треониннинг (Thr172) фосфорланиши орқали АМФК ни фаоллаштиради [33]. Бу сайт асосан АМФК фаоллашувида иштирок этадиган сайтдир, бундан ташқари бошқа бир нечта аминокислота қолдиқлари фосфорланишида иштирок этади ва бир хил таъсир кўрсатади [47]. АМФ нинг тартибга солувчи  $\gamma$  домен билан уланиши АМФК ни ўзининг учта протеин фосфатазаси, 2А, 2С ва Mg<sup>2+</sup> /Mn<sup>2+</sup>га боғлиқ 1Е [48] томонидан дефосфорилланишдан сақлайди [32].

Хужайрада АМФ даражасининг ошиши билан анаэроб оксидланиш реакциялари фаоллаша бошлайди, сўнг, организм тизимли равишда паст энергия ҳолатига ўтади, АМФК энергия гомеостазини сақлаб қолиш учун АТФ истеъмол қилувчи анаболик йўллардан АТФ ҳосил қилувчи катаболик йўлларга ўтади. Натижада триглицеридлар ва оқсиллар синтези блокляниб, глюкоза ташиш, гликолиз ва ёғ кислоталари оксидланишини рағбатлантирилади [18]. Бу таъсирлар сон-саноксиз хужайра жараёнларини модуляция қилишда иштирок этадиган кўплаб қуйи оқим эффекторларининг фосфорланишидан келиб чиқади. Энзиматик фаолликни кескин тартибга солишдан ташқари, АМФК транскрипсиявий ўзгаришлар орқали метаболизмни адаптив равишда қайта дастурлаши мумкин [32].

Метформин митохондриял нафас олиш занжири комплекси I ни блокляш орқали ва фосфорланган-фосфорилланмаган-АМФК нисбатини ошириш орқали АМФК фаоллашишини кўрсатади. Шу сабабли, препарат метформин АМФ-деаминазани блокляй олиш хусусияти мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда

АМФК нинг билвосита фаоллаштирувчилари қаторига киради. Бу ҳолатда ҳам натижада АМФ/АТФ нисбатининг ошишига олиб келади, бу эса ўз навбатида АМФК фаоллашувини келтириб чиқаради. Охир оқибат, метформин энергия таъминоти ва фойдаланиш ўртасидаги номуносивликни оч қолганда ва жисмоний машқлар пайтида тўғрилайди. Шуниси эътиборга лойиқки, метформин АМФК доменлари билан бевосита боғланиб, энзиматик фаол гетеротримерик комплекснинг кўпайишини таминлайди [33].

Мавжуд маълумотлар метформиннинг бир қатор мураккаб ва кўп йўналишли плеиотропик таъсирларга асосланган ҳолда СЮЕ га қарши протектив хусусиятлар борлигини тасдиқлайди. Бир томондан, бигуанид бир нечта кардиоваскуляр хавф омилларини бартараф этиш орқали ва шунингдек эндотелиал дисфункцияни, оксидловчи стрессни ва яллиғланишни камайтириш орқали тизимли ва коронар атеросклерознинг олдини олади. Бундан ташқари, у юрак чап қоринчасига тўғридан-тўғри ижобий функционал ва тизимли таъсир кўрсатиб, уларнинг морфоло-функционал бирлигини таминлайди ва юракнинг систо-диастолик фаолиятини сақлайди [18].

Метформин қандли диабет мавжуд бўлган ёки бўлмаган одамларда, шу жумладан 1-тип диабет билан оғриган ЮИК ёки СЮЕ борбеморларда атеросклеротик касалликнинг ривожланиши ва кечишига ижобий таъсир кўрсатади [58]. Бунда препарат бир қанча атеросклеротик хавф омилларини бартараф қилади. Каламушларда олиб борилган тажрибада, метформин қон босимини маълум даражада пасайтирган, худди шундай ҳолат диабетга чалинган беморларда, айниқса глюкоза толерантлик ёки семизлик билан касалланган беморларда ҳам қон босимини сезиларли даражада пасайтириши кузатилган. Метформин СЮЕ бор беморларда қайд этилганидек, озик-овқат истеъмолини кунига 300 ккалгача камайтиради ва тана вазнининг пасайишига олиб келади, бу инсулинга сезгирликни оширади, яллиғланишни сусайтиради ва инсулт келиб чиқиш хавфини пасайтиради, юрак фаолиятида бир қатор ижобий ўзгаришларга олиб келади. Қонда триглицеридлар, ПЗЛП ва холестерин даражасини пасайтириши орқали атероматознинг олдини олади [14].

Юрак-қон томир асоратларига ҳам метформин сезиларли даражада таъсир қилади, жумладан ўткир коронар синдром пайтида гликемик назоратнинг оптимал даражада сақланиши юрак-қон томир асоратлари келиб чиқиш натижаларига ижобий таъсир қилиши бир неча тадқиқотларда исботланган. ББҚДТ баёнотига кўра глюкоза даражасини пасайтиришнинг интенсив терапиясига қаратилган клиник синовлардан кўра узоқ муддатли қабул қилинган тадқиқотларда ижобий натижалар кузатилган, шунингдек учта асосий тадқиқотда (ACCORD, ADVANCE ва DT) метформинни метаболик синдромнинг охириги босқичларида кўллаш беморларга ижобий таъсир кўрсатган [10, 11].

Метформиннинг асосий атеропротектив хусусияти фақат СЮЕ бор беморларда балки соғлолом беморларда ҳам метаболик синдром, семизлик ва ҚД га хос бўлган умумий инсулин резистентликни ва паст даражадаги яллиғланиш ва оксидловчи стресс билан боғлиқ тизимли дисметаболик муҳитни бартараф этишдан иборат бўлиб, бунинг натижасида артериал деворга, ҳам эндотелиал ҳужайраларга ҳам силлиқ мушак ҳужайраларига ижобий таъсир кўрсатиб, томирларни фиброзишдан ва ремоделишдан ҳимоя қилиш вазифасини бажаради [27].

Метформиннинг кўплаб кардиопротектив йўллари рағбатлантириши исботланган,  $\alpha 1$  суббирлиги асосан юрак эндотелиал ҳужайраларида ва  $\alpha 2$  суббирликлари кардиомиоцитларда жойлашган АМФК фаоллашуви орқали амалга оширилади. АМФК юрак даражасида энергия алмашинуви, оксил синтези, митохондриял бутунлик, аутофагия, оксидловчи стресс, яллиғланиш ва бошқаларни тартибга солишда иштирок этадиган кўплаб метаболик ферментларни, метаболитлар ташувчиларини ва сигнал йўллари молекулаларини фосфорланишида иштирок этади [32]. Далил сифатида шуни кўрсатиш мумкинки, метформин билан боғлиқ миокард тузилиши ва функциясидаги яхшиланишлар АМФК етишмовчилиги бўлган сичқонларда кузатилмаган ва аксинча метформин билан даволаш ўтказилган бешта метаанализ шуни кўрсатадики, метформин билан даволаш қилинган организмларда фосфорланган АМФК нинг миқдори кардиомиоцитлар даражасида назорат гуруҳи билан солиштирганда деярли икки баравар кўп бўлган [33].

Соғлом одамда юрак кардиомиоцитлари энергия мавжудлиги ва энергияга бўлган талабга қараб турли хилдаги субстратлардан фойдаланиши мумкин бўлса-да, юракнинг узлуксиз механик ишлаши учун зарур бўлган АТФ ишлаб чиқаришнинг асосий манбаи сифатида ёғ кислоталари ишлатилади, юракнинг бир текисда ишлаши учун талаб қилинган АТФ энергиясининг 70-90% ёғ кислоталарни оксидланиши натижасида пайдо бўлади. СЮЕ бор беморларда эса ушбу занжир кетма кетлиги узилади, ва натижада юрак кардиомиоцитларидаги метаболизм бузилиб, энергия синтезланишида чуқур ўзгаришлар узоқ ва мураккаб ривожланиши бошланади, бунда ёғ кислоталаридан АТФ энергияси синтезланиши ва фойдаланишнинг босқичма-босқич пасайиши кузатилади. Шунингдек глюкоза истеъмолнинг дастлабки юқори регуляцияси ва кейинчалик камайиши кузатилади. АТФ ишлаб чиқаришнинг камайиши юрак етишмовчилигининг ривожланганлигини ва унинг зурайиб боришини билдиради [29].

АМФК ни фаоллаштириш орқали метформин глюкозадан фойдаланиш, митохондриял нафас олиш ва АТФ синтезини яхшилайдиган бир қатор

кардиомиоцит реакцияларини келтириб чиқаради, бу эса систолик ва диастолик самарадорликни оширади. АМФК қуйи оқим медиаторлари eNOS, пероксисома пролифератори томонидан фаоллаштирилган рецептор-г коактиватор-(ПГС) 1а, ушбу реакцияларнинг асосий сабабчиси ҳисобланади [31].

Метформин томонидан қўзғатилган АМФК фаоллашуви ГЛЮТ4 мембранасининг транслокациясини ва инсулинга резистент кардиомиоцитларда глюкоза сўрилишини кучайтириши кузатилган. Бундан ташқари, гипертрофияланган каламуш юрак мускулларида метформин фосфофруктокиназа 1 (ПФК1) нинг фаоллигини чекловчи омилларни фаоллаштириш орқали гликолизни кучайтирди [30].

Метформин *in vivo* қўллаганда ёки *ex vivo* каламуш юраги перфузаматига қўшилганда юракдаги юкламалар миқдори сезиларли даражада пасайган, АМФК функциясининг активлиги пасайишининг олдини олиши кузатилган ва глюкозани қабул қилиш ва оксидланиш орасидаги мувозанат сақланиб, зарарли глюкоза б-фосфатнинг ҳужайра ичидаги тўпланишини олдини олинган. Глюкоза б-фосфатнинг сутемизувчиларда ўзидан пастда турган рапамицинни фаоллаштирилади, натижада эса эндоплазматик ретикулум стресси (ЭР) ва систолик дисфункциянинг ривожланиши кучаяди [31].

СЮЕ га хос бўлган инсулинга резистентлик миокарднинг метаболик мослашувини бузади, бу эса липидлар ва глюкозанинг мувозанатсиз сўрилишига олиб келади, бунинг оқибатида кардиомиоцитларда липидлар тўпланиши ва липотоксик моддаларнинг ривожланишини рағбатлартиради. Метформиннинг юрак липидлари метаболизми бузулишига юрак қон- томир тизими томонидан протектив таъсири ирсий гипертриглицеридемия билан касалланган предиабетли каламушларда ўрганилган бўлиб, бунда юрак қон- томир тизимига эктопик липидлар тўпланишининг камийиши билан тавсифланган. Метформин билан даволашдан сўнг асосий липоген фермент бўлган миокард стеароил-КоА-десатуразасининг пасайиши ва юракдаги глюкозанинг кўпайиши ва ёғ кислотанинг оксидланишининг пасайиши кузатилди [30]. Бир вақтнинг ўзида липотоксик оралик моддалар диацилглицеринлар ва лизофосфатидилхолиннинг тўпланиши камайганлиги кузатилган. Одамлар орасида ўтказилган тадқиқотда узоқ муддат давомида метформин қабул қилган беморлар юрак кардиомиоцитларда инсулин резистентлик маркерларининг (IRS-1 ва IRS-2) ва липоген омилларнинг (PPAR- $\alpha$  and SREBP-1c) камайиши билан боғлиқ бўлган липидлар тўпланиши камайиши кузатилди. [32].

Экспериментал далиллар шуни кўрсатадики, юрак етишмовчилигининг асосий сабаби бу юракнинг жисмоний ҳаракатида энергия синтезланишининг камайиши билан паст АТФ ҳосил бўлиши бўлиб, юу икки жараён тўғридан-тўғри юрак систолик функцияни бузади ва шу билан СЮЕ касаллиги кечишини

оғирлаштиради. Ушбу ҳолатда кардиомиоцитлардаги митохондриялар СЮЕ бор беморларда зарарланади, соғлом кардиомиоцитларда энергиянинг асосий қисми митохондрияларда нафас реакцияси ёрдамида синтезланиб юрак хужайраларининг тўлиқлигига таъминлайди. СЮЕ эса митохондриялар даражасида дегенератив ўзгаришлар кузатилганлиги сабабли СЮЕ митохондриял аномалиялар кузатилади ва булар орасида ЧҚ дисфункциясининг оғирлик даражаси ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик мавжуд [29]. Бундан ташқари, кардиомиоцитларнинг митохондриял фаоллиги миокарднинг кислородга талаб хажми ( $MVO_2$ ) билан чамбарчас боғланган, чунки оксидловчи фосфорилланиш юрак хужайраларининг энергия талабининг 95% ни қондиради. Шундай қилиб, метформин кардиомиоцитлар митохондрияларига тўғридан-тўғри таъсир қилиб уларни энергия билан таъминлаш вазифасини бажаради, СЮЕ да юрак фаолиятини яхшилаш учун патогенетик дори воситаси ҳисобланади [18, 25].

Экспериментал ва клиник тадқиқотлар шуни кўрсатадики, метформин кардиомиоцитлардаги митохондриял аномалияларни муваффақиятли бартараф этиши, митохондриял нафас олиш ва АТФ синтезини яхшилаши, митохондриял нафас олиш ва миокарднинг кислородга талаб хажмини камайтириши ва шу билан бир қаторда миокарднинг иш самарадорлигини ошириши аниқланган. Сичқонларда олиб борилган тадқиқотларда миокард инфарктдан сўнг СЮЕ бор беморларда метформинни етарли даражада қўллаш юрак систолик функциясини яхшилади, миокард хужайраларининг апоптозини камайтирди ва митохондриял функцияни яхшилаши аниқланган. Юқоридаги таъсирлар миокард тўқималаридаги иккита омилнинг активлвниши билан боғлиқ бўлади, яъний деацетилаз Сиртуин 3 (SIRT3) ва PGC-1 $\alpha$  фаоллашуви митохондрияда энергия синтезланишига тўғридан- тўғри таъсир қилади [32].

Диабет мавжуд бўлмаган пасайган отиш фракцияли СЮЕ бор беморлар жалб қилинган рандомизациялашган тадқиқотда метформиннинг юрак систолик ва диастолик таъсири ўрганилди бунда, ПЕТ ва трансторакал эхокардиографиядан фойдаланган ҳолда ўтказилган текширувда СЮЕ юор беморларга метформиннинг терапевтик дозаси берилиб, улар 3 ой давомида кузатилиб борилди. Бунда метформин билан 3 ойлик даволаш  $MVO_2$  нинг 17% га камайиши ва миокарднинг ишлаш самарадорлиги эса 20% га кўпайганлиги аниқланди. [32]. Ушбу препарат энергия тежовчи эффектга б-блокаторларга ёрдамчи компонент сифатида қўшилганда симбиотик тарзда уларнинг таъсир доираси янада кенгайди, бу миокарднинг ишлаш самарадорлигини 39% га ошириб, кардиомиоцитларнинг кислородга бўлган талабини 24% га камайтириши аниқланган. Умуман олганда, глюкоза метаболизмини, митохондриял функцияни ва АТФ ишлаб чиқаришни яхшилаш ва

кардиомиоцитларда липотоксикликни сусайтириш орқали метформин систолик ва диастолик самарадорликни оширади [18].

Оксидланиш стресси миокард етишмовчилигида кардиомиоцитлар гомеостазини бузадиган энг муҳим тажовузкор омиллардан бири ҳисобланади, ушбу жараёнда метформиннинг антиоксидант хусусиятлари юқоридаги стресс оксидланиш жараёнлари билан самарали тарзда курашади ва табиий NO синтезини ошириб, бир неча хилдаги механизмлар орқали митохондриял функцияни яхшилади [22].

Юракда NO синтазасининг уч хилдаги изоформаси экспрессияланади, эндотелиал хужайраларда эндотелиал NOS (eNOS) кардиомиоцитлар цитоплазмасида нейронлар (nNOS) ва индуктив NOS (iNOS). eNOS ва nNOS томонидан наномоляр миқдорда NO ишлаб чиқарилиб, бу организм учун физиологик жуда фойдали ҳисобланади. Юқорида айтиб ўтилгандай, 3 турдаги iNOS микромоляр концентрацияда NO ишлаб чиқарилиб, бу турдаги NOS томонидан ишлаб чиқарилган, NO ортиқча бўлиб, миокард қисқариш функциясининг бузилиши, шунингдек ЧҚ диастолик ва систолик функциялари учун салбий таъсир кўрсатиши кузатилган [19, 22]. Бунда ҳаддан ташқари юқори даражадаги NO миқдорининг тўпланиши, цГМФ иккиламчи мессенжерлар орқали протеин киназ Г ги фаоллаштиради бу ўз навбатида L-типдаги калций каналларини блоклайди ва натижада хужайраларга калций оқимини камайтирадиган шунингдек фосфодиестераза фаоллаштирган цГМФ цАМФ парчалади [24].

Метформин АМФК га боғлиқ фосфорланиш ва heat shock protein-9 билан боғланиш орқали eNOSни фаоллаштиради [4, 9, 13]. Маҳаллий NO ҳосил бўлишининг кўпайиши вазодилатация билан бирга оксидловчи стресс ва апоптознинг блоклашга олиб келади ва шу билан коронар қон оқимини, ва ЧҚ да кейинги юкломани камайтириб, унинг функциясини яхшилади [27, 34]. Бундан ташқари, *in vitro* тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ИЛ-1 бета *de novo* кардиомиоцитларда мРНК ва маҳаллий iNOS экспрессиясини кучайтиради, метформин эса моноцитларда липополисахарид (ЛПС) томонидан қўзғатилган iNOS ва NO ишлаб чиқаришни пасайтириб, ортиқча ишлаб чиқарилган NO нинг салбий таъсирини камайтиради [30].

Кардиомиоцитларда митохондриялар асосий энергия ишлаб чиқарувчи органеллалар ҳисобланади, агарда юрак хужайраларидаги митохондриялар функцияси бузилган бўлса, бунда организмда нафақат энергия ишлаб чиқиши пасаяди, бундан ташқари, ушбу зарарланган митохондриялар реактив кислород турларининг (РОС) асосий манбаига айланади, ушбу патологик жараёнда қўлланилган метформин эса оксидловчи стрессга қарши томонидан амалга ошириладиган бошқа тўсиқ митохондриял биогенезни рағбатлантиришдир [25,

31]. Н9С2 кардиомиоцитлари бўйича ўтказилган тадқиқотда метформин глюкоза миқдори баланд бўлган ва шу сабабли оксидловчи стресс кучайган беморларда АМФК ни фаоллаштириб, митохондриял биогенез билан боғлиқ транскрипсия омилларини (ПГС-1а, ядровий нафас олиш омили-1 ва -2) ва уларнинг экспрессиясини кучайтириш орқали органопротектив таъсир кўрсатади. [31].

Олдинги кузатишлар шуни кўрсатадики, Н9С2 кардиомиобластларига экзоген РОС қўлланилиши MAPKs ларнинг аъзоси Jun (JNK), N-терминал киназни (ЖНК) рағбатлантирди. Н9С2 кардиомиоцитларида ўтказилган тажрибаларда метформин қўлланилиши АМФК фаоллашуви ва JNK экспрессиясини бир вақтда блоклайди, бундан ташқари сигнал механизмлари орқали юқори глюкоза ва гипоксия/қайта кислородланиш шикастланиши натижасида келиб чиққан РОСнинг митохондриял ортиқча ишлаб чиқарилишини блоклайди. Шу билан бирга, метформин яллиғланишга қарши реакцияни юмшатди, бу яллиғланишга қарши цитокинларнинг (ТНФ-а, ИЛ-1а ва ИЛ-6) мРНКнинг сезиларли даражада ошиши кузатилган [24].

Оксидланиш стресси эндоплазматик ретикулум (ЭР) стрессининг фаоллашишига, ва бунинг оқибатида юракдаги хужайраларнинг аутофагия ва апоптознинг рағбатлантирувчиси ҳисобланади. Метформин ёрдамида АМФК фаоллашиши ЭР стрессидан келиб чиққан хужайра ўлимини камайтириши кузатилган [30].

Оксидланиш стресси билан чамбарчас боғлиқ бўлган яллиғланиш юрак етишмовчилигининг патофизиологиясида кўзғатувчи механизм сифатида қаралади, метформин ушбу жараёнда ҚД бор ва мавжуд бўлмаган беморларда глюкоза даражасини пасайтирувчи таъсиридан ташқари бир қанча яллиғланиш жараёнларидаги патологик реакцияларни блоклайди. Дарҳақиқат, метформинни қўллаш диабет билан оғриган беморларда, шунингдек, диабетга чалинган бўлмаган беморларда, шунингдек, COVID-19 диabetи билан оғриган беморларда яллиғланиш белгилари ва цитокинларнинг қондаги миқдорини сезиларли даражада пасайтириши кузатилган [28].

Оксидланиш стрессини тўқималарни шикастловчи асосий механизм бўлиб, бунда оксидланиш стрессини тасирида митохондрияларда РОС пайдо бўлиши кўпаяди ва яллиғланиш реакцияларининг зўрайишига сабаб бўлади, метформиннинг антиоксидант хусусиятлари ўз-ўзидан яллиғланишни сусайтириши мумкин. Бундан ташқари, метформин АМФК га боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган йўллар орқали ядровий омил кБ (НФ-кБ) сигналинини блоклаши туфайли тўғридан-тўғри яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади [21].

МИ томонидан кўзғатилган маҳаллий яллиғланиш реакциясининг модуляцияси инфаркт содир бўлган юрак тўқимасини ҳимоя қилиш ва СЮЕ ривожланишининг олдини олиш учун жуда муҳимдир. Каламушларда

изопротеренол келтириб чиқарадиган МИда метформиннинг юқори дозаларда қўлланилиши яллиғланиш реакцияларини тўхтатиши ва АМФК фаоллашиши ва кейинчалик Толл-ўхшаш рецепторлари 4 (ТЛР4) ни бостириш орқали МИ билан боғлиқ бўлган ЧҚ дисфункциясини тўхтатиши ва бир нечта яллиғланиш цитокин генлари экспрессиясини камайтириши аниқланган. Худди шундай, метформиннинг паст дозаси билан сурункали даволаш натижасида ТЛР4 сигнал йўллариининг узоқ муддат давомида блокланиши таъсирида МИ дан кейинги даврда юрак дисфункциясининг камайиши кузатилган. Бундан ташқари метформин бир неча кўп марказли тадқиқотларда фақатгина юракнинг органик касалликларида эмас, балки функционал, яллиғланишли касалликларида ҳам ижобий таъсир кўрсатганлиги қайд этилган [16].

МИ пайтида яллиғланиш реакциясини ўрганган, яқинда ўтказилган тадқиқот метформиннинг автофагияни фаоллаштириши ва кейинчалик миокард макрофаглариининг НЛРП3 воситачилигидаги яллиғланиш цитокинлари жавобини блоклаши мумкинлигини кўрсатди. Глюкоза миқдори баланд бўлган сичқонда метформин автофагия-НЛРП3 ўқиға худди шундай таъсирлар кўрсатиб, яллиғланишга қарши ва кардиопротектив жавобни шаклланишида воситачилик қилади. Ушбу натижалар диабетик сичқонларда ўтказилган олдинги тажрибаларга мос келади, ва бу АМФК сигнал йўли орқали 4 ой давомида юборилган метформин автофагия фаоллигини ошириши ва кардиомиопатиянинг олдини олиши исботланган [3, 31].

Умуман олганда, бир нечта тадқиқотлар метформиннинг оксидловчи стресс ва яллиғланишга ижобий таъсирини кўрсатади, бу икки муҳим жараён ўзаро бири-бири билан кучли боғлиқ бўлиб, бир-бировининг ривожланишини кучайтиради ва юрак ҳолатига ҳам тизимли, ҳам маҳаллий даражада таҳдид солади. Сўнгги йилларда метформин эпикардиал ёғ тўқимасини ривожланишидан ҳимоя қилиши исботланган, бу умумий микросиркуляция орқали миокард билан чамбарчас боғланган тузилма катталашганда адипокинларнинг зарарли секретор профилини олади, бу эса яллиғланиш механизмлари орқали юракка зарар етказиши сир эмас [15, 19, 21,].

Метформин миокард гипертрофияси ва фиброзининг сусайиши билан боғлиқ кучли ремоделингга қарши хусусиятларга эга бўлиб, гликемик ҳолат ва миокард шикастланишининг табиатидан қатъи назар, ЧҚ морфологияси ва систо-диастолик кўрсаткичларни сақлаб қолиши аниқланган. Ушбу ижобий натижалар итларда юрак уриш тезлигини ошириш орқали келтириб чиқарадиган СЮЕ моделида ва ишемия натижасида келиб чиққан сичқонлардаги юрак шикастланиши, ёки ўз-ўзидан гипертоник ҳолатларни келтириб чиқариш орқали, инсулинга чидамли ҳолатларда яхши намоён бўлди. Ушбу экспериментал моделларда метформин АМФК ни фаоллашуви юракнинг қайта тузилишини

пасайтириб, юрак морфо-функционал функциясини сақлаб қолди [19].

Бир неча тадқиқотлардан (MET-REMODEL) олган натижалар шуни кўрсатдики, юрак ишемик касалликлари мавжуд бўлган диабет бўлмаган беморлар 12 ойлик кузатув давомида метформин билан даволанганда ушбу беморларда ЧҚ массасининг пасайишини кузатилган. Юракни ремоделлашуви жараёнидаги энг асосий ва жиддий компонентларидан - бу коллагеннинг интерстициал тўпланиши, қаттиқликнинг кучайиши ва юрак мушакларининг релаксация фазасининг бузилишига олиб келиб, систо-диастолик функциясини бузади [6, 7].

Бир гуруҳ олимлар метформин миокард фиброзини камайтиришини ва ўсиш омили (ТГФ) - $\beta$ 1 нинг мРНК экспрессиясини пасайтириши орқали юрак фаолиятини яхшилашини кўрсатди. Кўндаланг аорта сиқилишига дучор бўлган сичқонларда ўтказилган яна бир тадқиқот метформин ҳужайрадан ташқари матрица оқсили генларининг экспрессиясини назорат қилиши мумкинлигини кўрсатди. Ушбу моделда бигуанид босимнинг ҳаддан ташқари юкланиши ва Смад3 омилининг фосфорилланиши ва унинг ядрога ТГФ- $\beta$ 1 томонидан стимуляция қилинган транслокацияси натижасида келиб чиққан ТГФ- $\beta$ 1 синтезини блоканишини кузатилган, бу эса юрак фибробластларида коллаген синтезининг пасайишига олиб келди [7, 18]. Метформин бирламчи кардиомиоцитларда ТГФ- $\beta$ 1, асосий фибробласт ўсиш омили ва ТНФ- $\alpha$  экспрессиясида АМФК воситачилигида уларнинг экспрессиясини камайтирди. Шунга кўра, АМПК $\alpha$ 1 блокланган сичқонларда МИ дан кейин одатдагидан камайган чандиқ ҳосил бўлган, бу юрак фибробласт ва миофибробластлар биологиясида ушбу киназнинг марказий ўринда эканлигини кўрсатади [10].

Юрак фибробластларнинг миофибробластларга ангиотензин (Анг) ИИ таъсири остида дифференциалланишини, юрак фиброзининг ривожланиши ва юракнинг патологик қайта тузилишидаги энг муҳим жараён бўлиб, метформин юрак фибробластларида Анг ИИ томонидан қўзғатилган протеин киназ С-NADPH оксидаза йўлини блоклаш орқали РОС ҳосил бўлишини камайтирди. Кўп жиҳатдан исботланганидек, метформин СЮЕ патофизиологиясининг иккита таркибий қисмига яъний миокард гипертрофияси ва интерстициал фиброзланишига бевосита таъсир қилади. Бундан ташқари, бигуанидлар гликирланган охириги маҳсулотлар (ГОМ) ишлаб чиқаришнинг камайишига олиб келади. Маълумотларга кўра, гликирланган охириги маҳсулотлар узоқ вақт мобайнида мавжуд бўладиган протеин коллагенининг ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради ва уларнинг интерстициал тўпланишга олиб келади, бундан ташқари уларнинг ферментатив парчаланишга чидамлилигини оширади [4, 20]. Метформин диабетик беморлар юрагида содир бўладиган ЧҚ ремоделланиш тавсифловчи гипертрофияниш ва фиброзланишга олиб келадиган асосий

жараённи ифодалайдиган кардиомиоцитлар апоптози ва ўлимнинг сезиларли даражада ошишини камайтиради. Бундан ташқари, итларда олиб борган тажрибаларда шуни кўрсатдики бигуанидлар таъсирида фаоллашган АМФК инкубация пайтидаги  $H_2O_2$  тасирида юзага келадиган кардиомиоцитларнинг апоптозини олдини олади [34]. Бошқа тажрибаларда бигуанидла сурункали миокард ишемияси мавжуд бўлган беморларда ҳам юқоридаги таъсирнинг кузатилишини тасдиқлади [16, 19,36].

Бир нечта кўп марказли тадқиқотлар метформиннинг юрак фаолиятига ижобий таъсирини тасдиқлайди, бунда метформин билан сурункали даволаш ўнг қоринча босимининг кўтарилишини ва ўпка кичик артерияси гипертрофияси даражасини пасайтирди. СЮЕ нинг турли экспериментал моделларида олтига тадқиқотнинг қисқача мета-таҳлилида метформин билан узоқ даволаш давомида ЧҚ систоло-диастолик хусусиятларининг яхшиланиши кузатилганлиги аниқланган, айниқса пасайган отиш фраксияли СЮЕ бор беморларда чап қоринча отиш фраксиясининг 8% га кўтарилганлиги кузатилган. Юқоридаги жараёнлар асосида, метформин молекулаларининг фосфокиназа А жойларининг кучайтирилган фосфорилланиши натижалари ётади. Ушбу ўзгариш кардиомиоцитларнинг қаттиқлигини камайтириши кузатилган, бу кардиомиоцитлар гипертрофияси ва интерстициал фиброз мавжуд, сақланган отиш фраксияли СЮЕ бор бўлган беморларнинг миокард биопсияларининг яққол кўрилган [17, 21,35].

Қандли диабет билан оғриган беморларда ўтказилган бир нечта тадқиқотда метформин ЧҚ дисфункциясини башорат қилиш имконини беришини аниқлашган. Бошқа тадқиқотларда эса метформин систо-диастолик функцияни сезиларли даражада яхшилагани аниқланган. Бундан ташқари, сақланган отиш фраксияли СЮЕ бор бўлган беморларда узоқ муддат давомида метформин қабул қилиши диастолик функцияни яхшилашдан ташқари гипертензив диабетга чалинган беморларда отилиш фракциясининг пасайиши ривожланишини кечиктириши аниқланган [21].

Метформин билан даволаш диабет ва юрак етишмовчилиги билан касалланган кекса беморларда ўлим хавфини 18% га камайтириши аниқланган [13]. СЮЕ (ФК III ва IV NYHA бўйича) бўлган диабетли беморларни қамраб олган когорт тадқиқотда метформин билан даволанган ва метформин билан даволанмаган беморларда бир йиллик омон қолиш мос равишда 91% ва 72% ни ташкил этдган. Бундан ташқари, метформин қабул қилувчи диабетга чалинган беморларда бутун эндотелиал тизимни зарарлайдиган COVID-19 касаллигининг кечиши ҳам енгиллашади ва касалхонада ўлим даражаси сезиларли даражада пасаяди [26, 30].

Умуман олганда, кичик ёки катта популяциялар бўйича олиб борилган

кўплаб тадқиқотлар метформин терапиясининг СЮЕ прогнозига ижобий таъсирини кўрсатга. Метформин билан ўлим хавфини камайтириш ААФ-И/АРБга қараганда пастроқ, аммо б-блокаторларга қараганда юқори ва ҳатто буйрак етишмовчилиги, МИ, семизлик ва бошқа бир қатор касалликлар мавжудлиги сабабли одатда клиник тадқиқотлардан четлаштирилган диабетли беморларда ҳам аниқланиши мумкин. Шунга кўра, кузатув тадқиқотларини тизимли кўриб чиқишда, метформин билан даволаш буйрак дисфункциясининг турли синфлари ва ЧҚОФ пасайиш даражасига бевосита таъсир кўрсатиб, уларнинг прогнозининг ижобий томонга йўналишига туртки беради [26].

### АДАБИЁТЛАР

1. Какорин С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. - 2015. - №2 40. - С. 52-60.
2. Пилюк Т.М., Пристром А.М. "Вариабельность сердечного ритма у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса" Журнал Гродненского государственного медицинского университета, vol. 20, no. 5, 2022, pp. 512-518.
3. Ройтман Александр Польшевич, Седова Н.А., и Годков М.А.. "Лабораторные показатели патологических изменений у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом" Клиническая лабораторная диагностика, vol. 66, no. 2, 2021, pp. 75-79.
4. Стаценко М.Е. Значение нарушений углеводного и липидного обмена в развитии нарушений микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Стаценко [и др.] // Клиническая медицина. - 2016. - Т. 94. - № 6. - С. 439-444.
5. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., and Спорова О.Е. "Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом" Российский кардиологический журнал, №. 6, 2010, ст. 28-33.
6. Федорова Т.А., Иванова Е.А., Семененко Н.А., Ройтман А.П., Тазина С.Я., Седова Н.А., and Рыбакова М.К.. "Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности" Клиническая медицина, vol. 98, no. 1, 2020, pp. 28-36.
7. Федорова Т.А., Семененко Н.А., Иванова Е.А., Рыбакова М.К., and Лоциц Н.В. "Особенности клинического течения сердечной недостаточности и морфо-функциональные показатели миокарда у пациентов пожилого и

старческого возраста с метаболическим синдромом" Клиническая геронтология, vol. 25, no. 5-6, 2019, pp. 18-23.

8. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. Российский кардиологический журнал. 2014;(3):63-71.

9. Asleh R, Sheikh-Ahmad M, Briasoulis A, Kushwaha SS. The influence of anti-hyperglycemic drug therapy on cardiovascular and heart failure outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Fail Rev.* 2018 May;23(3):445-459.

10. Basnet S, Kozikowski A, Makaryus AN, Pekmezaris R, Zeltser R, Akerman M, Lesser M, Wolf-Klein G. Metformin and Myocardial Injury in Patients With Diabetes and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score Matched Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015 Oct 22;4(10):e002314.

11. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan-Feb;56(4):369-81. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.016. Epub 2013 Oct 24.

12. Bell DSH, Goncalves E. Heart failure in the patient with diabetes: Epidemiology, aetiology, prognosis, therapy and the effect of glucose-lowering medications. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jun;21(6):1277-1290.

13. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021 Mar;42(3):199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19.

14. Ding Y, Zhou Y, Ling P, Feng X, Luo S, Zheng X, Little PJ, Xu S, Weng J. Metformin in cardiovascular diabetology: a focused review of its impact on endothelial function. *Theranostics.* 2021 Sep 9;11(19):9376-9396.

15. Eppinga RN, Hartman MH, van Veldhuisen DJ, Lexis CP, Connelly MA, Lipsic E, van der Horst IC, van der Harst P, Dullaart RP. Effect of Metformin Treatment on Lipoprotein Subfractions in Non-Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction: A Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction (GIPS-III) Trial. *PLoS One.* 2016 Jan 25;11(1):e0145719.

16. Eppinga RN, Kofink D, Dullaart RP, Dalmeijer GW, Lipsic E, van Veldhuisen DJ, van der Horst IC, Asselbergs FW, van der Harst P. Effect of Metformin on Metabolites and Relation With Myocardial Infarct Size and Left Ventricular Ejection Fraction After Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Feb;10(1):e001564.

17. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786.

18. Gundewar S, Calvert JW, Jha S, Toedt-Pingel I, Ji SY, Nunez D, Ramachandran A, Anaya-Cisneros M, Tian R, Lefer DJ. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin improves left ventricular function and survival in heart failure. *Circ Res.* 2009 Feb 13;104(3):403-11.
19. Han S, Wang C, Tong F, Li Y, Li Z, Sun Z, Sun Z. Triglyceride glucose index and its combination with the Get with the Guidelines-Heart Failure score in predicting the prognosis in patients with heart failure. *Front Nutr.* 2022 Sep 8;9:950338.
20. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):151-156. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.005. Epub 2018 May 28.
21. Hsu CN, Hsuan CF, Liao D, Chang JK, Chang AJ, Hee SW, Lee HL, Teng SIF. Anti-Diabetic Therapy and Heart Failure: Recent Advances in Clinical Evidence and Molecular Mechanism. *Life (Basel).* 2023 Apr 16;13(4):1024.
22. Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, Ko GJ. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2022 Jan 6;27(2):334.
23. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients.* 2020 Nov 14;12(11):3501.
24. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, van der Harst P, van der Horst-Schrivers AN, Wolffenbuttel BH, de Boer RA, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ; GIPS-III Investigators. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Oct;26(5):417-26.
25. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):14-20.
26. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;27(8):657-669.
27. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):845-854.
28. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:15-33.
29. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10):1421-1434.

30. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, Caturano A, Vetrano E, Aprea C, Albanese G, Di Martino A, Ricozzi C, Imbriani S, Sasso FC. Can Metformin Exert as an Active Drug on Endothelial Dysfunction in Diabetic Subjects? *Biomedicines*. 2020 Dec 22;9(1):3.

31. Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Monaco L, Ricozzi C, Imbriani S, Nevola R, Adinolfi LE, Sasso FC. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107879.

32. Wang XF, Zhang JY, Li L, Zhao XY, Tao HL, Zhang L. Metformin improves cardiac function in rats via activation of AMP-activated protein kinase. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011 Feb;38(2):94-101.

33. Zhang J, Huang L, Shi X, Yang L, Hua F, Ma J, Zhu W, Liu X, Xuan R, Shen Y, Liu J, Lai X, Yu P. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 24;12(23):24270-24287.

34. Қурбонов А.К. Юрак-қон томир касалликлари // - Тошкент. - Ўқув қўлланма. – 2023. – 183 бет.

35. Курбонов А.К., Гадаев А.Г., Нуриллаева Н.М. и др. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 25(7). – С. 95 - 103. doi:10.15829/1560-4071-2020-3476.

36. Қурбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг айрим патогенетик механизмларини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштириш // 14.00.06 - тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати. – Тошкент, 2020. – 61 б.