

SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGIDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA VA TIZIMLI YALLIG'LANISHNING KLINIK- FUNKSIONAL KO'RSATKICHLAR BILAN O'ZARO BOG'LIQLIGI: ADABIYOTLAR SHARHI

Murodov Siroj Toxir o'g'li

*Toshkent shahar tez tibbiy yordam klinik shifoxonasi, Toshkent shahri,
O'zbekiston Respublikasi*

ANNOTATSIYA

Maqsad. Surunkali obstruktiv o'pka kasalligida (O'SOK) endotelial disfunktsiya (ED) va tizimli yallig'lanishning klinik-funksional holat bilan o'zaro bog'liqligi, ularning patofiziologik mexanizmlari, baholash usullari va potensial terapevtik ahamiyatini zamonaviy adabiyotlar asosida tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Adabiyotlar sharhi O'SOK, endotelial disfunktsiya, flow-mediated dilation (FMD), arterial qattqlik, pulse wave velocity (PWV), tizimli yallig'lanish, C-reaktiv oqsil, interleykin-6, o'simta nekrozi omili- α va endotelial mikropartikullar bilan bog'liq klinik va eksperimental tadqiqotlar asosida amalga oshirildi. PubMed/MEDLINE ma'lumotlar bazasida chop etilgan sistematik sharhlar, meta-tahlillar, kohort, kesimiy va intervension tadqiqotlar tahlil qilindi. Asosiy e'tibor O'SOK bilan og'rgan bemorlarda periferik endotelial funksiyaning buzilishi, uning kasallik og'irligi va o'pka funksiyasi ko'rsatkichlari bilan aloqasiga qaratildi.

Natijalar. Mavjud dalillar O'SOK bilan og'rgan bemorlarda periferik endotelial funksiyaning nazorat guruhlariga nisbatan buzilganligini ko'rsatadi. FMD bo'yicha 2023-yilda e'lon qilingan yangilangan sistematik sharhda 34 ta tadqiqot va 1365 nafar O'SOK bilan og'rgan bemor hamda 617 nafar nazorat ishtirokchisi tahlil qilingan. Meta-tahlilda O'SOK guruhida endoteliyga bog'liq vazodilatatsiyaning o'rtacha farqi $-2,33\%$ (95% ishonch oralig'i $-3,30$ dan $-1,35$ gacha; $p < 0,001$) bo'lgan. Endoteliyga bog'liq bo'lmagan vazodilatatsiya ham pasaygan. Meta-regressiya natijalari yoshning kattaligi, havo oqimi obstruksiyasining og'irligi va faol chekishning endotelial funksiyaning yomonlashuvi bilan bog'liqligini ko'rsatgan. Boshqa sistematik sharh va meta-tahlillarda ham O'SOKda FMD pasayishi va arterial qattqlik ko'rsatkichlarining oshishi qayd etilgan. Endotelial mikropartikullar bo'yicha tadqiqotlar ularning ayrim subtiplarining O'SOK, emfizema va kasallik og'irligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Tizimli yallig'lanish,

gipoksemiya, oksidativ stress va azot oksidi bioavailability pasayishi endotelial disfunktsiyaning ehtimoliy o‘zaro bog‘langan mexanizmlari sifatida qaraladi.

Xulosa. Endotelial disfunktsiya O‘SOKning faqat o‘pkaga xos bo‘lmagan tizimli komponentlaridan biri bo‘lib, yurak-qon tomir xavfining ortishi va kasallik og‘irligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. FMD, arterial qattqlik va ayrim endotelial biomarkerlar O‘SOKda tomir funksiyasining buzilishini baholash uchun istiqbolli vositalardir. Shu bilan birga, biomarkerlarning klinik diagnostik qiymati va endotelial disfunktsiyani nishonga oluvchi davolash strategiyalarining samaradorligi bo‘yicha dalillar hali bir xil emas. O‘SOKni kompleks boshqarishda pulmonologik davolash bilan bir qatorda yurak-qon tomir xavfini baholash va individual reabilitatsiya strategiyalarini qo‘llash muhimdir.

Kalit so‘zlar: surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi, endotelial disfunktsiya, tizimli yallig‘lanish, flow-mediated dilation, arterial qattqlik, pulse wave velocity, endotelial mikropartikullar, oksidativ stress, azot oksidi, o‘pka reabilitatsiyasi.

KIRISH

Surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi (O‘SOK) surunkali respirator simptomlar va havo oqimining doimiy cheklanishi bilan tavsiflanadigan geterogen kasallik bo‘lib, uning rivojlanishida nafaqat bronx-o‘pka tizimidagi, balki tizimli biologik jarayonlar ham muhim ahamiyatga ega. Zamonaviy GOLD mezonlariga ko‘ra, tegishli klinik sharoitda bronxodilatatsiyadan keyingi FEV1/FVC $<0,70$ bo‘lishi doimiy havo oqimi obstruksiyasini tasdiqlaydi.

O‘SOKning klinik ahamiyati respirator simptomlar bilan chegaralanmaydi. Kasallik yurak-qon tomir kasalliklari, jismoniy faollikning pasayishi, skelet mushaklari disfunktsiyasi, metabolik buzilishlar va hayot sifatining yomonlashuvi bilan chambarchas bog‘liq. Zamonaviy adabiyotlarda O‘SOK va yurak-qon tomir kasalliklari o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik tobora ko‘proq “kardiopulmonal xavf” konsepsiyasi doirasida ko‘rib chiqilmoqda.

Ushbu o‘zaro bog‘liqlikning mumkin bo‘lgan mexanizmlaridan biri endotelial disfunktsiyadir. Endoteliy tomir tonusini, trombozga moyillikni, yallig‘lanish reaksiyasini, hujayralararo o‘zaro ta’sirni va tomir devorining strukturaviy homeostazini boshqaradi. Endotelial funktsiyaning buzilishi azot oksidi bioavailability kamayishi, oksidativ stress, yallig‘lanish mediatorlarining ko‘payishi va tomir devorining qayta tuzilishi bilan kechishi mumkin.

O‘SOKda tizimli yallig‘lanish, gipoksemiya va oksidativ stress endotelial funksiyaning buzilishiga hissa qo‘shishi mumkin. Shu bilan birga, endotelial disfunktsiya O‘SOKning yurak-qon tomir asoratlari bilan bog‘liq patofiziologik mexanizmlardan biri sifatida qaraladi. Biroq ushbu bog‘liqlikning kuchi, uni baholashning optimal usullari va endotelial disfunktsiyaning O‘SOKning klinik-funksional ko‘rsatkichlariga mustaqil ta’siri hali to‘liq aniqlanmagan.

Shu sababli O‘SOKda endotelial disfunktsiya va tizimli yallig‘lanishning o‘zaro aloqasini, ularning o‘pka funksiyasi va jismoniy imkoniyatlar bilan bog‘liqligini hamda terapevtik imkoniyatlarini tahlil qilish dolzarb hisoblanadi.

TADQIQOTNING MAQSADI

O‘SOKda endotelial disfunktsiya va tizimli yallig‘lanishning klinik-funksional ko‘rsatkichlar bilan o‘zaro bog‘liqligi haqidagi zamonaviy ilmiy dalillarni tahlil qilish hamda ushbu mexanizmlarning klinik ahamiyati va potensial terapevtik yo‘nalishlarini baholash.

MATERIAL VA USULLAR

Ushbu ish analitik adabiyotlar sharhi sifatida bajarildi. Tahlilga O‘SOKda periferik endotelial funksiyani, arterial qattqlikni, tizimli yallig‘lanish mediatorlarini, endotelial mikropartikullarni va ularning klinik-funksional ko‘rsatkichlar bilan bog‘liqligini o‘rgangan ilmiy tadqiqotlar kiritildi.

Asosiy ma’lumotlar manbasi PubMed/MEDLINE ma’lumotlar bazasi bo‘ldi. Qidiruvda “chronic obstructive pulmonary disease”, “COPD”, “endothelial dysfunction”, “flow-mediated dilation”, “arterial stiffness”, “pulse wave velocity”, “systemic inflammation”, “C-reactive protein”, “interleukin-6”, “TNF-alpha”, “endothelial microparticles” va “pulmonary rehabilitation” atamalaridan foydalanilgan.

Tahlilda sistematik sharhlar va meta-tahlillarga ustuvor ahamiyat berildi. Shuningdek, mexanistik va klinik jihatdan muhim original tadqiqotlar ham ko‘rib chiqildi.

O‘SOK diagnostikasi uchun zamonaviy GOLD mezonlari asosida bronxodilatatsiyadan keyingi FEV1/FVC $<0,70$ ko‘rsatkichi asosiy spirometrik mezon sifatida qabul qilinadi.

Endotelial funksiyani baholashda FMD, reaktiv giperemiya indeksi va arterial qattqlikni ifodalovchi PWV hamda augmentation index kabi ko'rsatkichlar ko'rib chiqildi. FMD periferik endotelial funksiyani baholashda keng qo'llanadigan ultratovush asosidagi usul hisoblanadi.

Ushbu maqolada mualliflar tomonidan mustaqil ravishda yangi meta-tahlil o'tkazilmaganligi sababli tadqiqotlar soni, umumiy bemorlar soni, birlashtirilgan effektlar va statistik ko'rsatkichlar faqat tegishli nashrlarda qayd etilgan shaklda keltirildi. Bu yondashuv turli tadqiqotlardan olingan ma'lumotlarni sun'iy ravishda birlashtirishning oldini olishga qaratilgan.

NATIJALAR

O'SOKda endotelial funksiyaning buzilishi

O'SOKda periferik endotelial funksiyaning buzilishi bir qator klinik tadqiqotlar va meta-tahlillar bilan ko'rsatilgan. Vaes va hammualliflarning 2017-yildagi sistematik sharhida 17 ta tadqiqot, jami 1228 ishtirokchi, shu jumladan 724 nafar O'SOK bilan og'rigan bemor va 504 nafar nazorat ishtirokchisi tahlil qilingan. Endoteliyga bog'liq FMD O'SOK guruhida nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada pasaygan.

2023-yilda mazkur yo'nalish bo'yicha yangilangan sistematik sharhda 34 ta tadqiqot, 1365 nafar O'SOK bilan og'rigan bemor va 617 nafar nazorat ishtirokchisi tahlil qilingan. Meta-tahlil O'SOKda endoteliyga bog'liq vazodilatatsiyaning o'rtacha $-2,33\%$ ga pasayganini ko'rsatgan. Endoteliyga bog'liq bo'lmagan vazodilatatsiyada ham pasayish aniqlangan. Mualliflar yosh, havo oqimi obstruksiyasining og'irligi va faol chekish endotelial funksiyaning pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatgan.

Boshqa meta-tahlilda O'SOK bilan og'rigan bemorlarda FMD nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada past bo'lgan. FMD bo'yicha o'rtacha guruhlararo farq $-3,15\%$ ni tashkil etgan. Bundan tashqari, havo oqimi obstruksiyasining og'irligi oshishi endotelial funksiyaning yanada yaqqol buzilishi bilan bog'langan.

Mazkur natijalar O'SOK va periferik endotelial disfunktsiya o'rtasidagi assotsiatsiya izchil kuzatilishini ko'rsatadi. Biroq FMD natijalariga yosh, chekish, arterial gipertenziya, dislipidemiya, jismoniy faollik va dori vositalari kabi omillar ta'sir qilishi mumkinligi sababli ushbu ko'rsatkichni O'SOKga xos mustaqil biomarker sifatida talqin qilish ehtiyotkorlikni talab qiladi.

Arterial qattqlik va tomirlarning strukturaviy o'zgarishlari

O'SOKda endotelial disfunktsiya bilan bir qatorda arterial qattqlikning ortishi ham qayd etilgan. PWV va augmentation index kabi ko'rsatkichlar tomir devorining elastik xususiyatlarini baholashda qo'llanadi.

O'SOK bilan bog'liq subklinik yurak-qon tomir kasalliklarini o'rgangan sistematik sharhda O'SOK guruhida PWV va augmentation index ko'rsatkichlari nazorat guruhlariga nisbatan yuqoriroq bo'lgani ko'rsatilgan. Bu holat O'SOKda tomirlarning strukturaviy va funksional o'zgarishlari tizimli jarayon sifatida rivojlanishi mumkinligini ko'rsatadi.

Shu bilan birga, PWV to'g'ridan-to'g'ri endotelial funktsiyani emas, asosan arterial qattqlikni ifodalashini ta'kidlash zarur. Shuning uchun FMD va PWVni bir-birini to'ldiruvchi, ammo biologik jihatdan bir xil bo'lmagan ko'rsatkichlar sifatida baholash maqsadga muvofiq.

Endotelial disfunktsiya va o'pka funktsiyasi

Endotelial disfunktsiya bilan O'SOKning klinik-funksional ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik ayniqsa muhimdir.

106 nafar O'SOK bilan og'rigan bemorni qamrab olgan tadqiqotda FEV1 FMD bilan mustaqil ijobiy bog'liqlikka ega bo'lgan. Ushbu bog'liqlik yurak-qon tomir xavfi, yosh va boshqa muhim omillar hisobga olingandan keyin ham saqlangan. Jismoniy faollik ushbu munosabatni modifikatsiya qiluvchi omil sifatida aniqlangan.

Shuningdek, og'ir O'SOK zo'rayishlarida 6 daqiqalik yurish testi natijalari bilan FMD o'rtasida ijobiy korrelyatsiya aniqlangan. Bu endotelial funktsiyaning faqat spirometrik ko'rsatkichlar emas, balki bemorning jismoniy imkoniyatlari bilan ham bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Biroq korrelyatsion bog'liqlik sabab-oqibat munosabatini isbotlamaydi. FEV1ning pasayishi endotelial disfunktsiyaga olib keladimi yoki ikkala holat umumiy tizimli yallig'lanish, gipoksemiya, chekish va jismoniy faollikning kamayishi kabi omillar bilan bog'liqmi, degan savol to'liq hal qilinmagan.

Tizimli yallig‘lanish va endotelial disfunktsiya

O‘SOKning tizimli yallig‘lanish bilan kechishi uzoq vaqt davomida o‘rganib kelinmoqda. CRP, fibrinogen, IL-6, IL-8 va TNF- α kabi biomarkerlarning o‘zgarishi O‘SOKning tizimli komponentlarini tavsiflashda qo‘llanadi.

Tizimli yallig‘lanish endotelial disfunktsiyaga bir nechta mexanizmlar orqali ta’sir qilishi mumkin. Proyallig‘lanish mediatorlarining ko‘payishi oksidativ stressni kuchaytirishi, endotelial azot oksidi bioavailabilityni kamaytirishi va tomirlarning yallig‘lanishga javobini o‘zgartirishi mumkin.

Bunda reaktiv kislorod turlari tomonidan azot oksidining inaktivatsiyasi alohida ahamiyatga ega. Natijada vazodilatatsiya imkoniyati pasayadi, tomir tonusi o‘zgaradi va tomir devorining strukturaviy qayta tuzilish jarayonlari kuchayishi mumkin.

O‘SOKdagi tizimli yallig‘lanish va yurak-qon tomir xavfi o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘plab tadqiqotlar qo‘llab-quvvatlaydi. Shu sababli endotelial disfunktsiya O‘SOKning respirator va yurak-qon tomir komponentlarini bog‘lovchi mexanizmlardan biri sifatida qaralishi mumkin.

Endotelial mikropartikullar

Endotelial mikropartikullar (EMP) endotelial hujayralarning faollashuvi yoki shikastlanishi natijasida ajraladigan hujayra membranasi kelib chiqishidagi kichik vezikulalar bo‘lib, ular endotelial hujayra faolligi va apoptozining potensial markerlari sifatida o‘rganilmoqda.

O‘SOKda EMPning ayrim fenotiplari sog‘lom nazorat guruhlariga nisbatan oshishi mumkin. Thomashow va hammualliflarining MESA COPD tadqiqotida CD31+ EMP darajasi O‘SOKda oshgani va emfizema darajasi hamda diffuziya qobiliyati bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan. CD62E+ EMP esa og‘ir O‘SOK va giperventilyatsiya bilan bog‘liq bo‘lgan.

Biroq EMP natijalari barcha tadqiqotlarda bir xil emas. Ayrim kuzatuv tadqiqotlarida O‘SOK va nazorat guruhleri o‘rtasida barcha EMP subtiplarida sezilarli farq aniqlanmagan. Shuning uchun EMPni hozirgi bosqichda O‘SOK uchun standart diagnostik biomarker sifatida tavsiya qilishga asos yetarli emas.

Zo'rayish davrida endotelial disfunksiya

O'SOKning zo'rayishi tizimli yallig'lanishning kuchayishi va yurak-qon tomir xavfining vaqtincha ortishi bilan kechishi mumkin.

Sistematik sharh va meta-tahlil natijalariga ko'ra, O'SOKning o'tkir zo'rayishi vaqtida endotelial funksiyaning buzilishi barqaror yoki tiklanish davriga nisbatan kuchliroq bo'lgan. Endoteliyga bog'liq FMDning guruhlararo o'rtacha farqi $-2,59\%$ ni tashkil etgan.

Bundan tashqari, individual klinik tadqiqotlarda zo'rayish davrida FMDning pasayishi va klinik holat yaxshilangandan keyin uning tiklanishi qayd etilgan. Bu endotelial disfunksiyaning kamida bir qismi qaytar jarayon bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Endotelial disfunksiyaning tuzatish imkoniyatlari

O'SOKda endotelial disfunksiyaning davolash masalasi hozircha to'liq standartlashtirilmagan. Zamonaviy sharhlarda farmakologik va nofarmakologik yondashuvlarning natijalari bir xil emasligi ta'kidlangan.

Pulmonologik rehabilitatsiya ushbu yo'nalishda eng ko'p o'rganilgan yondashuvlardan biridir. 2023-yildagi prospektiv tadqiqotda 40 nafar og'ir O'SOK bilan og'rigan bemorda rehabilitatsiya dasturidan so'ng FMD median ko'rsatkichi $3,25\%$ dan $4,95\%$ gacha oshgan va FMD o'zgarishi FEV1 o'zgarishi bilan ijobiy bog'langan.

Biroq 2025-yilda chop etilgan randomizatsiyalangan klinik tadqiqotda 8 haftalik pulmonologik rehabilitatsiya simptomlar, jismoniy yuklamaga chidamlilik va hayot sifatini yaxshilagan bo'lsa-da, FMD bo'yicha statistik jihatdan ahamiyatli o'zgarish aniqlanmagan.

Shunday qilib, mavjud ma'lumotlar pulmonologik rehabilitatsiyaning O'SOKdagi umumiy klinik-funksional samaradorligini qo'llab-quvvatlaydi, biroq uning endotelial funksiyaga bevosita ta'siri bo'yicha natijalar heterogendir.

Farmakologik terapiyaga nisbatan ham ehtiyotkor yondashuv talab qilinadi. O'SOKni davolashning asosiy maqsadi nafas yo'llari obstruksiyasi, simptomlar va zo'rayishlarni nazorat qilish bo'lib qoladi. Endotelial disfunksiyaning alohida nishonga oluvchi terapiyalar hozircha O'SOKni standart davolash algoritmining mustaqil komponenti sifatida shakllanmagan.

MUHOKAMA

Tahlil qilingan adabiyotlar O'SOKda endotelial disfunktsiya mavjudligini qo'llab-quvvatlaydi. Eng izchil dalillar FMD asosidagi tadqiqotlardan olingan. Bir nechta meta-tahlillarda O'SOK bilan og'rigan bemorlarda FMD nazorat guruhlariga nisbatan sezilarli ravishda past bo'lgan.

Muhim jihat shundaki, endotelial disfunktsiya O'SOKning faqat og'ir bosqichlariga xos bo'lmashligi mumkin. Endotelial mikropartikullar bo'yicha tadqiqotlarda ayrim markerlarning hatto yengil O'SOKda ham oshishi qayd etilgan. Bu endotelial shikastlanish kasallikning tizimli komponentlaridan biri sifatida nisbatan erta paydo bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Biroq endotelial disfunktsiyaning O'SOK patogenezidagi aniq o'rni masalasida ehtiyotkorlik zarur. Chekish, yosh, arterial gipertenziya, dislipidemiya, jismoniy faollikning pasayishi va boshqa yurak-qon tomir xavf omillari endotelial funktsiyaga mustaqil ta'sir ko'rsatadi. Shu sababli FMDning pasayishini faqat O'SOKning bevosita ta'siri sifatida talqin qilish metodologik jihatdan noto'g'ri bo'ladi.

Ikkinchi muhim masala sabab-oqibat munosabatidir. FEV1 va FMD o'rtasidagi ijobiy korrelyatsiya O'SOK og'irligi va endotelial disfunktsiya o'rtasida biologik aloqa mavjudligini ko'rsatishi mumkin, ammo kesimiy tadqiqotlar sababiylikni isbotlay olmaydi.

Tizimli yallig'lanish, oksidativ stress va gipoksemiya ushbu munosabatni tushuntiruvchi asosiy mexanizmlar sifatida qaraladi. Ular endotelial NO bioavailabilityning pasayishiga, tomirlarning vazodilatatsion javobining susayishiga va arterial qattqlikning ortishiga olib kelishi mumkin.

O'SOK zo'rayishlarida endotelial funktsiyaning vaqtinchalik yomonlashishi ham muhim klinik dalildir. Bu holat zo'rayish davrida tizimli yallig'lanish va gipoksemiya kuchayishi bilan izohlanishi mumkin.

Shu bilan birga, endotelial disfunktsiyani O'SOKning universal diagnostik biomarkeri sifatida ko'rib chiqish uchun hozircha asos yetarli emas. FMD texnik jihatdan operatorga bog'liq bo'lib, standartlashtirishni talab qiladi. EMP, ICAM-1 va VCAM-1 kabi biomarkerlarning klinik qo'llanilishi esa hozircha tadqiqot bosqichida.

KLINIK AHAMIYATI

O'SOK bilan og'rigan bemorlarda endotelial disfunktsiyani o'rganishning asosiy klinik ahamiyati yurak-qon tomir xavfini yaxshiroq tushunish bilan bog'liq. O'SOK bilan og'rigan bemorlarda yurak-qon tomir kasalliklari xavfi oshganligi bir qator sistematik sharhlar bilan tasdiqlangan.

Shu nuqtayi nazardan, O'SOKni boshqarish faqat bronxial obstruksiyaning kamaytirish bilan chegaralanmasligi kerak. Yurak-qon tomir xavf omillarini aniqlash, jismoniy faollikni oshirish, chekishni to'xtatish, ovqatlanish holatini baholash va pulmonologik reabilitatsiyani individual rejalashtirish kompleks yondashuvning muhim tarkibiy qismlaridir.

XULOSA

O'SOKda endotelial disfunktsiya tizimli kasallik komponentlaridan biri bo'lib, uning mavjudligi periferik endotelial funktsiyaning pasayishi, arterial qattqlikning ortishi va ayrim endotelial biomarkerlarning o'zgarishi bilan namoyon bo'lishi mumkin. Mavjud meta-tahlillar O'SOK bilan og'rigan bemorlarda FMDning nazorat guruhlariga nisbatan sezilarli darajada pasayganligini ko'rsatadi. Endotelial funktsiyaning buzilishi havo oqimi obstruksiyasining og'irligi, jismoniy faollik va ayrim klinik-funksional ko'rsatkichlar bilan bog'liq. Tizimli yallig'lanish, oksidativ stress, gipoksemiya va NO bioavailabilityning pasayishi O'SOKdagi endotelial disfunktsiyaning o'zaro bog'langan patofiziologik mexanizmlari sifatida qaraladi. Endotelial mikropartikullar, ICAM-1 va VCAM-1 kabi biomarkerlar ilmiy jihatdan istiqbolli bo'lsa-da, ularning O'SOKni diagnostika qilish yoki kasallik og'irligini standart baholashdagi klinik roli hali yetarlicha aniqlanmagan. Pulmonologik reabilitatsiyaning endotelial funktsiyaga ta'siri bo'yicha tadqiqotlar natijalari heterogendir. Shu sababli endotelial disfunktsiyani bevosita nishonga oluvchi terapevtik strategiyalarni O'SOKning standart davolash algoritmiga kiritish uchun qo'shimcha randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar zarur.

ADABIYOTLAR

1. Marcuccio G, Candia C, Maniscalco M, Ambrosino P. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: an update on mechanisms, assessment tools and treatment strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1550716. doi:10.3389/fmed.2025.1550716.

2. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4329. doi:10.3390/ijms20184329.
3. Vaes AW, De Boever P, Franssen FME, Uszko-Lencer NHM, Vanfleteren LEGW, Spruit MA. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation. *Expert Rev Respir Med.* 2023;17(1):53-69. doi:10.1080/17476348.2023.2176845.
4. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Goswami N, Vanfleteren LEGW, Franssen FME, Wouters EFM, De Boever P. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. *Respir Med.* 2017;11(12):1021-1031. doi:10.1080/17476348.2017.1389277.
5. Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017;12(6):877-885. doi:10.1007/s11739-017-1690-0.
6. Montalto M, et al. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment methods. [Bibliographic data to be verified against the original PubMed record before submission].
7. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Peripheral and systemic markers of inflammation in relation to cardiovascular disease risk in COPD. [Bibliographic data to be verified against the original PubMed record before submission].
8. Thomashow MA, Shimbo D, Parikh MA, et al. Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Chronic Obstructive Pulmonary Disease study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(1):60-68. doi:10.1164/rccm.201209-1697OC.
9. Takahashi T, Kobayashi S, Fujii K, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax.* 2012;67(8):? [Bibliographic details to be verified before submission].
10. Ambrosino P, et al. Endothelial Dysfunction during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD.* 2021. doi:10.1080/15412555.2021.1900094.
11. Bhatt SP, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2013. doi:10.1183/09031936.00144612.
12. Ambrosino P, Di Minno MND, D'Anna SE, et al. Pulmonary rehabilitation and endothelial function in patients with chronic obstructive

pulmonary disease: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2023;116:96-105. doi:10.1016/j.ejim.2023.06.015.

13. Araujo CLP, Reinaldo GP, Foscarini BG, et al. The effects of pulmonary rehabilitation on endothelial function and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Res Int.* 2020;25(2). doi:10.1002/pri.1820.

14. Nolasco T, Figueiredo R, Zanella P, et al. Combined Physical Exercise in Pulmonary Rehabilitation Does Not Alter Endothelial Function and Vascular Structure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2025;45(3):215-223. doi:10.1097/HCR.0000000000000940.

15. Trivedi A, Lu TM, Summers B, et al. Lung lymphatic endothelial cells undergo inflammatory and prothrombotic changes in a model of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1344070. doi:10.3389/fcell.2024.1344070.

16. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, et al. Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(17):5173. doi:10.3390/jcm13175173.

17. Simons SO, Heptinstall AB, Marjenberg Z, et al. Temporal Dynamics of Cardiovascular Risk in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease During Stable Disease and Exacerbations: Review of the Mechanisms and Implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:2259-2271. doi:10.2147/COPD.S466280.

18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. GOLD; 2026.

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71.

20. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi:10.1136/bmj.n160.