

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

Təşkilatın adı	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
Sənədin növü	Tibb Elmlər Doktoru adını almaq üçün Dissertasiya işinin ANNOTASIYASI
Tədqiqat işinin adı	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin disfunksiyasında metabolik, hormonal, genetik amillərin rolu və müalicənin optimallaşdırılması
Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin disfunksiyası
Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
Qeydiyyat tarixi	
Etika Komissiyasının qərarı	
İxtisas şifri	3205.01
İxtisasın adı	Daxili xəstəliklər
İcrəçinin statusu	Dissertant
İcrəçi	İsmayılova Şəlalə Qərib qızı
Təvəllüdü	02.06.1983
Cinsi	Qadın
İş yeri və vəzifəsi	Azərbaycan Tibb Universiteti I Daxili xəstəliklər kafedrasının assistenti
Əlaqə	ismailovashalala@mail.ru
Elmi rəhbər	-
Elmi məsləhətçi	Prof. Əzizov Vəsadət Əli oğlu
Sponsor	-
Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat	Azərbaycan Tibb Universiteti Tədris terapevtik klinika Bakı, Nəsimi rayonu, Mərdanov qardaşları 100, AZ1072
Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)	-
Şəhər və il	Bakı, 2023

<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraziət tarixi</i>	-
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	-
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	-
<i>Maraqların toqquşması</i>	Yoxdur

TƏDQİQATIN MƏZMUNU

<i>İşin adı</i>	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin disfunksiyasında metabolik, hormonal, genetik amillərin rolu və müalicənin optimallaşdırılması
<i>Problem</i>	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin funksiyasının pozulması ürək damar ağırlaşmalarının risk amilidir. BXX zamanı endotelin disfunksiyasının inkişafına metabolik, humoral, genetik amillərin təsiri, onun profilaktikası üsulları və müalicəsi haqda yetərli məlumat yoxdur.
<i>Məqsəd</i>	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin funksional vəziyyətinin qiymətləndirilməsi, ona metabolik, hormonal, genetik amillərin təsirinin öyrənilməsi, risk faktorlarının aşkarlanması, diaqnostika və müalicə üsullarının optimallaşdırılması
<i>Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)</i>	Tədqiqata böyrəklərin xronik xəstəliyi olan həm qadın, həm kişi olmaqla 20-65 yaş arası 180 xəstə, 50 nəfər praktik sağlam şəxs cəlb ediləcəkdir. Anamnestik məlumatlar, klinik-laborator müayinələr, instrumental müayinələrin nəticələrinə əsasən xəstələr BXX-nin yaranma səbəbinə görə 2 qrupa bölünəcəkdir: • diabetik nefropatiya mənşəli BXX olan xəstələr -90 nəfər • qeyri-diabet mənşəli BXX olan xəstələr -90 nəfər • Nəzarət qrupu - 50 nəfər praktik sağlam şəxs Tədqiqat zamanı hər iki qrupda endotelin funksiyası, ona metabolik və hormonal amillərin təsiri öyrənilərək alınmış nəticələr qruplararası müqayisə olunacaq. eNOS geninin polimorfizmi öyrənilərək, endotelin funksiyası ilə əlaqə müəyyənləşdiriləcək alınmış nəticələr həm qruplararası, həm də nəzarət qrupu ilə müqayisə olunacaq. Hər qrup özlüyündə 2 yarımqrupa bölünərək fərqli müalicə sxemi təyin olunacaqdır. Hər yarımqrup və qruplar üzrə müalicədən sonra klinik-laborator, instrumental müayinənin nəticələri müqayisəli təhlil ediləcəkdir.
<i>Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu</i>	1. Endotelin funksiyasını qiymətləndirmək üçün endoteldən asılı və endoteldən asılı olmayan vazodilatasiya müvafiq olaraq Celemajer metodu və

	nitroqliserin sınağı ilə,yuxu arteriyasının intima-me endotelin funksional vəziyyətini göstərən laborator müayinələrə (NO, En-1, VEGF), yuxu arteriyasının intima-media qatının qalınlığı (İMQ); 2. Qanda Ca, P,vitamin D nin təyini 3. Qanda PTH, FGF-23 təyini 4. Qanda sitokinlərin təyini (İL-6, İL-12,TNF-alfa) 5. BKİ m² /kq, Bel dairəsinin/Çanaq dairəsinə nisbəti 6. Lipid mübadiləsi göstəriciləri:Total xolesterol, triqliseridlər, yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər, aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər,leptin; 7. Qanda qlukoza, serum insulin, insulin rezistentliyin hesablanması ilə (HOMA indeksİ <2.55, Caro <0.33) 8. eNOS gen polimorfizminin təyini (DNT izolyasiyası və genotipləndirmə -PCR metodu)
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları	Böyrəklərin funksional vəziyyətinin təyini: qan zərdabında kreatininin təyini, qalıq azot, sidik cövhəri, sidik turşusu, proteinuriya, yumaqcıq filtrasiyası sürətinin təyin edilməsi (MDRD), qaraciyər sınaqları(ALT, AST, QQT) Böyrəklərin ultrasəs müayinəsi: böyrəklərin köndələn və eninə ölçüləri, parenximanın qalınlığı; böyrəklərin biopsiyası
Açar sözlər	Böyrəklərin xronik xəstəliyi, endotelin disfunksiyası, diabetik nefropatiya, eNOS gen polimorfizmi, SGLT-2 inhibitorları
Obyektinə görə işin növü	klirik – insanlarda aparılan tədqiqatlar
Məqsədinə görə işin növü	Müalicə Diagnostika Proqnozlaşdırmaq
Vaxta görə işin növü	Prospektiv
Klinik tədqiqatın modeli	Müşahidə-xəstə kontrol, klinik sınaq-randomizə kontrol
Obyekt – xəstələr (material)	BXX-nin yaranma səbəbinə görə xəstələr 2 qrupa bölünəcək: • 1-ci qrup –diabet nefropatiyası mənşəli BXX olan xəstələr -90 nəfər

	• 2-ci qrup - qeyri-diabet mənşəli BXX olan xəstələr - 90 nəfər • Nəzarət qrupu - 50 nəfər Hər xəstə qrupu özlüyündə aparılan müalicə sxemindən asılı olaraq, 2 yarımqrupa bölünəcək: 1-ci yarımqrup – standart müalicə sxemi qəbul edən xəstələr 2-ci yarımqrup- standart müalicəyə SGLT 2 inhibitoru əlavə olunmuş xəstələr
<i>Daxil etmə kriteriyaları</i>	20-65 yaş arası böyrəklərin xronik xəstəliyi diaqnozları təsdiq edilmiş xəstələr: Şəkərli diabet tip 2, xronik qlomerulonefrit (FSQS, MPQN, MQN), xronik pielonefrit, hipertenziv qlomeruloskleroz
<i>Çıxarma kriteriyaları</i>	Şəkərli diabet tip 1, lupus nefrit, tək böyrəyi olan xəstələr, terminal mərhələ BXX, tənzimlənməyən, ağır dərəcəli AH, ÜİX, bədxassəli şişlər, qaraciyər çatışmazlığı, sinir sistemi xəstəlikləri
<i>Randomizasiya üsulu</i>	Kompyuterdə təsadüfi seçimlə
<i>Müdaxilənin növü</i>	• Diaqnostik test – laborator müayinə üsulları – DNT izolyasiyası və genotipləndirmə – instrumental müayinə üsulları • Medikamentoz müalicə (SGLT 2inhibitoru)
<i>Müdaxilənin açıqlaması</i>	Müalicədən əvvəl bütün xəstələrin klinik vəziyyəti, laborator müayinələrdən- qanın ümumi analizi, sidinin ümumi analizi, qan zərdabında kreatinin, qalıq azot, sidik cövhəri, sidik turşusu, lipid profili, VEGF, TNF alfa, interleykin 6, İnterleykin 12, Ca, P, vitamin D, PTH, FGF-23, NO, Endotelin 1-in səviyyəsi, böyrəklərin struktur-funksional vəziyyəti tədqiq olunacaq, endoteldən asılı və asılı olmayan vazodilatasiya öyrəniləcək, təklif edilən müalicə sxeminin tətbiqindən sonra müayinələr təkrar ediləcəkdir
<i>Statistik və riyazi işləmlər</i>	Statistik işləmələr üçün parametrik və qeyri-parametrik statistikadan istifadə edilmişdir. Microsoft Excel 7.0 statistik proramdan istifadə ediləcəkdir Korrelyasiyanın qiymətləndirilməsi üçün Spirmen rəngli əmsalından istifadə ediləcəkdir. Göstəricilər arasında fərqlərin dürüslüyünün təyin edilməsi üçün Stüdent t-

	meyarından və Fişer metodundan istifadə edilmişdir. $p < 0,05$ olduqda fərqlər statistik dürüst hesab edəcəkdir.
Aktuallığı	Son 30 ildə Böyrəklərin xronik xəstəliyi (BXX) dünya populyasiyasında ölümə səbəb olan xəstəliklərin reyting siyahısında yüksəlmişdir[1,2]. 2017-ci ildə bu xəstəlik ölüm səbəbləri siyahısında 12-ci yerdə olsa da, 2040-cı ildə onun 5-ci yerə yüksəlməsi proqnozlaşdırılır [3]. Böyrəklərin xronik xəstəliyi təqribən 850 milyon xəstə sayı ilə hazırda əsas global ictimai prioritet hesab olunur [4,5]. Ürək damar xəstəlikləri (ÜDX) BXX zamanı ölüm və xəstəliyin ən əhəmiyyətli səbəblərindəndir[6]. Belə ki, terminal BXX-yə qədərki mərhələlərdə ÜDX bağlı ölüm sağlam populyasiya ilə müqayisədə 5-10 dəfə çox, terminal mərhələdə bu səbəbdən ölüm 50% təşkil edir[7]. Ənənəvi risk amillərinin təsir dərəcəsi böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı ürək-damar patologiyasının belə geniş yayılma dərəcəsini izah etmir [8,9,10]. Dolayısıyla anemiya, mineral metabolizm pozulmaları, oksidativ stres, iltihab və endotel disfunksiyası kimi böyrək xəstəlikləri ilə əlaqəli faktorların artmış ÜDX riskindən məsul olduğu düşünülməkdədir [11]. Bu risk faktorlarının böyrək xəstəliklərinin inkişafında rolunu aydınlaşdırmaq üçün davamlı tədqiqatlar aparılsa da, BXX-yə və onun proqressivləşməsinə genetik meyillik axtarışı tək cəmiyyət tədqiqatı üçün yeni istiqamətlər deyil, həm də müdaxilə üçün potensial hədəflər təklif etmişdir. Genom miqyaslı assosiasiya tədqiqatları (GWAS) böyrək xəstəliyinə meyillik və BXX-nin proqressivləşməsi ilə bağlı genləri tapmaq imkanını təklif edir [12]. Endotelin azot oksid sintaza (eNOS) bir çox orqan və hüceyrələrin funksiyasını tənzimləyən azot oksidi (NO) sintezində iştirak edən ən vacib fermentlərdən biridir. eNOS-un tək nukleotid polimorfizmlərinin (SNP) bir çox böyrək xəstəlikləri ilə əlaqəli olduğu aşkar edilmişdir. Bu polimorfizm ilk növbədə koronar xəstəliklər, ateroskleroz və arterial hipertenziya kimi müxtəlif ürək-damar xəstəlikləri ilə əlaqələndirilmişdir[13]. Bununla belə, eNOS gen polimorfizmləri ilə böyrəklərin xronik xəstəliklərində endotel və böyrəklərin funksional vəziyyəti arasındakı əlaqəni qiymətləndirmək üçün müvafiq tədqiqatlar

	aparılmamışdır. Bir sıra böyük klinik sınaqlar inandırıcı şəkildə sübut edir ki, Na glükoza kotransporter 2 inhibitorları (SGLT2) inhibitorları şəkərli diabet tip 2 xəstələrində ürək-damar nəticələrini yaxşılaşdırır, o cümlədən ürək-damar ölümü və ürək çatışmazlığından xəstəxanaya yerləşdirmə riskini azaldır[14,15,16].SGLT2 inhibitorlarının qeyri diabetik mənşəli xronik böyrək xəstəliklərində də xəstəliyin gedişinin proqressivləşməsini ləngitmək xüsusiyyətinin ola biləcək fikrini ortaya çıxartmışdır[17,18]. SGLT 2 inhibitorlarının diabetik və qeyri-diabetik mənşəli BXX-də böyrəklərin funksiyalarına təsiri öyrənilsə də, BXX zamanı endotelin funksiyasına təsiri yetərincə öyrənilməmişdir. BXX-nin bütün orqan və sistemlərə təsir etdiyindən ilkin olaraq qoruyucu tədbirlərin aparılması, və uyğun şəkildə müalicə etmək gərəklidir. Zamanında aparılan müvafiq müdaxilələr sayəsində həm böyrək çatışmazlığı ilə mübarizə daha təsirli təmin olunar, həm də yarana biləcək ağırlaşmaların qarşısı alınar.
Vəzifələr	1.BXX xəstələrində endotelin funksiyasının qeyri invaziv (EAVD, EAOVD, İMQ) və laborator üsullarla(qan zərdabında endotelin-1 (En-1), NO-azot oksidi, VEGF təyin) qiymətləndirilməsi; 2. Diabetik və qeyri-diabet mənşəli BXX xəstələrində endotel disfunksiyasının ağırlıq dərəcəsinin müqayisəli şəkildə öyrənilməsi; 4. BXX xəstələrində metabolik amillər ilə endotelin funksiyası arasında əlaqənin öyrənilməsi; 5. BXX xəstələrində hormonal amillərin (FGF-23, PTH) endotelin funksiyasına təsirinin öyrənilməsi; 6.Qanda Fosfor və Vitamin D səviyyələri ilə endotelin funksiyası arasında qarşılıqlı əlaqənin müəyyən edilməsi; 7.BXX xəstələrində xronik iltihab markerlərinin(İl6,İl-12,TNF-alfa səviyyəsindən asılı olaraq, endotelin funksional vəziyyətinin öyrənilməsi; 8.BXX xəstələrində endotelNO-sintaza (eNOS) geninin Thr786Cys, Glu298Asp polimorfizmi ilə endotelin disfunksiyası arasındakı əlaqənin müəyyənləşdirilməsi;

	9. SGLT 2 inhibitorlarının diabetik nefropatiya mənşəli BXX xəstələrində damar endotelinin və böyrəklərin funksional vəziyyətinə təsirinin qiymətləndirilməsi; 10. SGLT 2 inhibitorlarının qeyri-diabetik mənşəli BXX xəstələrində damar endotelinin və böyrəklərin funksional vəziyyətinə təsirinin dinamikada öyrənilməsi
Orijinallıq (yeniliyi)	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin funksiyasına ayrı-ayrı amillərin təsiri öyrənilmişdir. Həmçinin Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı rast gələn ağırlaşmaların da inkişafında endotel disfunksiyasının rolu araşdırılmışdır. Lakin BXX-nin yaranma səbəbindən asılı olaraq endotel disfunksiyasının inkişafında kompleks şəkildə metabolik, hormonal və genetik amillərin rolu araşdırılmamışdır. eNos gen polimorfizmində müxtəlif mənşəli BXX zamanı endotelin funksiyasında baş verən dəyişikliklərin aşkarlanması, BXX zamanı damar endotelinin funksional vəziyyətinin qiymətləndirilməsi və onun disfunksiyasının daha erkən mərhələlərdə təyin olunması xəstəliyin progressivləşməsinin qarşısının alınmasına səbəb olacaqdır. Müalicədə SGLT2 inhibitorlarının endotel və böyrək funksiyalarına təsirinin öyrənilməsi və alınmış bütün nəticələrin təhlil edilərək, diaqnostik və terapevtik meyarların tərtibi tədqiqat işimizin yeniliyi kimi qəbul edilə bilər.
Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti	1. BXX zamanı endotelin funksional biomarkerləri ilə endoteldən asılı və asılı olmayan vazodilatasiya arasında əlaqə öyrənilərək, bazu arteriyasında vazodilatasiya reaksiyasının təyinin əhəmiyyəti göstəriləcək; 2. Müxtəlif mənşəli BXX zamanı endotelin disfunksiyasında metabolik amillərin rolunun müəyyənləşdirilməsi ilə baş verə biləcək ağırlaşmaların erkən diaqnostikası aparılacaq; 3. BXX zamanı hormonal amillərin endotelin və böyrəklərin funksional vəziyyətinə təsiri öyrəniləcək ki,alınan nəticələr proqnostik meyar hesab edilə bilər; 4. BXX xəstələrində endotel NO-sintaza (eNOS) geninin Thr786Cys, Glu298Asp polimorfizmi ilə

	endotelin disfunksiyası arasındakı əlaqəni müəyyənləşdirməklə gen polimorfizminin BXX-nin proqnozuna təsiri müəyyənləşdiriləcək; 5. SGLT 2 inhibitorlarının diabetik nefropatiya mənşəli BXX xəstələrində damar endotelinin və böyrəklərin funksional vəziyyətinə təsirini qiymətləndirilməklə əldə olunmuş nəticələr BXX nin proqressivləşməsinin qarşının alınması tədbirlərinə əlavə olunacaq; 6. SGLT 2 inhibitorlarının qeyri-diabetik mənşəli BXX xəstələrində damar endotelinin və böyrəklərin funksional vəziyyətinə təsirinin dinamikada qiymətləndirilməsi ilə əldə olunmuş nəticələr bu qrup preparatların BXX zamanı baş verə biləcək ağırlaşmaların profilaktikası məqsədi ilə önleyici müalicəyə əlavə olunacaqdır.
Maddi və texniki imkanlar	Tədqiqat ATU-nun I daxili xəstəliklər kafedrasında, Tədris terapiya klinikasının Nefrologiya və Endokrinologiya şöbələrində və klinik laboratoriyasında, ATU-nun Elmi Tədqiqat Mərkəzinin Elektron mikroskopiya şöbəsində yerinə yetiriləcək. Genetik araşdırma hissəsi Türkiyə Cumhuriyyəti Ankara şəhərində İntergen Patoloji Laboratoriyasında aparılacaqdır.
Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer	1.Azərbaycan Tibb Universitetinin, I Daxili xəstəliklər kafedrası 2.Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik klinikası, Nefrologiya şöbəsi 3.Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik klinikası, Endokrinologiya şöbəsi 4.İntergen Patoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiyə
İşəbaşlama vaxtı	2022
İşin bitirmə vaxtı	2025
İşin müddəti	4 il
İşin mərhələləri	I mərhələ (2022-2023-ci il) Problemin təhlili və elmi ədəbiyyatın toplanması. Dissertasiya işinin mövzusunun təsdiqi.

	Xəstələrin anamnestik, laborator, instrumental müayinələrinin aparılması, bazu arteriyasında endoteldən asılı və asılı olmayan vazodilatsiyanın təyini Tədqiqatın nəticələrinə əsasən məqalələrin və tezislərin dərc edilməsi. Alınmış rəqəmlərin statistik işlənməsi. II mərhələ (2022-2023-ci il) eNOS gen polimorfizminin təyini alınmış məlumatlara əsasən endotelin disfunksiyası ilə əlaqənin araşdırılması Tədqiqatın nəticələrinə əsasən məqalələrin və tezislərin dərc edilməsinin davam etdirilməsi. Alınmış rəqəmlərin statistik işlənməsi. III mərhələ (2023-2024-ci il) SGLT2 inhibitorlarının böyrəklərin və endotelin funksional vəziyyətinə təsirinin öyrənilməsi. Problemə uyğun elmi konfranslarda çıxış etmək, tədqiqatın nəticələrinə əsasən məqalələrin və tezislərin dərc edilməsinin davam etdirilməsi. IV mərhələ (2024-2025-ci il) Dissertasiyanın yazılması. Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi və rəsmi müdafiəsi.
Ədəbiyyat	1. Foreman, K.J.; Marquez, N.; Dolgert, A.; Fukutaki, K.; Fullman, N.; McGaughey, M.; Pletcher, M.A.; Smith, A.E.; Tang, K.; Yuan, C.-W.; et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-Cause and cause-Specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. <i>Lancet (Lond. Engl.)</i> 2018, 392, 2052–2090. 2. Rhee C.M., Kovesdy C.P. Epidemiology: spotlight on CKD deaths-increasing mortality worldwide. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2015;11:199–200 3. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>Lancet.</i> 2020;395:709–733 4. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health

- burden.Lancet. 2013; 382:158–169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0].
5. Jager, K.J.; Kovesdy, C.; Langham, R.; Rosenberg, M.; Jha, V.; Zoccali, C. A single number for advocacy and communication-Worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019, 34, 1803–1805.
 6. Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2504–2511.doi:10.1681/ASN.2014070714
 7. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, Hague N, New J, Farmer CK. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int.* 2007;72:92–99. doi: 10.1038/sj.ki.5002273
 8. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs.* 2001;24:695–725.doi: 10.1177/039139880102401004
 9. Ricardo A.C., Yang W., Sha D., et al. Sex-related disparities in CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:137–146.
 10. Silbiger S.R., Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:515–533.
 11. Aşıcıoğlu E. Kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler risk. Kalender Gönüllü B, editör. *Kronik Böbrek Hastalığına Güncel Yaklaşım.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.35-9.
 12. Staples A, Wong C. Risk factors for progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Apr;22(2):161-9.doi:10.1097/MOP.0b013e328336ebb0. PMID: 20090523; PMCID: PMC2948868.
 13. Szabó GV. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv Med Appl Sci.* 2013;5:46–51.

	14.Perkovich V., Jardine M.J., Neal B., Bompont S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., Edwards R., Agarwal R., Bakris G., Bull S., et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2019;380:2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. 15.Kalra S. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A review of their basic and clinical pharmacology. <i>Diabetes Ther.</i> 2014;5:355–366. doi: 10.1007/s13300-014-0089-4. 16.Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2015;373:2117–2128.doi: 10.1056/NEJMoa1504720. 17.Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes—results of a hyperglycaemic glucose clamp study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2006;21:2166–71. 18.Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2018;6:691–704.
<i>Tədqiqatın vəziyyəti</i>	Başlanma mərhələsi
<i>İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr</i>	1. Association of renal tubular injury biomarker, markers of chronic inflammation, and endothelial dysfunction with CKD/Latin America international conference on Natural and Applied Science Villahermosa, Tabasco, Mexico 2022 2. Predictive serum biomarkers of cardiovascular diseases in patients with CKD/ Latin America international conference on Natural and Applied Science Villahermosa, Tabasco, Mexico 2022 3. Association of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with endothelial dysfunction in

	diabetic nephropathy 4 th International 5-Ocak congress on applied sciences held on January 05-06, 2023 / Adana, Türkiye
Abstrakt (Azərbaycanca)	
İşin adı	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin disfunksiyasında metabolik, hormonal, genetik amillərin rolu və müalicənin effektivliyi
Problem	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotelin funksiyasının pozulması ürək damar ağırlaşmalarının risk faktorudur. BXX zamanı endotelin disfunksiyasının inkişafında metabolik, humoral, genetik amillərin təsiri, onun profilaktika və müalicəsi haqda yetərli məlumat yoxdur
Məqsəd	Böyrəklərin xronik xəstəliyi zamanı endotel disfunksiyasının inkişafında metabolik, hormonal, genetik faktorların rolunun öyrənmək, risk faktorlarının aşkarlamaq, diaqnostika və müalicə üsullarını optimallaşdırmaq
Material və metodlar	Tədqiqata böyrəklərin xronik xəstəliyi olan həm qadın, həm kişi olmaqla 20-65 yaş arası 180 xəstə, BXX-nin yaranma səbəbinə görə qruplar: • diabet nefropatiyalı BXX olan xəstələr -90 nəfər • qeyri-diabetik BXX olan xəstələr -90 nəfər və • Nəzarət qrupu - 50 nəfər Hər xəstə qrup özlüyündə 2 yarımqrupa bölünərək fərqli müalicə sxemi təyin olunur: 1 ci yarım qrup – standart müalicə sxemi qəbul edən xəstələr 2 ci-yarımqrup- standart müalicəyə SGLT 2 inhibitoru əlavə olunmuş xəstələr
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları	1. Endotelin funksiyasını qiymətləndirmək üçün endoteldən asılı və endoteldən asılı olmayan vazodilatasiya müvafiq olaraq Celemajer metodu və nitroqliserin sınağı ilə,yuxu arteriyasının intima-me endotelin funksional vəziyyətini göstərən laborator

	müayinələrle (NO, En-1, VEGF), yuxu arteriyasının intima-media qatının qalınlığı (İMQ); 2. Qanda Ca, P, vitamin D nin təyini 3. Qanda PTH, FGF-23 təyini 4. Qanda sitokinlərin təyini (İL-6, İL-12, TNF-alfa) 5. BKİ m² /kq, Bel dairəsinin/Çanaq dairəsinə nisbəti 6. Lipid mübadiləsi göstəriciləri: Total xolesterol, triqliseridlər, yüksək sıxlıqlı lipoproteinlər, aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər, leptin; 7. Qanda qlukoza, serum insulin, insulin rezistentliyin hesablanması ilə (HOMA indeksİ <2.55, Caro <0.33) 8. eNOS gen polimorfizminin təyini (DNT izolyasiyası və genotipləndirmə -PCR metodu)
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları	Böyrəklərin funksional vəziyyətinin təyini: qan zərdabında kreatininin təyini, qalıq azot, sidik cövhəri, sidik turşusu, proteiuriya, yumaqcıq filtrasiyası sürətinin təyin edilməsi (MDRD) Böyrəklərin ultrasəs müayinəsi: böyrəklərin köndələn və eninə ölçüləri, parenximanın qalınlığı; böyrəklərin biopsiyası
Açar sözlər	Böyrəklərin xronik xəstəliyi, endotelin disfunksiyası, diabetik nefropatiya, eNOS gen polimorfizmi, SGLT-2 inhibitorları
İşin növü və dizaynı	Klinik – insanlarda aparılan tədqiqatlar. Müalicə Diagnostika Proqnozlaşdırmaq
Abstract (in english)	
Name of study:	The role of metabolic, hormonal, genetic factors associated with endothelial dysfunction in chronic kidney disease and the effectiveness of treatment
Background:	In the last 30 years, chronic kidney disease (CKD) has risen in the list of diseases that cause death in the world population. In 2017, this disease was on the 12th place in the ranking of causes of death, but in 2040 it is predicted to rise to the 5th place in the ranking. Chronic kidney disease is currently considered a major global public priority with

approximately 850 million patients. Cardiovascular disease (CVD) is one of the most important causes of morbidity and mortality during CKD. Thus, in pre-dialysis stages, the mortality due to HCV is 5-10 times higher than in the healthy population, and the mortality due to this reason is 50% in the ESRD. The degree of influence of traditional risk factors does not explain such a widespread degree of cardiovascular pathology during chronic kidney disease. Therefore, factors associated with kidney diseases such as anemia, mineral metabolism disorders, oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction are thought to be responsible for the increased risk of CKD. Although ongoing research is underway to elucidate the role of these risk factors in the development of kidney disease, the search for genetic predisposition to CKD and its progression has offered not only new directions for research but also potential targets for intervention. Genome-wide association studies (GWAS) offer the possibility of finding genes associated with susceptibility to kidney disease and progression of CKD. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is one of the most important enzymes involved in the synthesis of nitric oxide (NO), which regulates the function of many organs and cells. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of eNOS have been found to be associated with many kidney diseases. This polymorphism has been primarily associated with various cardiovascular diseases such as coronary diseases, atherosclerosis and arterial hypertension. However, no relevant studies have been conducted to evaluate the relationship between eNOS gene polymorphisms and endothelial and renal functional status in chronic kidney disease. Several large clinical trials convincingly demonstrate that Na glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2) improve cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes, including reduced risk of cardiovascular death and heart failure hospitalization. It has been suggested that SGLT2 inhibitors may slow down the progression of the disease in chronic kidney diseases of non-diabetic origin. Although the effect of SGLT 2 inhibitors on the functions of diabetic and non-diabetic

	BXX kidneys has been studied, the effect on endothelium function in CKD has not been sufficiently studied.
Objective:	To study the role of metabolic, hormonal, genetic factors in the development of endothelial dysfunction in chronic kidney disease, identify risk factors, optimize diagnostic and treatment methods
Material and methods (patient groups and interventions):	180 patients aged 20-65, both women and men with chronic kidney disease, and 50 practically healthy people will be involved in the study. Based on the results of anamnestic data, clinical and laboratory examinations, and instrumental examinations, patients will be divided into 2 groups according to the cause of CKD: • patients with CKD diabetic nephropathy - 90 persons • patients with CKD due to non-diabetic reasons - 90 persons • Control group - 50 healthy individuals In the first part of the study, the effects of metabolic and hormonal factors on the functions of the endothelium in both groups will be studied and the results obtained will be compared with patients and healthy groups. In the 2nd stage, the polymorphism of the eNOS gene will be studied and the connection with the function of the endothelium will be determined In the 3rd stage, each group will be divided into 2 subgroups and a different treatment scheme (with and without SGLT2 inhibitors) will be assigned. After the treatment for each subgroup and groups, the results of the clinical-laboratory and instrumental examination will be comparatively analyzed.
Primary outcome:	The relationship between functional biomarkers of the endothelium and flow mediate dilatation in CKD will be studied and the importance of determining the vasodilation reaction in the brachial artery will be shown. Association Thr786Cys, Glu298Asp polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS) gene polymorphism between endothelium dysfunction will be determined in CKD patients and may express prognosis of CKD The results obtained by evaluating the effect of SGLT 2 inhibitors on the functional state of the vascular endothelium and kidneys in diabetic nephropathy patients

	will be added to the measures to prevent the progression of diabetic nephropathy in CKD . The results obtained by evaluating the dynamic effect of SGLT 2 inhibitors on the functional state of the vascular endothelium and kidneys in non-diabetic CKD patients will be added to the preventive treatment of the complications that may occur during CKD and the progression of CKD.
Secondary outcome:	The results obtained by studying the effect of hormonal factors on the functional state of the endothelium and kidneys in CKD can be considered a prognostic criteria Early diagnosis of possible complications will be carried out by determining the role of metabolic factors in endothelial dysfunction in CKD
Key words:	
Study type and design:	Treatment Diagnostics Prospective