

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Koronar arteriyaların xroniki total okklüziyası olan xəstələrdə kollateral inkişaf dərəcəsi ilə tiroid stimüləedici hormon və sərbəst tiroksin səviyyələri arasında əlaqə

F.M.Səmədov¹, E.İ. İsayev¹, F.V.Əliyev¹

Abstract

Objective: Well-developed coronary collateral circulation protects myocardial tissue against ischemia in patients with coronary chronic total occlusion. Animal studies have shown pro-angiogenetic effects of thyroid hormones. We aimed to study the association between serum thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine levels and coronary collateral development in patients with coronary chronic total occlusion.

Methods: In total, 310 consecutive patients who had documented total occlusion in at least 1 major coronary artery were investigated retrospectively. After applying the exclusion criteria the data of 174 patients was investigated.

Results: Of the 174 patients, 73 (42%) had well-developed collaterals. Baseline characteristics between the two groups were similar. Serum TSH (1.18 μ U/ml vs. 1.50 μ U/ml, $p=0.038$) levels were lower in patients with well-developed collaterals compared to those with poor collaterals. There was no significant difference between groups regarding serum free T4 levels ($p=0.395$).

Conclusion: In patients with coronary CTO, low serum TSH level is associated with well-developed collateral status.

Keywords: chronic total occlusion, coronary collateral, thyroid stimulating hormone, free thyroxine

Xülasə

Məqsəd: İnkişaf etmiş koronar kollaterallar miokard toxumasını işemiyadan qoruyur. Heyvan tədqiqatlarında qalxanabənzər vəzi

hormonlarının pro-angiogenetik təsirə malik olduqları göstərilmişdir. Hazırkı tədqiqatda məqsədimiz, koronar arteriyalarda xroniki total okklüziya olan xəstələrdə kollateral inkişaf dərəcəsi ilə tiroid stimüləedici hormon və sərbəst tiroksin səviyyələri arasındakı əlaqənin öyrənilməsidir.

Material və metodlar: Koronar angiografiyada xroniki total okklüziya aşkarlanan 310 xəstədən xaric etmə kriteriyaları tətbiq edildikdən sonra 174 xəstənin məlumatı dəyərləndirildi. Koronar kollaterallar Rentrop təsnifatına əsasən

Yazışma üçün əlaqə:

F.M.Səmədov¹, E.İ. İsayev¹,
F.V.Əliyev¹

1. Azərbaycan Tibb
Universitetinin Tədris-Tərapevtik
Klinikası
Email: drfuad84@gmail.com

dəyərləndirildi və Rentrop 0-2 kollateral dərəcəsinə malik xəstələr “zəif kollateral”, Rentrop 3 kollateral dərəcəsinə malik xəstələr isə “inkişaf etmiş kollateral” qrupuna daxil edildi. İki qrup arasında tiroid stimule edici hormon və sərbəst tiroksin səviyyələri qarşılaşdırıldı.

Nəticələr: 174 xəstədən 73-ündə (42%) inkişaf etmiş kollateral aşkarlandı. İki qrup arasında bazal demoqrafik, klinik və laborator göstəricilər baxımından fərq aşkarlanmadı. “İnkişaf etmiş kollateral” qrupunda TSH səviyyəsi “zəif kollateral” qrupu ilə müqayisədə daha aşağı olduğu müşahidə edildi (1.18 μ U/ml vs. 1.50 μ U/ml, $p=0.038$). Sərbəst tiroksin səviyyələri baxımından qruplar arasında fərq izlənmədi ($p=0.395$).

Nəticə: Koronar xroniki total okklüziyalı xəstələrdə aşağı TSH səviyyələri ilə inkişaf etmiş kollaterallar arasında əlaqə mövcuddur.

Açar sözlər: xroniki total okklüziya, koronar kollateral, sərbəst tiroksin, tiroid stimule edici hormon

Giriş. Koronar kollaterallar (KK), tac arteriyalarında hemodinamik əhəmiyyətli daralma və ya tam tıxanma olduqda eyni arteriyanın fərqli segmentləri və ya fərqli arteriyalar arasında əmələ gələn, miokardın perfuziya və canlılığını qorunmasına yönəlmiş xroniki adaptiv damar strukturlarıdır (1). İnkişaf etmiş kollaterallar miokard işemiyası və fibrozunu azaldır, miokardın canlılığını qoruduğu, həmçinin sol mədəciyin sistolik və diastolik funksiyalarının qorunmasında mühüm rol oynayır (2-4). KK inkişaf dərəcəsinin hətta stenoz dərəcəsi eyni olan xəstələrdə belə çox geniş individual fərqlilik göstərməsi, öncəliklə KK inkişafına təsir edən faktorların düzgün təyini tələb etməkdədir. Tac arteriyalarda daralma dərəcəsi artdıqca KK-nın vizualizasiya ehtimalı artmaqdadır (5). Tac arteriyaların xroniki total okklüziyası (XTO),

epikardial arteriyaların 3 aydan artıq davam edən tam tıxanıqları ilə xarakterizə olunmaqdadır (6). Bu baxımdan XTO, KK inkişafına təsir edən faktorların öyrənilməsi üçün ideal vəziyyətdir.

Qalxanabənzər vəzin (QV) hormonlarının kardiovaskulyar sistem üzərində əhəmiyyətli təsire malik olduğu uzun zamandan bəri bilinməkdədir. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlarda həm qalxanabənzər vəzi hormonlarının, həm də analoqlarının koronar angiogenezi artırdığı göstərilmişdir (7-8). İnsanlarda bu hormonların kollateral inkişafına təsiri ilə əlaqədar yetərli məlumat yoxdur.

Hazırkı tədqiqatın məqsədi XTO-lu xəstələrdə tiroidstimule edici hormon (TSH) və sərbəst tiroksin (sT4) səviyyələrinin KK inkişafına təsirlərini öyrənilməsidir.

Material və metodlar.

Tədqiqata 2011-2013-cü illər arasında Mərmərə Universiteti Xəstəxanasında koronar angioqrafiya icra olunan və ən az bir koronar XTO aşkarlanan xəstələr daxil edilmişdir. Xəstələrin demoqrafik, klinik və laborator göstəriciləri tibbi qeydiyyat sistemindən əldə olunmuşdur.

Son 3 ay ərzində kəskin koronar sindrom (KKS) keçirən, dekompensasiya olunmuş ürək çatışmazlığı olan, aortokoronar şuntlama əməliyyatı keçirmiş, ağır dərəcəli aortal və ya mitral qapaq qüsuru olan, böyrək və ya qaraciyər çatışmazlığı olan, hipertiroidizm və ya hipotiroidizm diaqnozu səbəbi ilə aktiv medikamentoz müalicə qəbul edən, QV hormon səviyyələrinə təsir edə biləcək dərman maddələri – amiodaron, estrogenlər, steroid və litium preparatları istifadə edən və ya koronar angioqramları texniki baxımdan qeyri-qənaətbəxş olan xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir. Tədqiqatın protokolu Mərmərə Universiteti Etik Komitəsi tərəfindən təsdiqlənmişdir.

Şəkərli diabet (ŞD) diaqnozu üçün ŞD anamnezi, antidiabetik dərman vasitəsindən

istifadə, aclıq qan şəkərinin ≥ 7 mmol/l və ya qlikohemoqlobin (hemoqlobin A1c) $\geq 6.5\%$ kriteriyalarının hər hansı biri qəbul olundu. Hipertenziv xəstələr dedikdə arterial hipertenziya anamnezi olan, antihipertenziv dərman vasitələrindən istifadə edən və ya arterial təzyiqi $\geq 140/90$ mm c.s. olan xəstələr nəzərdə tutulmuşdur.

Xəstələrin hamısında koronar angiografiya bud arteriyası vasitəsilə Judkins texnikası əsasında icra olunmuşdur. Hər bir angiogram, xəstələrin klinik və laborator göstəricilərindən xəbərdar olmayan iki təcrübəli invaziv kardioloq tərəfindən dəyərləndirildi. Kollaterallar Rentrop sisteminə müvafiq olaraq dərəcələndirildi: 0 - kontrast maddə verildikdən sonra dolan kollateral damar yoxdur; 1 - kollaterallar tıxalı damarın şaxələrində dolma səbəb olsa da epikardial seqmentdə vizualizasiya qeyd olunmur; 2 - tıxalı damarın distal epikardial seqmentində kollaterallarla natamam dolma müşahidə olunur; və 3 - kollaterallar tıxalı damarın distal seqmentini tamamilə doldurur (9). Tıxalı arteriyaya doğru birdən çox kollateral müşahidə edildikdə Rentrop dərəcəsi daha yüksək olan kollateral analizdə istifadə olunmuşdur. Birdən çox XTO müşahidə olunduqda ən yüksək Rentrop dərəcəli kollaterala malik XTO dəyərləndirilmişdir. Rentrop kollateral dərəcəsinə əsasən xəstələr 2 qrupa ayrıldı: Rentrop dərəcəsi 0-2 olanlar zəif kollateral qrupunu, Rentrop dərəcəsi 3 olanlar isə inkişaf etmiş kollateral qrupunu təşkil etmişdir.

Qan nümunələri xəstələrin koronar angiografiya məqsədi ilə xəstəxanaya qəbulu zamanı əldə olunmuşdur. QV

hormonlarının analizi üçün qan nümunəsi səhər saatlarında 8 saatlıq aclıqdan sonra periferik venadan götürülmüşdür. Biokimyəvi laboratoriya göstəriciləri tam avtomat analizatordan istifadə olunaraq ölçülmüşdür (Roche Diagnostic Modular Systems, Tokio, Yaponiya).

Əldə olunan məlumatların statistik işlənməsi SPSS version 15.0 (IBM Corporation, USA) proqram paketinin vasitəsilə yerinə yetirilmişdir. Nəticələrin təhlili zamanı orta riyazi rəqəm (M), orta xəta (m) təyin olunmuş, iki riyazi göstəricinin fərqlərinin əhəmiyyəti müstəqil t meyarı ilə qiymətləndirilmiş, xətti korrelyasiya əmsalı və onun dürüstlüyü hesablanmışdır. Variasiya ardıcılığı orta standartdan kənaraçıxma ($\pm SD$), variasiya dərəcəsi isə faiz şəklində təyin edildi. Variasiya genişliyi Kolmoqorov-Smirnov testinin köməkliyi ilə yoxlanıldı. Qeyri parametrik göstəricilər üçün müstəqil t testi ilə bərabər "Mann-Whitney U" testi, variasiya dərəcəsi üçün isə - χ^2 testi istifadə edildi. Korrelyasiya analizi zamanı Pearson modelindən istifadə edildi. Müqayisə olunan göstəricilərin fərqi $P < 0,05$ olduqda dürüst qəbul edilmişdir.

Nəticələr.

İyun 2011 - Mart 2013-cü il tarixləri arasında koronar angiografiya icra olunan və XTO aşkarlanan 310 ardıcıl xəstədən, tədqiqatdan çıxarma kriteriyaları tətbiq olunduqdan sonra yekunda 174 xəstənin nəticələri dəyərləndirildi.

Müxtəlif demoqrafik, klinik, angiografik və laborator göstəricilərin rastgəlmə tezliyi Cədvəl 1-də verilmişdir. Bazal göstəricilər baxımdan iki qrup arasında heç bir fərq aşkarlanmamışdır.

Cədvəl 1. Qruplar arasında klinik və laborator göstəricilərin təsviri

	İnkişaf etmiş KK M $\pm$ m	Zəif KK M $\pm$ m	Pdəyəri
Yaş (il)	64.1 $\pm$ 9.0	61.9 $\pm$ 10.4	0.163

Cinsiyyət, kişi (%)	61 (83.5)	82 (81,2)	0.376
Şəkərlidiabetn (%)	25 (34.2)	35 (34,6)	0.675
Hipertenziyan (%)	44 (60.3)	60 (59.4)	0.836
Hiperlipidemiyan (%)	33 (45.2)	42 (41.6)	0.443
Tütünistifadəsin (%)	52 (71.2)	70 (69.3)	0.791
Xəstədamarsayı	1,97 ± 0,81	2,02 ± 0,80	0,595
SMAF, %	55.8 ± 10.1	54.7 ± 12.2	0.155
Hemoglobin, q/dl	13.56 ± 1.42	13.54 ± 1.90	0.940
Kreatinin, mq/dl	0.99 ± 0,29	1.16 ± 0.86	0.092
C reaktivzülal, mq/dl	10.38 ± 14.05	9.36 ± 10.70	0.697
Ümumixolesterol, mq/dl	213.74 ± 54.48	205.83 ± 55.45	0.365
Aşağısıxlıqlıliporoteın, mq/dl	130.64 ± 44.69	125.99 ± 47.83	0.542
Yuxarısıxlıqlıliporoteın, mq/dl	43.72 ± 14.63	41.32 ± 11.28	0.238
Triqliseridlər, mq/dl	201.38 ± 162.36	204.53 ± 158.69	0.901
TSH, mIU/L median (min-maks)	1.18 (0.01 – 5.03)	1.50 (0.07 – 7.23)	0.038
sT4, pq/ml median (min-maks)	1.27 (0.91 – 2.71)	1.32 (0.78 – 1.85)	0.395

KK- koronarkollateral, SMAF - sol mədəciyinatımfraksiyası, TSH – tiroidstimuləedicihormon, sT4 – sərbəsttiroksin

Rentrop 0 kollaterallar heç bir xəstəmizdə müşahidə olunmamışdır. On üç xəstədə (7,5%) Rentrop 1, 88xəstədə (50,6%) Rentrop 2, yerdə qalan 73 xəstədə (41,9%) isə Rentrop 3 kollateral aşkarlanmışdır. Tədqiqatınızda inkişaf etmiş kollateral qrupuna sadəcə Rentrop 3 kollateralı xəstələr daxil edildiyindən inkişaf etmiş kollateral qrupu 73 xəstə, zəif kollateral qrupu isə 101 xəstədən ibarət olmuşdur.

XTO xəstələrin 47% - də sağ koronar arteriyada, 22.8% - də ön enən arteriyada və 11.2% -də dolanan arteriyada aşkarlanmışdır. İnkişaf etmiş kollaterallar daha çox sağ koronar arteriya XTO-larında müşahidə olunmuşdur.

Qruplar arasında sT4 səviyyəsi baxımından fərq olmasa da, TSH səviyyəsinin inkişaf etmiş KK qrupunda daha aşağı olduğu aşkarlanmış və bu fərq statistik dürrüst olmuşdur. Rentrop dərəcəsi ilə nə TSH, nə də sT4 səviyyələri arasında statistik dürrüst korrelyasiya müşahidə edilməmişdir (müvafiq olaraq $r = -0.085$, $p = 0.265$ və $r = -0.007$, $p = 0.929$). Rentrop dərəcələri arasında TSH

səviyyələri baxımından müqayisə aparıldıqda Rentrop 2 və 3 arasında əhəmiyyətli fərq müşahidə olunmuşdur ($F = 4,33$, $p = 0.015$, Bonferroni post hoc $p = 0.032$).

Müzakirə.

Tədqiqatımızda koronar XTO-lu insanlarda tiroid hormon səviyyələri ilə koronar kollateralların inkişaf dərəcəsi arasındakı əlaqə araşdırılmışdır. Hazırkı tədqiqatımızın nəticələri subklinik hipertireozlu (sT4 səviyyəsinin normal olmasına baxmayaraq, TSH səviyyəsi normadan aşağı olan) xəstələrdə kollateral inkişafının daha yaxşı olduğunu göstərməkdədir. İnsanlarda QV hormon səviyyələri ilə KK inkişaf dərəcəsi arasında əlaqənin araşdırıldığı, yaxın zamanda aparılmış iki tədqiqat mövcuddur ki, nəticələrimiz bu tədqiqatların nəticələri ilə uyğunluq göstərməkdədir. Ustun et al. tərəfindən aparılmış ilk tədqiqata koronar arteriyalarda 90% və daha artıq stenozu olan 561 xəstə daxil edilmişdir. İnkişaf etmiş KK qrupuna Rentrop 2 və 3 KK-lı xəstələrin daxil edildiyi bu tədqiqatda subklinik hipertireozun

KK inkişafının prediktoru olduğu bildirilmişdir (10). İkinci tədqiqatda isə tədqiqatımızda olduğu kimi yalnız koronar XTO-lu xəstələr daxil edilmiş ($n=430$) və bu xəstə qrupunda subklinik hipotireozun zəif KK inkişafı ilə əlaqədar olduğu aşkarlanmışdır (11).

Tiroid hormonlarının koronar vaskulyar yatağa təsiri ilə əlaqədar məlumatlar daha çox siçovullar üzərində aparılmış tədqiqatlardan əldə olunmuşdur. Tiroksin verilən siçovullarda həm miokard kütləsində, həm də miokardın kapilyar yatağının sıxlığında təqribən 35%-lik artışı müşahidə olunmuşdur (7). Tiroksin yeridilən donuzlarda da miokardın hipertrofiyası və hipertrofiyaya müvafiq dərəcədə koronar arteriola və kapilyar sıxlığında artışı qeydə alınmışdır (12). Yaşlı siçovullarda tiroksinin təsirindən miokardda hipertrofiya baş versə də, miokardın perfuziyasında yaşa-uyğun kontrol qrupu ilə müqayisədə əhəmiyyətli fərq izlənməmişdir (13).

Sonrakı tədqiqatlarda isə tiroksinin angiogenetik təsirinin miokard kütləsində dəyişiklik əmələ gəlmədən öncə ortaya çıxdığı aşkarlanmışdır. Angiogenezin prosesinin təqibi üçün bromodeoksiuridin ilə nişanlanmış kapilyar endotel hüceyrələrinin istifadə olunduğu bir araşdırmada, tiroksin yeridildikdən sonra ilk 24 saat içində endotel hüceyrələrində proliferasiyanın başladığı və fibroblast böyümə faktorunun məlumat RNT-sində (FBF mRNT) yüngül dərəcədə artışı müşahidə olunmuşdur. 5 günlük tiroksin müalicəsindən sonra miokard hipertrofiyası başlamadan öncə kapilyar sıxlığında əhəmiyyətli artışı müşahidə olunmuş və tiroksinin angiogenetik təsirinin hipertrofiyaya cavab olaraq yox, məhz vaskulyar yatağa birbaşa təsiri ilə əlaqədar ortaya çıxdığı təsdiqlənmişdir (14,15). Tiroksinin angiogenetik təsirini tiroid hormon reseptoru ($TR\beta$) və vaskulyar endotelial böyümə faktoru reseptoru (VEGFR-2) vasitəsilə həyata keçirdiyi

sübuta yetirilmişdir. Bu reseptorlarda mutasiya olan siçovullarda tiroksinin angiogenetik təsiri əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (16). Tiroksinin sintetik analoqu – diiodotiropropion turşusunun (DITPA) da müsbət angiogenetik təsiri olduğu (8), hətta işemik olmayan miokard toxumasında belə bFGF, VEGF, angiopoietin və Tie-2-ni stimullaşdırmaqla koronar arteriolaların inkişafına təkan verdiyi göstərilmişdir (17).

Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar, əldə etdiyimiz nəticələri izah etmək üçün lazımi fundamental məlumatları təmin etməsinə baxmayaraq, insanlar üzərində alınmış nəticələrin bəzi səbəblərdən fərqli ola biləcəyi nəzərə alınmalıdır. İlkin olaraq, yaşlı heyvanlarda tiroksinin angiogenetik təsirinin azaldığı və ya ortadan qalxdığını, eləcə də XTO-lu xəstələrin daha çox yaşlı olduğunu nəzərə alsaq bu amillər nəticələrimizə təsir edə bilər. Digər tərəfdən tiroksinin angiogenetik təsirində vasitəçilik edən $TR\beta$ -nin funksional aktivliyinə təsir edən mutasiyaların xəstələrin bir qisminə müşahidə olunma ehtimalı mövcud olub, bu barədə əlimizdə yetərli məlumat yoxdur. Nəhayət, yodtərkibli kontrast maddələrin kliniki aşkar hipertireozlu xəstələrdə istifadəsi əks-göstəriş olduğu üçün bu xəstə qrupunda tiroid hormon səviyyələrinin kollateral inkişafına təsirinin öyrənilməsi hal-hazırda mümkün deyil.

Tədqiqatımızın əsas çatışmayan cəhətləri - retrospektiv təhlildən və kollateral dəyərləndirilməsi üçün semikantitativ metod olan Rentrop təsnifatından istifadə olunmasıdır. Bu çatışmazlıqlar bu tip tədqiqatların böyük əksəriyyətində mövcuddur. Kontrast maddənin yeridilmə qüvvəsi, angioqrafiya zamanı filmin davam etmə müddəti, müayinə əsnasında xəstənin arterial təzyiqi və s. kimi faktorlar KK vizualizasiyasına təsir etməkdədir. Bu

səbəbdən Rentrop metodu istifadə edildikdə bu fakt nəzərə alınmalıdır.

Yekun olaraq qeyd etmək istədik ki, bizim nəticələr də heyvan tədqiqatlarında olduğu kimi tiroid hormonlarının (subklinik hipertireozun) koronar kollateralaların inkişafına müsbət təsir göstərə biləcəyini göstərməkdədir. Kollateralaların kantitativ metodlarla dəyərləndirildiyi, eləcə də angiogenez prosesində rol oynayan TR β -nin mutasiyaları kimi faktorların da nəzərə alındığı prospektiv dizayna malik gələcək tədqiqatlar insanlarda koronar kollateral inkişafının qaranlıq sahələrindən birinə işıq tuta bilər. Nəticələrimiz gələcək tədqiqatlarda təsdiqlənərsə, tiroid hormonları xüsusilə XTO-lu xəstələrin müalicəsində yeni terapeutik hədəf olaraq istifadə oluna bilər.

Ədəbiyyat

1. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J* 1978;95:396-404.
2. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol.* 1993 Mar;38(3):263-71.
3. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, et al. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am CollCardiol* 1986;8:1256-62.
4. Ilia R, Carmel S, Gueron M. Patients with coronary collaterals and normal left ventricular systolic function: clinical, hemodynamic, and angiographic characteristics. *Angiology.* 1998 Aug;49(8):631-635.
5. Kanazawa T. Coronary collateral circulation-its development and function. *JpnCirc J* 1994;58:151-65.
6. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation.* 2005;112(15):2364–2372
7. Chilian WM, Wangler RD, Peters KG, Tomanek RJ, Marcus ML. Thyroxine-induced left ventricular hypertrophy in the rat. Anatomical and physiological evidence for angiogenesis. *Circ Res.* 1985;57:591–8.
8. Tomanek RJ, Zimmerman MB, Suvarna PR, Morkin E, Pennock GD, Goldman S. A thyroid hormone analog stimulates angiogenesis in the post-infarcted rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(5):923-32.
9. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Philips RA: Changes in collateral filling immediately after controlled coronary artery occlusions by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am CollCardiol* 1985; 5:587-92.
10. Ustun E, Ongun A, Ozcan O, Goksuluk H, Gulec S, Erol C. Association between serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels and coronary collateral development. *Eur Heart J* (2015) 36 (Abstract Supplement), 925.
11. Ballı M, Çetin M, Taşolar H, Uysal OK, Yılmaz M, Durukan M, et al. The relationship between serum thyroid hormone levels, subclinical hypothyroidism, and coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2016;44:130-6.
12. Breisch EA, White FC, Hammond HK, Flynn S, Bloor CM. Myocardial characteristics of thyroxine stimulated hypertrophy. A structural and functional study. *Basic Res Cardiol.* 1989;84: 345–58.
13. Tomanek RJ, Connell PM, Butters CA, Torry RJ. Compensated coronary microvascular growth in senescent rats with

thyroxine-induced cardiac hypertrophy. *Am J Physiol.* 1995;268: H 419–25.

14. Tomanek RJ, Busch TL. Coordinated capillary and myocardial growth in response to thyroxine treatment. *Anat Rec.* 1998;251:44–9.

15. Tomanek RJ, Doty MK, Sandra A. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine: growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor. *Circ Res.* 1998;82:587–93.

16. Makino A, Suarez J, Wang H, Belke DD, Scott BT, Dillmann WH. Thyroid hormone receptor-beta is associated with coronary angiogenesis during pathological cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 2009;150:2008–15.

17. Wang X, Zheng W, Christensen LP, Tomanek RJ. DITPA stimulates bFGF, VEGF, angiopoietin, and Tie-2 and facilitates coronary arteriolar growth. *Am J Physiol.* 2003; 284: H613–H18

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun

əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlar araşdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rolə malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1 ATU-nun Terapevtik və pediatrik propedevtika kafedrası Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 18 fevral 2016-cü il. **Qəbul edilib:** 18 fevral 2016-cü il. **Elektron nəşr:** 5 oktyabr 2016-cü il.