

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОЛИМХОНОВА КОМИЛАХОН НАДИМУЛЛА ҚИЗИ

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
ИММУНИТЕТ ПАРАМЕТРЛАРИ ВА ИЧАК МИКРОБИОТАСИДАГИ
ЎЗГАРИШЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Олимхонова Комилахон Надимулла қизи

Сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда
иммунитет параметрлари ва ичак
микробиотасидаги ўзгаришлар.....

3

Олимхонова Комилахон Надимулла қизи

Изменение параметров иммунитета и
микробиоты кишечника у больных с
хронической болезнью почек.....

29

Olimkhonova Komilakhon Nadimulla qizi

Changes in the parameters of immunity
and intestinal microbiota in patients with
chronic kidney disease.....

55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

59

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ОЛИМХОНОВА КОМИЛАХОН НАДИМУЛЛА ҚИЗИ

**СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
ИММУНИТЕТ ПАРАМЕТРЛАРИ ВА ИЧАК МИКРОБИОТАСИДАГИ
ЎЗГАРИШЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.2.PhD/Tib1327 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Эгамбердиева Дано Абдисаматовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Турғунпўлатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Собирова Гўзал Наимовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етақчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «11» январ соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (818 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «28» декабрь куни тарқатилди.
(2021 йил «28» декабрь даги 15 рақамли реестр баённомаси).



А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,
доцент

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда сўнгги йилларда амалга оширилган тадқиқотлар ичакнинг ўзгарган микроблар ҳолати метаболик касалликлар билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатмоқда. Хусусан, ичак микроблари мувозанати бузилиши ва ҳалокатли тўртлик – юрак-қон томир ҳодисалари, инсулинрезистентлик, семизлик ва дислипидемия ўртасидаги ўзаро боғлиқлик тобора эътиборни тортмоқда. Сўнгги маълумотларга кўра, «...микроб генлари миқдорининг одам геномларидан камида 150 баробар кўплиги сўнгги йилларнинг инқилобий янгилиги бўлди...»¹ Ушбу микроблар ўз хўжайинига, асосан, метаболик йўллар орқали таъсир кўрсатади. СБК чалинган беморларда иммунитет кўрсаткичларини аниқлаш, ичак микроблар ҳолатини ўзгаришини кузатиб бориш, даволаш самарадорлигини баҳолаш усулларини такомиллаштириш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Жахонда бир қатор олимлар томонидан СБК билан оғриган беморларда микроблар ҳолатини меъёрлаштириш учун тавсия қилиниши мумкин бўлган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. перитонеал диализ ва гемодиализдаги беморларда ичак микроблар липополисахаридлари ва С-реактив оқсил ўртасида ўзаро ижобий боғлиқликларни асослаш; СБК билан оғриган беморларда тизимли яллиғланишларни чақириши мумкин бўлган бактериал маҳсулотлар билан туғма иммунитет фаоллигини баҳолаш; СБК ва юрак-қон томир касалликлари билан боғлиқ бўлган яллиғланишнинг кучсизланишида про- ёки пребиотикларнинг потенциал самарадорлигини аниқлаш усулларини такомиллаштириш бугунги кунда алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва турларини сезиларли кенгайтириш бўйича кенг қўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»² га қаратилган муҳим вазифалар қўйилди. Ушбу вазифаларни амалга оширишда СБК олдини олиш, эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

¹ Adnan, S.; Nelson, J.W.; Ajami, N.J.; Venna, V.R.; Petrosino, J.F.; Bryan, R.M., Jr.; Durgan, D.J. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol. Genomics* 2017, 49, 96–104.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, ПҚ–3846-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижлик олимлар томонидан олиб борилган илмий изланишлар натижалари гормонал, яллиғланиш, озик-овқат ва метаболик омиллар СБК патогенези ва зўрайишида ҳал қилувчи роль ўйнаши мумкинлигини кўрсатди (Den Besten et al., 2013). Микроблар ўз хўжайинига, асосан, энергия тўпланиши ва қисқа занжирли ёғ кислоталари (КЗЁК) ҳамда витаминлар ишлаб чиқарилишининг метаболик йўлларга кўп томонлама таъсир кўрсатади (Walther B., Karl J.P., Booth S.L., Voyaval P. Menaquinones, 2013). Бироқ метаболик бузилишлар мавжудлигига боғлиқ ҳолда микробларнинг таксономик бирликлари нисбати етарлича ўрганилмасдан қолмоқда.

Қатор тадқиқотларда тизимли сурункали яллиғланиш ҳолатларининг кўплаб сурункали касалликларга нисбатан патогенлик роли тасдиқланган (Cress B.F. et al., 2014; Desai M.S. et al., 2016). Яқинда метафламмация деб номланган янги парадигма пайдо бўлди ва унинг турли сурункали касалликлар, жумладан, СБКда ҳам муҳим аҳамиятга эгаллиги тахмин қилинмоқда. Шунга қарамасдан ҳимоя яллиғланиш ҳолати узок муддатларда тўқималарнинг янада шикастланишини юзага келтириши туфайли нохуш ҳолат бўлиши мумкин (Magaј M. et al., 2018). Ўзгарган микроблар ҳолати яллиғланиш ва у билан боғлиқ иммунологик силжишлар ривожланишида қандай роль ўйнаши мумкинлиги кўплаб мунозараларга сабаб бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистонда СБК ташхислаш ва даволаш жаҳон стандартлари бўйича амалга оширилмоқда. Бу борада Республикамиз олимлари Б.Т. Даминов, М.А. Сабиоров, Д.А. Эгамбердиевалар томонидан касалликни эрта ташхислаш ва асоратларини олдини олишга қаратилган бир қатор изланишлар олиб борилмоқда.

Сўнгги йилларда даволаш самарадорлигини аниқлаш мақсадида ичак микроблар ҳолатини тиклашга йўналтирилган қатор тадқиқотлар амалга

оширилган. Бу соҳага бўлган катта қизиқишлар микроб мувозанатини барқарорлаштиришнинг муҳимлиги, шу билан бир қаторда, барча одамларга бирдек мос келувчи препаратнинг мавжуд эмаслигини тасдиқламоқда. Тадқиқотларда фойдаланилган терапевтик стратегиялар маълум чегараларга эга бўлса ҳам, аммо янги препаратлар истиқболли натижаларни кўрсатмоқда (Kirkup V.M., et al., 2019).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг 01980006703 рақамли «Сурункали касалликларни замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш» (2019–2021) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Сурункали буйрак касаллиги С2–С4 босқичлари бўлган беморларда ичак микроблар таркибини аниқлаш, даволашнинг турли схемаларини қўллаш орқали клиник кўринишлар динамикаси, тизимли яллиғланиш кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари, иммунитет ҳолатини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

СБКнинг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда клиник кўринишларни ҳисобга олган ҳолда, метаболик бузилишлар мавжудлигига кўра микробларнинг асосий таксономик бирликлари нисбатини аниқлаш билан ичак микроблар ҳолатини тавсифлаш;

метаболик бузилишлар спектрида СБКнинг диализгача бўлган босқичларидаги беморларда уремик интоксикация билан боғлиқ ичак микроблар ҳолати бузилишларини белгилаш;

СБКнинг диализгача бўлган босқичларидаги беморларда анъанавий бактериологик текширишлар натижалари ва замонавий диагностика усуллари (МАЛДИ-ТОФ масспектрометрияси) асосида ичак микроблар таркибининг қиёсий таҳлилини ўтказиш;

метаболик синдромли/синдромсиз СБКнинг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда ичак микроблар таркиби ва тизимли яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш;

метаболик синдромли/синдромсиз СБКнинг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда ичак микроблар таркиби ва иммун бузилишлар даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

СБКнинг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда энтеросорбент (энтеросгель) қўлланганда клиник симптомлар динамикаси, иммунитет ҳолати кўрсаткичларининг ўзига хос хусусиятлари, ичак микроблар табиатини баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида Республика терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида кўриқдан ўтказилган ва турли генезли нефропатиялар натижасида СБК билан даволанган 120 нафар бемор олинган, 34 дан 70 ёшгача.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қондаги глюкоза, Нвс1, КФТ, альбуминурия, липид профили, тизимли яллиғланиш маркерлари [С-реактив оқсил (СРО), фибриноген, лейкоцитлар, интерлейкин – 6, интерлейкин-1,

эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ)], нажаснинг бактериологик текшируви ва унинг масспектрометрияси олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда биокимёвий, бактериологик, масспектрометрик, ультратовуш, статистик усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморлар ичак микроблар ҳолатини комплекс таҳлили асосида метаболик синдром мавжудлиги аниқ таксонлар нисбий миқдорининг ошиши ва симбиотик штаммлар сонининг ўзгариши билан боғлиқлиги аниқланган;

сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда дисбактериоз даражаси ва интерлейкин-6, интерлейкин-10 каби яллиғланиш цитокинлари орасида корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланган;

сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда метаболик синдромнинг мавжудлиги ичак микробиотаси таркибидаги ўзгаришлар билан бирга келган тизимли яллиғланиш билан боғлиқлиги аниқланган;

диализгача бўлган босқичдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда касалликнинг клиник манзараси, шунингдек, ичак микроблар таркибига энтеросорбциянинг ижобий таъсир кўрсатиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СБК метаболик синдром билан кечган MALDI-TOF масспектрометрия ёрдамида ичак микроблар таркибини синчковлик билан таҳлил қилиш керак. Бунда метаболик бузилишларни ҳисобга олган ҳолда микробларнинг асосий таксономик бирликлари нисбатини аниқланиши лозим.

Диализдан олдинги СБК босқичлари бўлган беморларни даволаш усуллари муқобиллаштириш учун энтеросорбент энтеросгелдан фойдаланиш мақсадга мувофиқ, бу нафақат касалликнинг клиник кўринишини, балки тизимли яллиғланиш белгилари ва ичак микроблар таркибини яхшилашга олиб келади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, биокимёвий, бактериологик, масспектрометрик, ультратовуш, статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, олинган тадқиқот натижалар ҳамда хулосаларни халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, уларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хулосалар ичак микроблар ҳолатини баҳолашнинг объектив усули сифатида MALDI-TOF-масспектрометриядан фойдаланиш тавсия қилинган. СБК кечишида оғирлаштирувчи омиллар сифатида нафақат буйрак функциясининг бузилиши, балки метаболик синдромнинг таркибий қисмлари, шунингдек, ичак дисбиози билан боғлиқ бўлган тизимли яллиғланиш аҳамиятга эга.

Ишнинг амалий аҳамияти шундаки, СБК билан оғриган беморларда метаболик касалликлар мавжудлигига қараб, ичак микроблар бузилиш даражасини, тизимли секин яллиғланиш белгилари ва иммунологик ўзгаришларни аниқлашга имкон беради, бу эса бирламчи тиббий-санитария ёрдами даражасида ташхисий қидирувни муқобиллаштиради.

Диализдан олдинги босқичлардаги СБК билан оғриган беморларда баъзи метаболик бузилишлар ва ичак дисбиозини даволаш учун энтеросгель препаратини перорал қўллаш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда иммунитет кўрсаткичлари ва ичак микроблар ҳолатини ўзгаришини ташхислаш ва даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда ичак микробиотасини ташхислаш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сурункали буйрак касаллигида ичак микробиотасини ташхислаш усуллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22-октябрдаги 8 н-з/370-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали буйрак касаллигининг терминал босқичига ривожланишида бузилган ичак микробиотасининг ўрнини баҳолаш, шунингдек касалликнинг ривожланишини секинлаштириш учун самарали чоралар кўриш имконини берган;

сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда даволаш тамойилларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сурункали буйрак касаллигида энтеросорбцияни қўллаш усуллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22-октябрдаги 8 н-з/370-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали буйрак касаллигидаги уремик интоксикацияни кучайтиришга олиб келадиган омилларни аниқлаш, шунингдек, энтеросорбциянинг замонавий усуллари ёрдамида даволаш самарадорлигини 41,3% га ошириш имконини берган;

сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда иммунитет кўрсаткичлари ва ичак микроблар ўзгариши ташхислаш ва даволаш тамойилларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилояти Бўка тумани марказий шифохонаси, Оққўрғон тумани марказий шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 6-декабрдаги 08-09/19182-сон маълумотномаси). Олиб борилган тадқиқот натижалари асосида сурункали буйрак касаллиги бўлган беморларда метаболик ўзгаришлар мавжудлигига қараб ичак микробиотасининг бузилиш даражасини аниқлаш, тизимли суст яллиғланиш ва иммунологик ўзгаришларни аниқлаш орқали сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда ташхислаш жараёнини оптималлаштиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 илмий иш чоп этилган, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, унинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар, диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Янги эндоген "орган" сифатида ичак микроблар ҳолати ва унинг сурункали буйрак касаллигидаги ҳолати**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлари таҳлили асосида муаммонинг бугунги кундаги ҳолати батафсил таҳлил қилинган. СБК билан оғриган беморларда ичак микроблар ҳолати, симбиотикнинг фойдалари ва метаболик яллиғланиш маркерларининг роли тавсифланган, ичак микроблар функцияси дисбаланси ва энтеротип «буйракларлар – ичак микроблар ҳолати» ўқининг патогенетик ривожланишига таъсир кўрсатувчи омиллар ҳақидаги илмий-назарий маълумотлар келтирилган, ташхислаш ва терапевтик ёндашувлар муҳокама қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топмаган ва аниқлаштиришни талаб этадиган томонлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда ичак микробиотаси ва иммунологик мақомни ўрганишнинг замонавий усуллари (материаллар ва усуллар)**» деб номланган иккинчи бобида барча беморларда ўтказилган қондаги глюкоза миқдори, Нбс1, КФТ, албуминурия, липид профили, тизимли яллиғланиш белгилари (СРО, фибриноген, лейкоцитлар, IL– 6, IL – 10, ЭЧТ) текширишларидан олинган натижалар келтирилган. Шунингдек, умумклиник текширишлардан ташқари тадқиқотнинг микробиологик усуллари ҳам батафсил ёритилган. Микроорганизмларни идентификациялашнинг «олтин стандарти» – «уй хўжалиги» генларининг нуклеотидлар кетма-кетлигини таҳлил қилиш гарчи 2008 йилдан бошлаб клиник амалиётга жорий этилган бўлса-да, аммо айни пайтга қадар мамлакатимизда кенг тарқалмаган. Шунингдек, масс-спектрометриянинг (MALDI-TOF MS) матрицали-фаоллашган лазер десорбцияси/ионизацияси билан парвоз вақти ривожланиши клиник

микробиологик лабораторияларда микроорганизмларни рутинли идентификациялашга бўлган ёндашувларни тубдан ўзгартирди. Юқори ишлаб чиқарувчанлик ва иқтисодий харажатларнинг қуйи даражаси уни лаборатор биокимёвий ва бактериологик идентификацион тизимлар учун истиқболли муқобил стандартга айлантди. Қайта фойдаланиш мумкин бўлган пластиналар мавжуд бўлганда сарфланадиган материаллар ва реагентларнинг жуда кам сарфланиши MALDI-TOF масспектрометрия технологиясини фенотипик ташхисий тамойилларда ишловчи анъанавий автоматик бактериологик анализаторлар билан таққосланганда нафақат иқтисодий жиҳатдан асосли, балки экологик жиҳатдан ҳам хавфсиз ҳисобланади.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқотни амалга ошириш давомида MALDI-TOF масспектрометрияси ёрдамида клиник аҳамиятга эга микроорганизмлар идентификацияси ўтказилди. Бунда микроорганизмларнинг фенотипик хусусиятларига асосланган анъанавий бактериологик текширишлар ҳамда масс-спектрометрик тизим самарадорлиги таққосланди.

Шифохонага ётқизилган кейинги биринчи кунда олинган қон зардоби намуналаридаги IL – 10, IL – 6 даражаси иммунофермент таҳлил усулида текширилди («Вектор-Бест» жамланмаси, Россия). Тизимли яллиғланиш маркерлари лейкоцитлар ($>11 \times 10^9/\text{л}$), С-реактив оқсил ($>5,0$ мг/л) даражасининг ошиши иммунотурбодиметрик, шунингдек, фибриноген ($>4,0$ г/л), IL – 6 даражаси иммунофермент усулида текшириш орқали баҳоланди.

Беморлар икки гуруҳга бўлиндилар: биринчи гуруҳга СБК ва метаболик синдром бўлган беморлар, иккинчи гуруҳга – метаболик синдромсиз СБКга чалинган беморлар киритилди. СБКга чалинган беморларнинг кўрсаткичлари (метаболик синдромнинг мавжудлиги ва йўқлигига кўра) бир-бири билан ўзаро таққосланди.

Шундан кейин СБКнинг С2–С4 босқичларида беморларда энтеросорбент (энтеросгель) қўллангандан кейинги клиник симптомлар ўрганилди. Даволаш схемасига биринчи кундан бошлаб кунда 3 маҳал овқатланишдан ёки овқат ва дори-дармонлар қабулидан кейин 1,5–2 соат ўтгач 15 г дан энтеросгель тавсия этилди. Тадқиқотнинг 12-кунида стандарт терапиядан ташқари энтеросгелни қабул қилган беморлар гуруҳида барча белгилар шкала бўйича баҳоланди.

Олинган маълумотларга Microsoft Excel 2019 ва STATISTICA_23 компютер дастурлари ёрдамида қайта ишлов берилди. Миқдорий кўрсаткичлар фарқининг ишончилиги боғлиқ бўлмаган диапазонлар Вилкоксон усули бўйича аниқланди, сифатли аҳамиятлар учун Фишер–Ирвиннинг аниқ мезонларидан фойдаланилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли ҳисобланди, корреляцион таҳлил Спирменнинг ранг корреляцияси параметрик бўлмаган усулидан фойдаланиб амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Гуруҳларнинг клиник-анамнестик хусусияти, метаболик синдром компонентлари таҳлили ва уларнинг ичак дисбиози билан боғлиқлиги**» деб номланган учинчи бобида СБКнинг асосий хавф омиллари, шунингдек, текширилган беморларда коморбид фон, ёш, жинс, ортиқча вазн, жумладан, семизлик (ТВИ >25 кг/м²; ЖССТ, 2000), артериал

гипертензия (АГ), углевод алмашинувининг бузилиши, гиперхолестеринемия (умумий холестерин >5,0 ммол/л), тизимли яллиғланиш мавжудлиги, ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НСЯҚП)нинг узок муддатли қабули каби метаболик синдром компонентларининг мавжудлиги тахлил қилиниб, олинган натижалар батафсил баён этилган.

Умуман олганда, метаболик синдромли ва синдромсиз СБКга чалинган беморларнинг шикоятлари аксарият ҳолларда жуда хилма-хил ва шу билан бирга носпецифик бўлди. Таққосланаётган гуруҳлардаги беморларнинг шикоятлари асаб ва юрак-қон томир тизими томонидан аксарият кўрсаткичлар бўйича фарқланмади. Булар, асосан, яққол ҳолсизлик, бош оғриғи, бош (қулоқлар)даги шовқин, уйқунинг бузилиши, оғизнинг қуриши, кўнгил айнаши ва толиқишдан иборат эди. Шу билан бирга метаболик синдромли СБКга чалинган беморларнинг аксарияти (ўртача 70 фоизи) беқарор артериал босим (АБ) кўрсаткичларидан шикоят қилдилар. Биринчи ва иккинчи гуруҳлардаги беморларнинг тахминан ярмини бош оғриғи (42–52%, ўртача 47%) безовта қилди, ўрганилган беморларнинг тўртдан бир қисми бош ёки қулоқдаги шовқиндан (24–32%, ўртача 27%), учдан бир қисми – бош айланиши (25,6–37,2%, ўртача 32,1%) ва кўкракдаги оғриқ (24,4–30,1%, ўртача 27,1%) безовта қилишини қайд этдилар.

1-жадвал

Сурункали буйрак касаллиги билан текширилган беморларнинг шикоятлари

Шикоятлар	Метаболик синдромсиз (n=58)	Метаболик синдромли (n=62)
Ҳолсизлик	23 (39,7±6,5)	33 (53,2±6,4)*
Бош оғриғи	25 (43,1±6,6)	32 (51,6±6,4)
Жисмоний юкламада ҳансираш	26 (44,8±6,6)	37 (59,7±6,3)*
Юракнинг нотекис уриши	18 (31±6,1)	13 (21±5,2)
Бош ва қулоқда шовқин	15 (25,9±5,8)	20 (32,3±6)
Ухлашнинг қийинлиги	17 (29,3±6)	22 (35,5±6,1)
Эрта уйғониш	17 (29,3±6)	13 (21±5,2)
Кун давомида уйқучанлик	17 (29,3±6)	12 (19,4±5,1)
Уйқусизлик	6 (10,3±4)	8 (12,9±4,3)
Кўнгил айнаши	20 (34,5±6,3)	9 (14,5±4,5)**
Юрак уриб кетиши	21 (36,2±6,4)	19 (30,6±5,9)
Тез чарчаш	23 (39,7±6,5)	25 (40,3±6,3)
Кўркув	5 (8,6±3,7)	10 (16,1±4,7)
Оғиз қуриши	28 (48,3±6,6)	32 (51,6±6,4)
Беқарор қон босими	20 (34,5±6,3)	43 (69,4±5,9)***

Изоҳ: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 МС бўлмаган гуруҳга нисбатан статистик аҳамиятли.

Метаболик синдромли СБКга чалинган беморларнинг қарийб 40 фоизи юрак уриши (41,7%) ва тез толиқишдан (44,9%) шикоят билдирдилар. Юракнинг нотекис уришидан қилинган шикоятлар гуруҳлар ўртасида таққосланар даражада бўлди (21,4–32,2%, ўртача 28,2%).

Қуйидаги шикоятлар бўйича метаболик синдромсиз гуруҳ беморларига нисбатан статистик аҳамиятли фарқлар кузатилди: кўнгил айнаши (мос ҳолда 35 ва 14%), кўркув (мос ҳолда 8 ва 16%), беқарор АБ (мос ҳолда 34 ва 70%).

Олинган натижалар таҳлили асосида метаболик синдромли беморларда ҳам, метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда ҳам турли аъзо ва тизимлар томонидан бузилишларни тавсифловчи турли-туман шикоятлар мавжудлиги тўғрисида хулосага келинди. Бундан ташқари, 1-жадвалда келтирилган метаболик синдромли беморларнинг кўплаб шикоятларини ҳам астеник характерли синдромкомплекснинг соматик манифестацияси сифатида баҳолаш мумкин.

2-жадвал

Метаболик синдромли/синдромсиз СБКга чалинган беморларнинг ёши ва жинси

Жинси	Ёши				Жами
	29–39	40–49	50–59	60–70	
Эркаklar	12 (10±2,8)	16 (13,3±3,1)	12 (10±2,8)	10 (8,3±2,5)	12 (10±2,8)
Аёллар	20 (16,7±3,4)*	14 (11,7±2,9)	17 (14,2±3,2)	19 (15,8±3,3)*	20 (16,7±3,4)*

Изоҳ: * – $p < 0,05$ эркаklar гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли.

Беморларнинг мутлақ катта қисми (54,8%)да ТВИ 25 кг/м² дан ортик бўлди. 52% беморлар анамнезида ўткир миокард инфаркти билан АГнинг биргаликда келиши қайд этилди. Уларнинг 51% ида – турли функционал синфдаги стенокардия, 52% ида – ўткир миокард инфаркти, 78% ида – артериал гипертензия аниқланди.

Шунингдек, беморларнинг ўртача ёши 49,7±0,6 ташкил этди. Эркаklar сони – 42%, ўртача ёш – 48,8±1,0, аёллар – 50,3±0,8 ёшда ($p < 0,05$) эдилар (2-жадвал).

Метаболик синдромнинг мавжудлиги ёки йўқлиги бўйича текширилган беморларда клиник хусусиятлар ва коморбид касалликлар 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

СБК бўлган беморларнинг клиник хусусиятлари ва коморбид патологияси

Кўрсаткичлар	Метаболик синдромсиз (n=58)	Метаболик синдром билан (n=62)
Ёш (йил)	49,7±0,6	47,7±0,6
Вазн (кг)	82,0	85,0
Метаболик синдром давомийлиги, йил	-	5,5±2,6
Қандли диабетнинг 2-тури	15 (25,9±5,8)	18 (31±6,1)
Ўткир миокард инфаркти	30 (51,7±6,6)	35 (60,3±6,5)
Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги	2 (3,4±2,4)	3 (5,2±2,9)
Анамнезида бош мия қон айланиши ўткир бузилиши	14 (24,1±5,7)	19 (32,8±6,2)
Сурункали юрак етишмовчилиги	15 (25,9±5,8)	21 (36,2±6,4)
Ноалкогол жигар ёғ касаллиги	33 (56,9±6,6)	54 (93,1±3,4)
Гастроэзофагиал рефлюкс касаллиги	35 (60,3±6,5)	41 (70,7±6)
Камқонлик ≤110 г/л	11 (19±5,2)	12 (20,7±5,4)
Бўлмачалар фибрилляцияси	9 (15,5±4,8)	10 (17,2±5)

Тадқиқотда олинган маълумотлар таҳлил қилинганда метаболик синдром давомийлиги ўртача $5,5 \pm 2,6$ ни ташкил этганлигини кўриш мумкин. Танланган гуруҳлар жигарнинг алкоғолсиз ёғ касаллиги ҳолати бўйича статистик аҳамиятнинг юқори даражасида фарқланади. Жигарнинг алкоғолсиз ёғ касаллиги метаболик синдромли беморлар гуруҳига нисбатан (деярли барча респондентларда, 87% беморлар) метаболик синдромсиз беморлар гуруҳида анча кам учради (47%).

Шундай қилиб, метаболик синдромли ва синдромсиз гуруҳдаги беморлар гастроэзофағиал рефлюкс касаллиги ва артериал гипертензияга нисбатан статистик аҳамиятнинг юқори даражасида фарқланди. Гастроэзофағиал рефлюкс касаллиги, асосан, метаболик синдромли СБКга чалинган беморларда (66%), камдан-кам ҳолатда эса метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда (48%) учради.

Тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган маълумотларга асосланган ҳолда хулоса қилиш мумкинки, ҳар иккала гуруҳ беморлар ТВИ, қорин айланаси каби кўрсаткичларга кўра ишончли фарқланади. Барча кўрсаткичлар орасида энг юқори аҳамиятлар метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида ҳамда энг паст аҳамиятлар метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳида кузатилди. Артериал гипертензия метаболик синдромнинг таркибий қисмларидан бири сифатида 65,8% ни ташкил этди. АГнинг энг катта сони СБКнинг С3 ва СБКнинг С4 босқичлари бўлган беморлар гуруҳида қайд этилди (78,7%). Бу СБКнинг С2 ва С3 босқичларига нисбатан ишончли юқори бўлди. Эркақларда артериал гипертензия аёлларга нисбатан ишончли кўп учради (мос ҳолда 95,0% ва 85,0%; $\chi^2=35,95$, $p<0,05$). АГ ва СБКнинг оғирлик даражалари ўртасида тўғри мусбат корреляция қайд этилди ($r=0,387$, $p=0,03$).

СБК билан оғриган беморларда 17,9% ҳолатда гипергликемия аниқланди. СБКнинг С2, С3 босқичлари бўлган беморлар гуруҳида максимал ўртача глюкоза даражаси ($7,5 \pm 2,3$ ммол/л) қайд этилган. С2 босқичидаги беморларга нисбатан СБКнинг С3 ва С4 босқичларидагиларда қандли диабет ва глюкозага толерантликнинг бузилиш частотаси ишончли юқори бўлди (20,3% қарши 8,6% га; $\chi^2=7,31$, $p=0,02$).

СБКнинг С2 ва С3 босқичларидаги беморларда ортиқча тана вазни таққосланадиган сони қайд этилди (мос ҳолда 13,4% қарши 17,7% га; $\chi^2=0,98$, $p<0,05$).

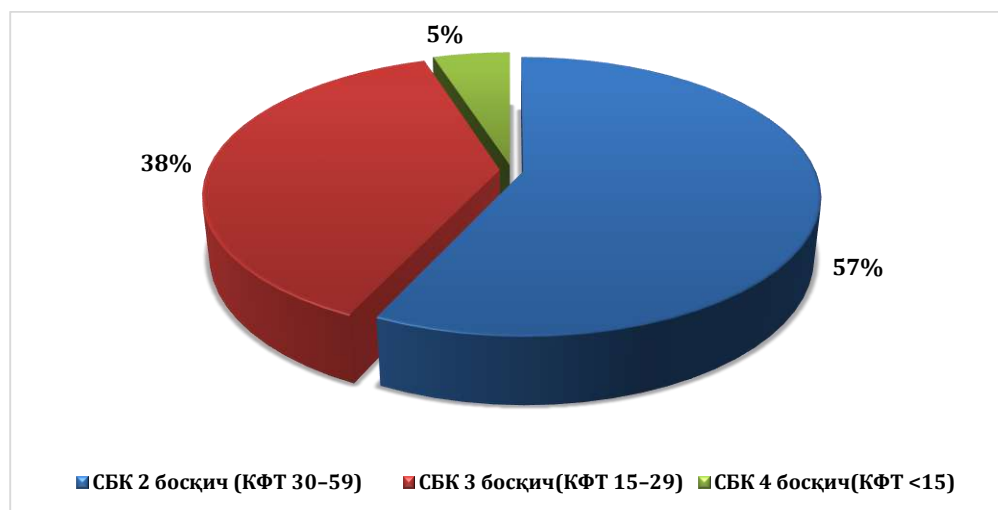
4-жадвал

Текширилган гуруҳларда ТВИ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	СБК метаболик синдромсиз n=58	СБК метаболик синдромли n=62
ТВИ, кг/м ² (M±SD)	25±0,6	29,8±5,3***
<18,5	5 (8,6±3,7)	0 (0±0)
18,5–24,9	25 (43,1±6,6)	11 (17,7±4,9)
25,0–29,9 (мутлак)	21 (36,2±6,4)	24 (38,7±6,2)
>30,0	7 (12,1±4,3)	27 (43,5±6,3)

Шундай қилиб, СБКнинг оғирлик даражаси ортиши билан нутритив мақом ҳолати дастлабки босқичларда семизликка ва олдинга силжиган босқичларида унинг етишмаслигига қараб ўзгарганлиги қайд этилди.

Текширилган беморларда КФТнинг ўртача кўрсаткичи 1,73 м² тана сатҳига 79,3±9,4 мл/дақиқани ташкил этди. (1-расм).



1-расм. СБК босқичлари бўйича беморлар гуруҳлари.

СБКда метаболик синдром таркибий қисмлари тузилиши ва сони 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

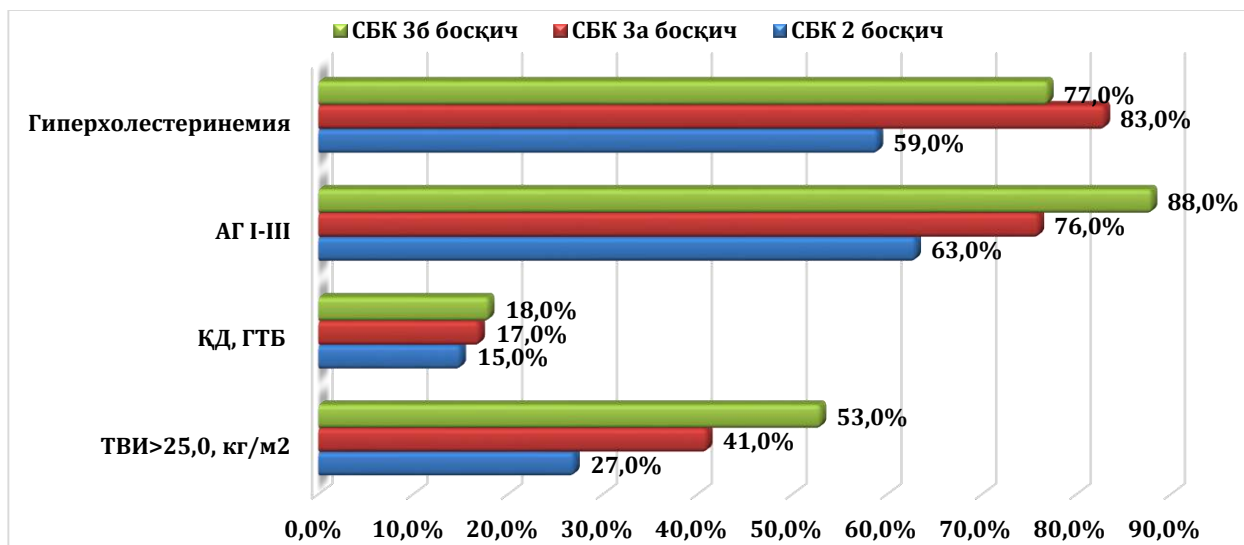
СБК билан оғриган беморларнинг 2-гуруҳида метаболик синдром таркиби ва сони (n=62)

СБКда метаболик синдром таркибий қисмлари	СБК С2	СБК С3а	СБК С3б	СБК С4
ТВИ>25,0, кг/м ² (мутлак/%)	18 (26,5±5,4)	12 (41,4±9,3)*	9 (52,9±12,5)**	2 (33,3±21,1)
Қандли диабет, глюкозага толерантликни бузилиши (абс/%)	10 (14,7±4,3)	5 (17,2±7,1)	3 (17,6±9,5)	5 (83,3±16,7)*
АГ I–III (мутлак/%)	43 (63,2±5,9)	22 (75,9±8,1)	15 (88,2±8,1)	6 (100±0)*
Гиперхолестеринемия (мутлак /%)	40 (58,8±6)	24 (82,8±7,1)*	13 (76,5±10,6)	4 (66,7±21,1)

Изоҳ: * – p<0,05, ** – p <0,01, *** – p<0,001 СБКнинг С2 стадияси билан оғриган беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли.

Метаболик синдром таркибий қисмлари мавжудлиги таҳлил қилинганда куйидаги натижалар олинди: СБК хавф омиллари таркибида 75% ҳолатда гиперхолестеринемия кузатилди. Эракк жинсидаги шахслар орасида гиперхолестеринемия СБКнинг С3 ва С4 босқичларидаги беморларда ишончли кўп учради ($\chi^2=13,65$, p<0,05; $\chi^2=22,49$, p<0,05); аёлларда статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Умумий холестериннинг ўртача даражаси

5,9±1,2 ммол/л ни ташкил этди. Умумий холестерин кўрсаткичлари беморларнинг ёши ($r=+0,41$, $p<0,05$) ҳамда СБКнинг оғирлик даражаси ($r=+0,38$, $p<0,05$) ўртасида ўртача даражадаги мусбат корреляция аниқланди.



2-расм. СБКнинг иккинчи гуруҳидаги беморларда метаболик синдром таркиби ва сони.

Тадқиқот гуруҳларида метаболик синдром мавжудлиги/йўқлиги билан СБКга чалинган беморлар умумий ва биокимёвий қон таҳлилларининг ўрганилган кўрсаткичлари таҳлил қилинганда аниқланган қонуниятлар б-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Метаболик синдромли ва ичак дисбиози бўлган беморлар ва назорат гуруҳида қоннинг клиник таҳлили кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар (n=58)	Метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар (n=62)
Лейкоцитлар, $\times 10^9/\text{л}$	5,39±0,09	7,02±0,13***
Лимфоцитлар, %	31,1±0,6	35,9±0,6***
Моноцитлар, %	6,83±0,14	8,05±0,14***
Нейтрофиллар, %	44±0,9	52,4±0,8***
Эозинофиллар, %	3,03±0,06	3,74±0,07***
Базофиллар, %	0,44±0,01	0,41±0,01**
ЭЧТ, мм/ч	7,06±0,12	13,65±0,27***

Изоҳ: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ метаболик синдромсиз беморлар гуруҳга нисбатан статистик аҳамиятли.

Тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, тадқиқот гуруҳлари қоннинг клиник таҳлили кўрсаткичлари бўйича ишончли фаркланади ($p<0,05$). Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳида эритроцитлар миқдори ўртача $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ ни ташкил қилди ҳамда метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар

гуруҳида уларнинг миқдори сезиларли даражада паст бўлди (ўртача $4,0 \times 10^{12}/л$ ни ташкил этди).

Гемоглобин миқдори метаболик синдромли СБКга чалинган беморларга нисбатан (ўртача 127,0 г/л) метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳида биров юқори бўлди (ўртача, 138,0 г/л). Таъкидлаш жоизки, СБК ва метаболик синдромли беморлар гуруҳида 87,0 г/л ва ундан юқори гемоглобин кўрсаткичларининг катта фарқлари кузатилди.

Диссертациянинг «Сурункали буйрак касаллигининг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда ичак микробиотаси таркиби, тизимли яллиғланиш маркерлари ва иммун бузилишлар даражаси» деб номланган тўртинчи бобида тадқиқот гуруҳларининг барчасида СРО даражаси юқори бўлди, бу кўрсаткич СБК ва метаболик синдромли беморлар гуруҳида устунлик қилди ва 18 мг/л аҳамиятдан ошмади, ушбу ҳолатни бундай тоифадаги беморларда нохуш кардиометаболик башорат мавжудлиги ҳақидаги адабиёт маълумотлари билан солиштириш мумкин. Дастлабки босқичда фибриноген метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларнинг 82% ида ҳамда СБК ва метаболик синдромли беморларнинг 88% ида юқори бўлди.

7-жадвал

Метаболик синдром ва йўғон ичак дисбиози билан СБКга чалинган беморларда сурункали тизимли яллиғланишнинг бошланғич маркерлари

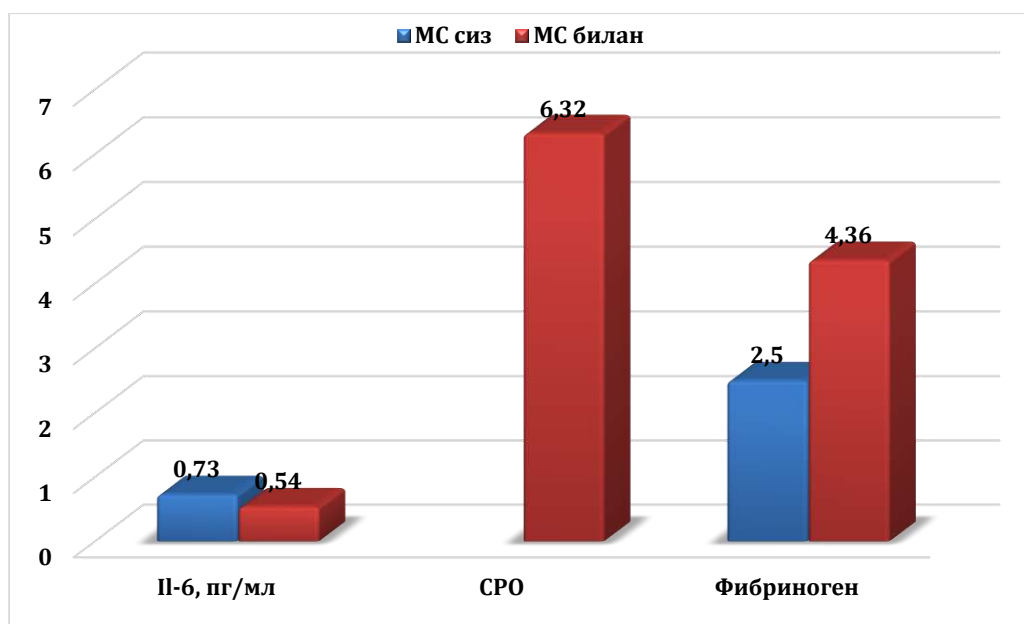
СТЯ кўрсаткичлари	Метаболик синдромсиз СБК бўлган беморлар n=58	Метаболик синдромли СБК бўлган беморлар n=62
Фибриноген, г/л	4,91±0,11	4,8±0,09
С-реактив оқсил, мг/л	15,9±0,3	14,8±0,3**

Изоҳ: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ метаболик синдромсиз беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли.

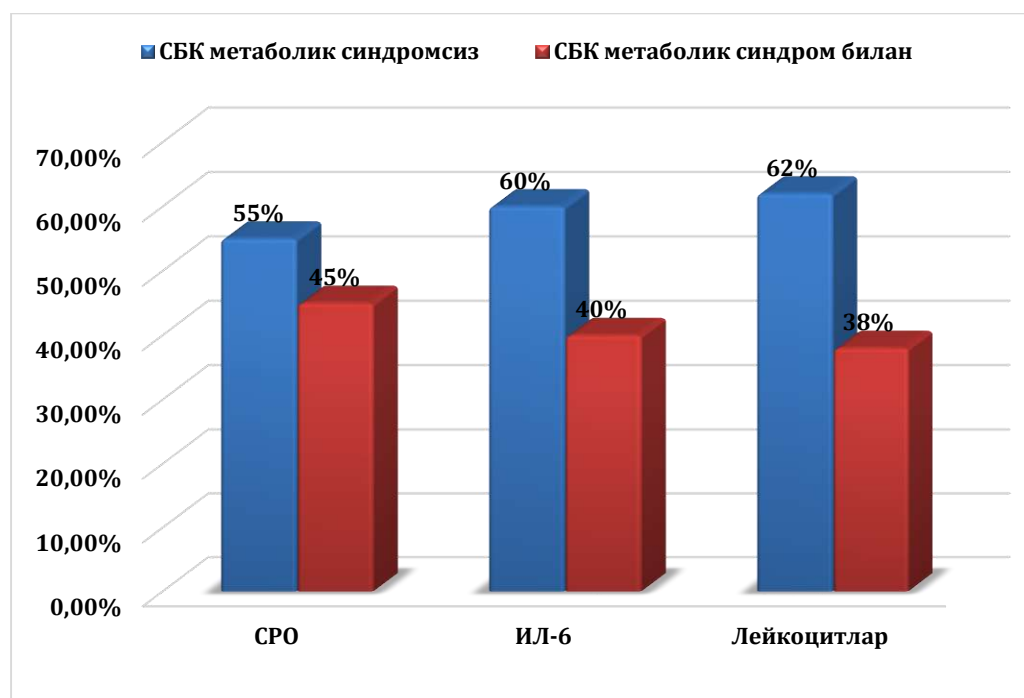
Қоннинг липид спектрини баҳолашдан олинган маълумотларга кўра метаболик синдромли СБКга чалинган беморларга нисбатан метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда умумий холестерин миқдори ишончли паст бўлди ($p < 0,05$).

СРО ва IL – 6 концентрациясининг ренал дисфункция оғирлик даражаси асосий кўрсаткичлари билан статистик аҳамиятли бевосита корреляция мавжудлиги аниқланди. Яллиғланиш олди омиллари таркиби билан КФТ тезлиги, СБК босқичи ва камқонликнинг яққоллиги ўртасида жуда яқин корреляция аниқланди. Текширилган беморларда СРО концентрацияси ва СБК давомийлиги ўртасида ўртача корреляцион алоқа мавжудлиги кузатилди. КФТнинг пасайиши СРО, IL – 6 ва IL – 10 нинг ошиши билан бирга кузатилиши қайд этилди (3–4-расмлар).

IL – 10 ва КФТ ($r = 0,21$, $p < 0,05$), IL – 6 ва СРО ($r = 0,48$, $p < 0,05$), IL – 6 ва IL – 10 ($r = 0,43$, $p < 0,05$) даражалари ўртасида манфий корреляция аниқланди.



3-расм. Метаболик синдромли/синдромсиз СБК билан оғриган беморларда биомаркерлар таркиби.



4-расм. Метаболик синдромли ва метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда яллиғланиш маркерлари.

Метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида ПЗЛП ва ТГ каби липидограмма кўрсаткичлари аҳамиятли юқори бўлди ($p < 0,05$). Уларда қоннинг липид спектри кўрсаткичларида аниқланган ўзгаришлар, эҳтимол, бир томондан, липаза ишлаб чиқаришдаги нуқсон билан, иккинчи томондан, эндотелиал дисфункциянинг мавжудлиги оқибатида ошқозон ости безининг ташқи секретор етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ўрганилган гуруҳларда ЮЗЛП даражаси бўйича ишончли фарқлар аниқланмади (8-жадвал).

Метаболик синдром ва йўғон ичак дисбиози бўлган СБК мавжуд беморларда қон липид спектрининг бошланғич кўрсаткичлари

Қоннинг липид спектри кўрсаткичлари ммоль/л	Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар (n=58)	Метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар (n=62)
Триглицеридлар,	2,87 ± 0,03**	1,42 ± 0,04
Умумий холестерин	6,86 ± 0,15**	5,29 ± 0,14
ЮЗЛП	1 ± 0,03**	1,17 ± 0,05
ПЗЛП ХС	4,63 ± 0,06	4,56 ± 0,08
ЖПЗЛП ХС	1,4 ± 0,02	1,32 ± 0,03

Изоҳ: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 метаболик синдромсиз беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли. ЮЗЛП – юқори зичликдаги липопротеидлар; ПЗЛП – паст зичликдаги липопротеидлар; ЖПЗЛП – жуда паст зичликдаги липопротеидлар.

Қондаги глюкоза ва гликирланган гемоглобин кўрсаткичлари метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида устунлик қилган ҳолда биринчи ва иккинчи гуруҳдаги СБК билан оғриган беморлар ўртасида статистик аҳамиятли фарқларга эга бўлди. Шундай қилиб, метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлардан оч қоринга олинган қондаги глюкоза миқдори ўртача 6,31±0,12 ммоль/л, гликирланган гемоглобин эса 5,61±0,12% ни ташкил этди. Метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида қондаги глюкоза миқдори 6,5±0,12 ммоль/л, гликирланган гемоглобин эса 5,59±0,09% га тенг бўлди (9-жадвал).

Метаболик синдром ва йўғон ичак дисбиози билан кечган СБКга чалинган беморларда углевод алмашинувининг бошланғич кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар (n=58)	Метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар (n=62)
Глюкоза, ммоль/л	6,31±0,12	6,5±0,12
HbA1c,%	5,61±0,12	5,59±0,09

Организмда оқсил алмашинуви индикаторларидан бири ҳисобланган умумий оқсил кўрсаткичлари СБК билан оғриган беморларнинг биринчи ва иккинчи гуруҳларида статистик жиҳатдан фарқланмади. Қондаги умумий оқсилнинг ўртача миқдори метаболик синдромсиз СБК бўлган беморларда – 68,5±1,4 г/л, метаболик синдромсизларда эса – 68,9±1,2 г/л ни ташкил этди (10-жадвал).

Метаболик синдром ва йўғон ичак дисбиози билан СБКга чалинган беморларда умумий оқсилнинг бошланғич кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Метаболик синдромсиз СБК бўлган беморлар (n=58)	Метаболик синдромли СБК бўлган беморлар (n=62)
Умумий оқсил, г/л	68,5±1,4	68,9±1,2

11-жадвалда метаболик синдромнинг мавжудлиги ёки йўқлигини ҳисобга олган ҳолда СБК билан текширилаётган беморларда копрологик тадқиқот натижаларига асосан нажас кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили келтирилган.

11-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларни копрологик текшириш натижалари

Кўрсаткичлар	Метаболик синдромсиз СБК бўлган беморлар (n=58)	Метаболик синдром билан СБК бўлган беморлар (n=62)
Ўзгарган мушак толалари (баллар)	0,497±0,008	2,998±0,056***
Ўзгармаган мушак толалари (баллар)	0,301±0,006	0,7±0,014***
Ҳазм қилинган ўсимлик толаси (баллар)	0,104±0,002	2±0,034***
Ҳазм қилинмаган ўсимлик толаси (баллар)	0,081±0,002	2,003±0,039***
Ҳужайра ичидаги крахмал, баллар	0,099±0,002	2,003±0,037***
Ҳужайра ташқарисидаги крахмал (баллар)	0,067±0,001	2,8±0,054***
Ёғ кислоталари (баллар)	0,051±0,001	0,01±0***
Совун (баллар)	0,01±0	0,301±0,007***
Нейтрал ёғлар (баллар)	0,099±0,002	3,004±0,058***
Шиллик (баллар)	0,021±0,001	0,1±0,002***

Изоҳ: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ метаболик синдромсиз беморлар гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятли.

Олинган натижалар тадқиқ этилаётган гуруҳлар копрограмма кўрсаткичлари бўйича фарқланишини кўрсатди ($p < 0,001$). Ўзгарган ва ўзгармаган мушак толалари каби кўрсаткичлар метаболик синдромли СБКга чалинган беморларда юқори бўлди.

Ўсимлик толаси (ҳазм бўлган ва ҳазм бўлмаган) метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ аниқланди. Юқорида кўрсатилган фарқлар деярли мутлақ даражада топилди ($p < 0,001$). Нейтрал ёғ метаболик синдромли беморлар гуруҳида сезиларли даражада юқори ($p < 0,001$). Шунингдек, шиллик копрограммаси кўрсаткичлари ҳам метаболик синдромли беморлар гуруҳида табиий равишда юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Бу метаболик синдромли беморларда дефекация бузилиши билан йўғон ичак шиллик қаватида, асосан, ич қотиши кўринишидаги яллиғланиш-шишли ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатади.

Иккала гуруҳдаги беморларда нажасни копрологик текшириш асосида аниқланган хусусиятлар метаболик синдромли СБК бўлган беморлар гуруҳига кўпроқ тааллуқлидир, бу эса малдегистия синдроми намоён бўлишининг мавжудлигини кўрсатади. Ичак ҳаракати ва дефекация актининг бузилиши кузатилган метаболик синдромли беморларда ошқозон ости беши экзокрин етишмовчилиги мавжудлиги тахмин қилинади.

Метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар нажасини бактериологик текшириш натижалари

Мезонлар		1-даражали дисбактериоз	2-даражали дисбактериоз	3-даражали дисбактериоз
СБК– мета- болик синдром- ли	Бифидобактерия	18%	55%	27%
	Лактобактерия	21%	51%	28%
	Ичак таёқчаси	18%	46%	36%
	Шартли патоген микрофлора	19%	43%	38%

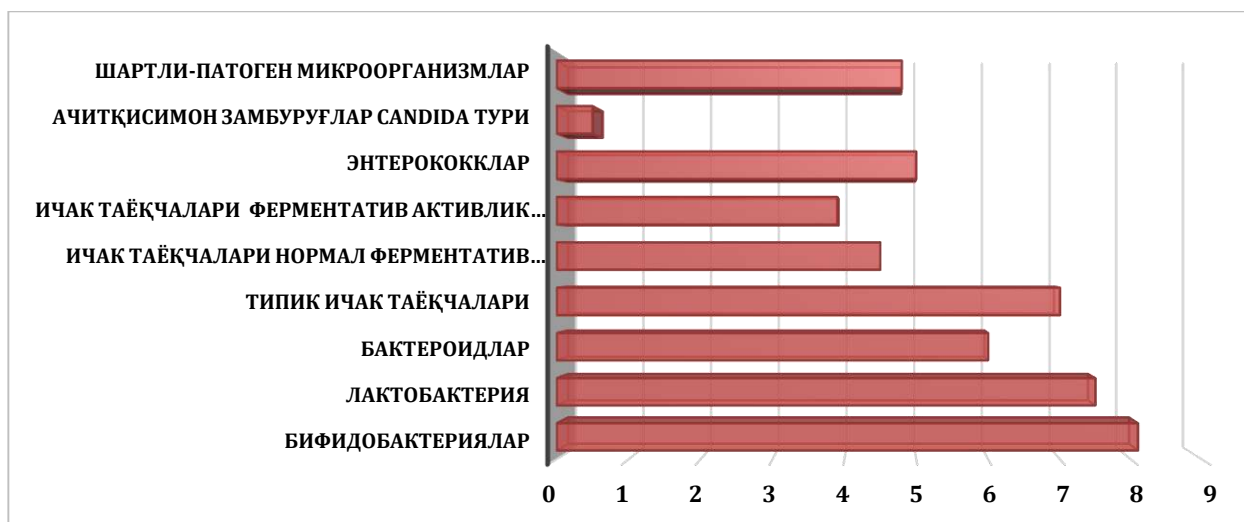
Метаболик синдромли ва синдромсиз беморлар гуруҳлари анъанавий бактериологик текширилганда иккала гуруҳдаги СБКга чалинган беморларнинг кўпчилигида нормобиота вакиллари – бифидо, лакто-, пропион- ва эубактерияларнинг миқдорий кўрсаткичлари пасайиши кузатилди. СБК билан оғриган беморларнинг ўрганилаётган босқичларида пропион бактериялар сони назорат гуруҳидаги кўрсаткичнинг 50% идан ошмади ($p < 0,05$).

Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда нажасни бактериологик текшириш натижалари

Мезон		1-даражали дисбактериоз	2-даражали дисбактериоз	3-даражали дисбактериоз
СБК метаболик синдром	Бифидобактерия	18%	25%	57%
	Лактобактерия	21%	28%	51%
	Ичак таёқчаси	18%	33%	49%
	Шартли патоген микрофлора	19%	34%	47%

Шунга қарамасдан, анъанавий бактериологик текшириш усулидан фойдаланилганда атиги 20% ҳолатда дисбактериоз даражасини аниқлаш ҳамда ҳақиқатда мавжуд микробларни экиш мумкин бўлади. Қолган 80% микроорганизмлар соф шаклда етиштирилмайди, ёки атроф-муҳит шароитлари тўғри танланмайди. Шунинг учун тадқиқотнинг кейинги босқичида клиник амалиётда ҳанузгача кенг қўлланишда бўлмаган нажас масспектрометрияси усулидан фойдаланилди.

Нажас микрофлорасини таҳлил қилиш текширилган беморларда *Enterobacter spp.* ($>10^8$ КОЕ); *Citrobacter spp.* ($>10^5$ КОЕ), *E. coli enteropathogenic* ($>10^8$ КОЕ) протеолитик флорасининг устунлигини, шунингдек, *Bifidobacterium* ($<10^8$ КОЕ) бактерияларининг етишмаслигини кўрсатди. Бифидобактериялар сони 2-гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда аҳамиятли фарқларга эга бўлган ҳолда СБКнинг оғирлик даражаси ортиши билан камайди ($p < 0,05$). Сўнгилари шартли патоген флорага тегишли эканлиги исботланди. Бифидобактериялар ва лактобактериялар сонининг меъёрдан паст бўлиши организмда яллиғланиш ва иммунитет ҳимоясининг пасайиши каби патологик ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатади.



5-расм. Даволашга қадар нажас микрофлорасининг таҳлили

Метаболик синдроми бўлган ва бўлмаган гуруҳларни таҳлил қилганда иккала гуруҳдаги беморларда нормобиота вакиллари кўрсаткичлари пасайган эди: бифидо-, лакто-, пропиони- ва эубактериялар. Пропионбактериялар назорат гуруҳга нисбатдан 50% ошмаган эди ($p=0,05$).

Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳида бифидобактерияларнинг камайишига мойиллик кузатилди ($p=0,05$). СБК бўлмаган ва иккинчи гуруҳдаги беморларда лактобактериялар миқдори деярли бир хил ва метаболик синдромли беморлар гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ($p=0,05$). Метаболик синдромли СБКга чалинган беморларга нисбатан метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда лактобактерияларнинг мутлақ жуда юқори аҳамиятли фарқи эътиборга лойиқ ($p=0,05$). Эубактерияларнинг максимал даражаси СБКнинг энг оғир кўринишлари бўлган беморларда қайд этилди ($p=0,062$), касалликнинг бошланғич босқичлари бўлган беморларда ушбу кўрсаткич қийматлари назорат гуруҳидан паст бўлди ($p=0,045$).

СБКнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ўрганилаётган ичак кластридиал ва кокк флора вакиллари таркиби таҳлил қилинганда унинг ўртача декомпенсациясида руминококклар, стафилококклар, энтерококклар ва *Str. mutans*. миқдорининг кўпайиши ҳисобига кокклар сонининг ортиши аниқланди. Метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида ҳам микроскопик замбуруғлар умумий сонининг сезиларли ўсиши кузатилди. Таъкидлаш жоизки, бундай қонуният барча микроскопик замбуруғларга бирдек тегишли эмас: аспергилл сони СБК билан оғриган беморларда назоратга нисбатан юқори бўлди ($p<0,05$). Метаболик синдромли СБКга чалинган беморларда *Prevotella spp.* ва *Kingella spp.* асосий вакиллари бўлиб ҳисобланувчи грамм-манфий флоралар сонининг ортиши қайд этилди. Камдан-кам ҳолатларда, асосан, метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида *Flavobacterium spp.*, *Campylobacter mucosalis*, *Moraxella spp* каби бошқа грам-манфий бактериялар ҳам кузатилди.

Шундай қилиб, тадқиқотни амалга ошириш давомида метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳидан бир қанча фарқлар билан метаболик синдромли СБКга чалинган беморлар гуруҳида микроб маркерларининг кўплаб кўрсаткичлари қиёсий ошиши аниқланди.

IL – 6 ва IL – 10 билан *C. hystolyticum* (*Str. pneumonia* билан битта маркер), *Aspergillus spp.*, *Pseudonocardia spp.* миқдори ўртасида ўртача кучли боғлиқлик кузатилди. Бир томонлама цитокинларнинг *Propionibacterium acnes u jensenii*, *Streptomyces spp.*, *Nocardia asteroides* билан тескари боғлиқлик аниқланди. *Propionibacterium acnes* билан яллиғланиш медиаторлари ўртасида манфий боғлиқлик мавжудлиги қайд этилди.

Шунингдек, IL – 10 билан *Staphylococcus aureus*, *C. ramosum*, *C. difficile*, *Corynebacterium spp.* – манфий, *Moraxella spp.*, *C. propionicum*, (*Acinetobacter spp.* билан ягона маркер) ва *Flavobacterium spp.* – мусбат корреляция кузатилди.

Таъкидлаш жоизки, IL – 6 концентрацияси билан *Eubacterium sp.* бевосита, шунингдек, *Ruminococcus spp.* ва *Streptomyces farmamarensis* билан тескари боғлиқлик қайд этилди. Иккинчисининг сони, ўз навбатида, СРО даражаси билан салбий корреляцияланди.

СБКнинг диализгача бўлган босқичларида бўлган беморларда MALDI-TOF масспектрометрияси усулида ичак микрофлораси таркиби таҳлил қилинганда микроорганизмлар жинси, тури ва кичик турларигача аниқланди.

Бундан ташқари масс-спектрометрик кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, эубактерияларнинг максимал даражаси метаболик синдроми бўлмаган СБК беморларда қайд этилган, метаболик синдроми бўлган СБК беморларда эса эубактерияларнинг қийматлари пастрок бўлган ($p < 0,05$). СБК билан оғриган беморларда метаболик синдромнинг мавжудлиги/йўқлигига кўра ўрганилаётган кластридиал ва кокк ичак флораси вакиллари таркиби таҳлил қилинганда метаболик синдромли беморлар гуруҳида руминококклар, стафилококклар, энтерококклар ва анаэроб *Str. Mutans* миқдорининг ошиши натижасида кокклар сонининг ортиши аниқланди. Метаболик синдромли СБКга чалинган беморларда актиномицетларнинг умумий сони ҳам, уларнинг алоҳида вакиллари ҳам кўпайганлиги аниқланди ($p < 0,05$). Метаболик синдромсиз СБК билан оғриган беморларда, шунингдек, микроскопик замбуруғларнинг умумий сони сезиларли ўсганлиги ҳам аниқланди. Бироқ уларнинг сони таққосланаётган гуруҳга нисбатан паст бўлди.

Метаболик синдромли СБКга чалинган беморларда *Prevotella spp.* ва *Kingella spp* асосийлари ҳисобланувчи грамм (–) флора вакиллари сонининг ортиши кузатилди. Камдан-кам ҳолатларда, асосан, метаболик синдромли СБК бўлган беморлар гуруҳида *Campylobacter mucosalis*, *Flavobacterium spp.*, *Moraxella spp.* каби бошқа грамм (–) бактериялар ҳам аниқланди

Бундан ташқари, СБК билан касалланганларнинг иккала гуруҳида ҳам Enterobacteriaceae (айниқса, Enterobacter, Klebsiella, Escherichia), Enterococci, Clostridium Perfringens миқдори ортди, Bifidobacterium, Lactobacillaceae, Bacteroidaceae and Prevotellaceae каби бактериялар сони камайди.

**СБК билан оғриган беморларда СРО, ИЛ-6, ИЛ-10 концентрацияси ва ичак
микробиотаси кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик**

Микробиоценоз кўрсаткичлари	ИЛ-6	ИЛ-10	СРО
Aspergillus spp.	r = 0,33, p = 0,041	r = 0,34, p = 0,046	r = 0,19, p = 0,21
C. hystolyticum/ Str.pneumonia	r = 0,38, p = 0,01	r = 0,491 p = 0,0007	r = 0,22, p = 0,14
C. propionicum	r = 0,24, p = 0,12	r = 0,501 p = 0,0005	r = -0,01, p = 0,94
C. ramosum	r = -0,18, p = 0,24	r = -0,30, p = 0,045	r = 0,00, p = 0,99
Clostridium difficile	r = -0,26, p = 0,08	r = -0,1441 p = 0,0026	r = -0,15, p = 0,31
Corynebacterium spp.	r = -0,28, p = 0,06	r = -0,48, p = 0,0009	r = -0,16, p = 0,29
Eggerthella lenta	r = 0,01, p = 0,95	r = -0,21, p = 0,041	r = 0,12, p = 0,42
Eubacterium spp.	r = 0,31, p = 0,039	r = 0,16, p = 0,30	r = 0,25, p = 0,10
Flavobacterium spp.	r = 0,00, p = 1	r = 0,1341 p = 0,023	r = -0,19, p = 0,21
Moraxella spp./Acinetobacter spp.	r = 0,22, p = 0,13	r = 0,23, p = 0,023	r = 0,16, p = 0,29
Nocardia asteroides	r = -0,33, p = 0,044	r = -0,43, p = 0,014	r = -0,10, p = 0,51
Propionibacterium acnes	r = -0,521 p = 0,0002	r = -0,46, p = 0,002	r = -0,32, p = 0,028
Propionibacterium jensenii	r = -0,1421 p = 0,0045	r = -0,49, p = 0,0007	r = -0,25, p = 0,08
Pseudonocardia spp.	r = 0,38, p = 0,013	r = 0,53, p = 0,0004	r = 0,02, p = 0,96
Ruminococcus spp.	r = -0,30, p = 0,044	r = -0,26, p = 0,08	r = -0,14, p = 0,37
Staphylococcus aureus	r = -0,11, p = 0,49	r = -0,32, p = 0,031	r = 0,00, p = 0,98
Streptomyces spp.	r = -0,31, p = 0,039	r = -0,541 p = 0,0000	r = -0,10, p = 0,53
Streptomyces farmamarensis	r = -0,35, p = 0,019	r = -0,15, p = 0,34	r = -0,35, p = 0,016

Тадқиқотдан олинган натижаларга кўра СБК аниқланган беморлар гуруҳида яллиғланиш белгиларининг даражаси (СРО – 55%, ИЛ – 6 – 60%, лейкоцитлар – 62%) назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги (СРО – 45%, ИЛ – 6 – 40%, лейкоцитлар – 38%) қайд этилди.

Нажас микрофлораси таҳлил қилинганда текширилган беморларда Bifidobacterium (<10⁸КОЕ) етишмаслиги аниқланди. Одатда, ичак микрофлорасининг меъерий таркибида сут кислотаси бактериялари – лактобактериялар, бифидобактериялар ва бифидобактериялар устунлик қиладиган пропион кислотали бактериялар киради. Улар биоценознинг

оптимал таркиби ва унинг функцияларини сақлашда муҳим роль ўйнайди. Бифидобактериялар ва лактобактериялар сонининг меъёрдан паст бўлиши организмда яллиғланиш ва иммунитет ҳимояси пасайиши каби патологик ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатади.

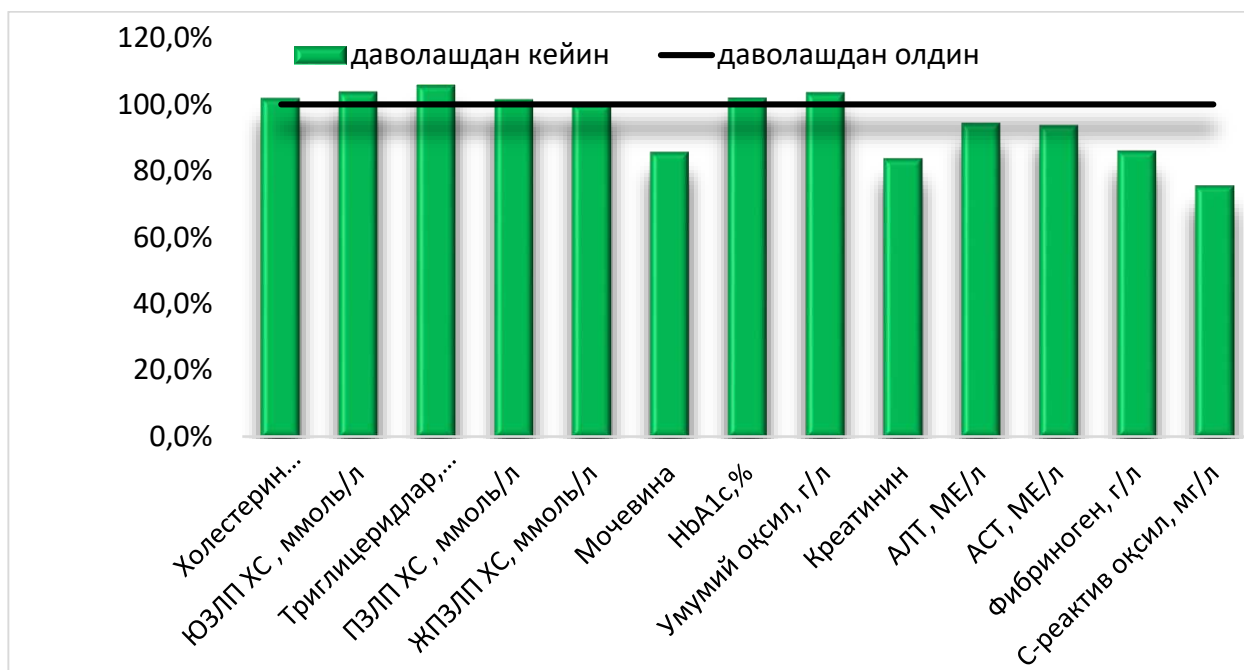
Бундан ташқари, текширилган беморларда *Escherichia* ($>10^8$ КОЕ). сонининг ортганлиги ва улар шартли патоген флорага тегишли эканлиги исботланди. Соғлом кишиларда у бевосита ўзгаришларга олиб келмайди. Бироқ меъёрдан ошиб кетган бўлса ва/ёки иммунитетни ҳимоя қилиш самарадорлиги пасайса, улар жиддий ўзгаришларга олиб келиши мумкин.

Фойдали бактериялар билан рақобатлашадиган шартли-патоген флора ичак микробиал плёнкасининг бир қисмига айланиши ва функционал бузилишлар, аллергия ва яллиғланиш касалликларини келтириб чиқариши мумкин. Ичак девори орқали шартли-патоген микрофлора қон оқимида ўтиши ва бутун организмга тарқалиши мумкин. Бу СБК бўлган беморларда уремик интоксикацияни кучайтиради ва шу орқали иммунитет танқислигига олиб келади.

Диссертациянинг «**Клиник симптомлар динамикаси, иммун ҳолат параметрларининг хусусиятлари, сурункали буйрак касаллигининг С2–С4 босқичлари бўлган беморларда энтеросорбент (энтеросгель) қўллашда ичак микробиотасининг табиати**» деб номланган бешинчи бобида СБКнинг С2–С4 босқичларидаги беморларда энтеросорбент (энтеросгель) қўллангандан кейинги клиник симптомлар ўрганилди. Даволаш схемасига биринчи кундан бошлаб кунда 3 маҳал овқатланишдан ёки овқат ва дори-дармонлар қабулидан кейин 1,5–2 соат ўтгач 15 г дан энтеросгель қўлланилди. Тадқиқотнинг 12-кунида стандарт терапиядан ташқари энтеросгелни қабул қилган беморлар гуруҳида барча белгилар шкала бўйича «енгил ифодаланган симптомлар» сифатида баҳоланди (умумий баҳоси 2 баллни ташкил этган беморлар сони 86,3%). Биринчи кун билан таққослаганда, асосий гуруҳ беморларининг даволаш динамикасида иштаҳанинг пасайиши (93,3%), ёмон уйқу (66,6%), ҳолсизлик (80,0%), чарчокнинг кучайиши (46,6%), безовталиқ, асабийлашиш (53,3%) каби белгиларда нисбатан ижобий динамика қайд этилди.

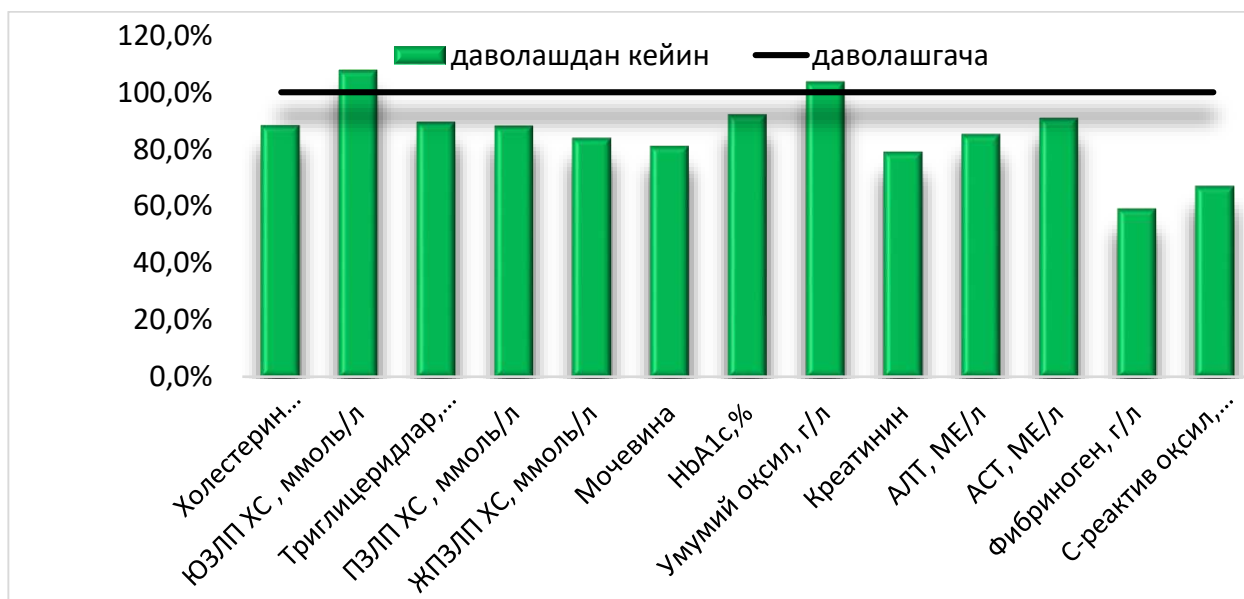
Энтеросгел энтеросорбентининг йўғон ичак микробиоценозига таъсирини ўрганиш учун СБКнинг С2–С4 босқичлари бўлган беморлар таққосланадиган икки гуруҳга ажратилди: 1 – базис терапиядан ташқари энтеросгель олган беморлардан ташкил топган асосий гуруҳ; 2 – миллий кўрсатмаларга мувофиқ даволанган беморлардан иборат таққослаш гуруҳи. Даволаш динамикаси таҳлил қилинганда масспектрометрик кўрсаткичлар шуни кўрсатдики, *Bifidobacterium* ($>10^8$ КОЕ), ва *Lactobacterium* ($>10^8$ КОЕ) ортганлиги қайд этилди. Асосий гуруҳда энтеросгель билан даволаш курсидан сўнг 2-гуруҳдаги худди шундай кўрсаткичлар таққосланганда нажасдаги дисбиотик ўзгаришлар сахаролитик флора вакиллари – бифидобактериялар, лактобактериялар миқдорининг ошганлиги ва шартли-патоген микроорганизмлар – *E. coli enteropathogenic*, *B. fragilis*, *B.*

thetaitaomicron, Enterobacter spp./Citrobacter spp сонининг камайганлиги қайд этилди.



8-расм. Анъанавий даволанишдан олдин ва кейин метаболик синдромли СБК билан оғриган беморларнинг нисбий кўрсаткичлари (даволашдан олдинги курсаткичлар 100% сифатида қабул қилинди).

Даволанишдан сўнг Энтеросгель гуруҳдаги беморларда қон зардобда ТГ, умумий холестерин ва ЖПЗЛП холестерин миқдори сезиларли даражада пасайган (бошланғич даражадан ўртача 10,5, 11,8 ва 26,2% га), шунингдек атероген коэффиценти ҳам пасайган ($4,51 \pm 0,2$ дан $3,10 \pm 0,3$ бирликкача). ЮЗЛП холестерин кўрсаткичининг ортиши қайд этилди. Анъанавий даволаш гуруҳида зардобда липид кўрсаткичларининг ўзгариши камроқ ва статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлди.



9-расм. Энтеросгель билан даволашдан олдин ва кейин 2-гуруҳнинг нисбий кўрсаткичлари (даволашдан олдинги курсаткичлар 100% сифатида қабул қилинди).

Даволаш динамикасида лаборатория кўрсаткичларини шарҳлашда СБКнинг С2–С4 босқичлари билан оғриган беморларда ЭЧТ, СРО, лейкоцитлар даражасининг ижобий динамикасига эътибор қаратилди. Энтеросгель қабул қилган беморлар гуруҳида қоннинг липид спектри кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгарди, бу стандарт даволаш негизида кўшимча сорбцион терапиянинг ижобий таъсирини кўрсатади. Азотемия даражаси, хусусан, креатинин, биокимёвий қон таҳлилига кўра СБКнинг С2–С4 стадиялари билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан бироз паст бўлди.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали буйрак касаллиги мавжуд беморларда иммунитет кўрсаткичлари ва ичак микробиотасининг ўзгариши» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. СБКнинг диализгача бўлган босқичидаги беморларда ичак микроорганизмларининг таркиби деярли бир хил, бироқ унинг миқдорий нисбати метаболик синдромнинг мавжудлиги ёки йўқлигига кўра фарк қилади. Метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар гуруҳида Firmicutes/Bacteroidetes ишончли юқори ва метаболик синдромсиз СБКга чалинган беморлар гуруҳидан сезиларли фарқланади ($p < 0,05$).

2. Таққослаш гуруҳига нисбатан метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар гуруҳида Roseburia, Faecalibacterium prausnitzii каби бутират кислотаси-ишлаб чиқарувчи бактерияларнинг сезиларли даражада камайиши ялғиғланиш ва СБКнинг зўрайишида аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

3. Ичак микрофлорасининг номуносивблиги организмда метаболик бузилишларнинг бутун каскадини ишга туширишга қодир. Метаболик синдромли СБК билан оғриган беморлар гуруҳида Enterobacteriaceae (айниқса, Enterobacter, Klebsiella, Escherichia), Enterococci, Clostridium Perfringens сони ортган, Bifidobacterium, Lactobacillaceae, Bacteroidaceae and Prevotellaceae каби бактериялар миқдори камайган.

4. СБК бўлган беморларда С-реактив оқсил ва дисбактериоз даражаси ўртасида корреляция аниқланди ($p = 0,67$); *S. hystolyticum*, *Aspergillus spp*, *Pseudonocardia spp*. миқдори билан ИЛ-6 ҳамда ИЛ-10 кўрсаткичларининг бевосита ўртача боғлиқлиги аниқланди. Тана вазни индекси кўрсаткичлари Bacteroidetes ва Firmicutes миқдорий ўзгаришлари билан ва мавжуд бўлган ўзига хос таксонларнинг силжишлари билан корреляцион боғлиқ қайд этилди ($p < 0,05$).

5. Метаболик синдроми мавжуд СБК бўлган 100% беморларда СРО кўрсаткичи юқорилигини кўрсатди ва ўртача $12,6 \pm 3,4$ мг / л ни ташкил этди. Биз КФТ қиймати билан СРО кўрсаткичи ўртасида манфий корреляция аниқладик ($r = -0,565$, $p < 0,05$). КФТ нинг пасайиши СРО, ИЛ-6 ва ИЛ -10 ошиши билан бирга кузатилди. КФТ ва ИЛ-10 даражаси орасида манфий

корреляцион боғлиқлик ($r=0,41$, $p<0,05$), СРО ва ИЛ-6 ($r=0,51$, $p<0,05$) ҳамда ИЛ-6 ва ИЛ-10 ($r=0,39$, $p<0,05$) орасида эса мусбат боғлиқлик аниқланди.

6. Энтеросорбент энтеросгел касаллиқнинг клиник кўринишига, шунингдек, диализдан олдинги босқичдаги СБК бўлган беморларда ичак микробиотасининг таркибига ижобий таъсир кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ОЛИМХОНОВА КОМИЛАХОН НАДИМУЛЛА ҚИЗИ

**ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИММУНИТЕТА И
МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.PhD/Tib1327.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Эгамбердиева Дано Абдисаматовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Собирова Гузал Нанмовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «14» января 2022 г. в 14:00 часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, №818). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «28» декабря 2021 год.
(Протокол рассылки № 15 от «28» декабря 2021 года)



А.Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Исследования, последних лет продемонстрировали, что измененная микробиота кишечника может быть связана с метаболическими заболеваниями, в частности, изучается связь между дисбалансом кишечной микробиоты и смертельным квартетом, проявляющимся сердечно-сосудистыми событиями, инсулинорезистентностью, ожирением и дислипидемией. Революционной новостью последних лет явилось то, что количество микробных генов по меньшей мере в 150 раз больше генома человека.¹ Эти микробы оказывают многостороннее влияние на хозяина, главным образом на метаболические пути. Предварительные исследования продемонстрировали положительный эффект от коррекции микробиоты у пациентов с ХБП. Однако в этих исследованиях не оценивались какие-либо маркеры воспаления и окислительного стресса. Кроме того, выборки были небольшими, а результаты их противоречивы, поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности этого вмешательства.

Исследования в мире показали положительную корреляцию между липополисахаридами кишечной микробиоты и С-реактивным белком у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе и гемодиализе. Потенциальная эффективность про- или пребиотиков в ослаблении воспаления, связанного с ХБП, и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с ХБП неизвестна и ожидает будущих исследований. Предварительные исследования, проведенные группой Ранганатана, продемонстрировали положительный эффект от приема пробиотиков у пациентов с ХБП. Однако в этих исследованиях не оценивались какие-либо маркеры воспаления и окислительного стресса. Кроме того, выборка была небольшой, поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности этого вмешательства.

В настоящее время в нашей стране принимаются беспрецедентные меры по совершенствованию качества медицинских услуг, оказываемых населению, применяются современные модели эффективного лечения заболеваний, соответствующие международным стандартам. Как можно более раннее выявление больных с ХБП и осуществление профилактических и лечебных мероприятий среди населения способствовало бы улучшению качества диагностики; оптимизации патогенетического лечения и профилактики прогрессирования ХБП с учетом отдельных патогенетических сдвигов. Так, в последние годы, в целях снижения показателей заболеваемости и повышения продолжительности жизни населения в республике, принята стратегия действий Республики Узбекистан на 2017-2021 по пяти приоритетным направлениям, с целью «дальнейшего реформирования сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения,

¹ Adnan, S.; Nelson, J.W.; Ajami, N.J.; Venna, V.R.; Petrosino, J.F.; Bryan, R.M., Jr.; Durgan, D.J. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol. Genomics* 2017, 49, 96–104.

формирование здорового образа жизни населения, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения»².

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–3846 «О мерах по повышению эффективности нефрологической и гемодиализной службы населению Республики Узбекистан», а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В работах исследователей продемонстрировано, что гормональные, воспалительные, пищевые и метаболические факторы могут играть решающую роль в патогенезе и прогрессировании ХБП (Den Besten et al., 2013). Микробы оказывают многостороннее влияние на хозяина, главным образом на метаболические пути для сбора энергии и производства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и витаминов (Walther B., Karl J.P., Booth S.L., Boyaval P. Menaquinones, 2013). Однако, остается открытым вопрос соотношения таксономических единиц микробов в зависимости от наличия метаболических нарушений.

В ряде исследований подтверждена патогенная роль системных хронических воспалительных состояний в отношении многих хронических заболеваний (Cress B.F. et al., 2014; Desai M.S. et al., 2016). Недавно появилась новая парадигма, называемая метафламацией, которая, как предполагается, играет роль в различных хронических заболеваниях, включая ХБП. Тем не менее, защитное воспалительное состояние может стать неблагоприятным состоянием, которое в долгосрочной перспективе способствует дальнейшему повреждению тканей (Maraj M. et al., 2018). Какую роль играет нарушенная микробиота в развитии воспаления и связанными с ним иммунологическими сдвигами, остается предметом дискуссий.

Диагностика и лечение ХБП в Узбекистане проводится по мировым стандартам. В связи с этим ученые республики Б. Даминов, М.А. Сабиров,

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Д.А. Эгамбердиева проводили ряд исследований, направленных на раннюю диагностику и профилактику осложнений.

В последние годы проведен ряд исследований, с целью определения эффективности лечения, направленного на восстановление баланса микробиоты кишечника. Большой интерес в этой области говорит о важности поддержания микробного баланса, а также показывает, что не существует универсального лекарства, подходящего для всех людей. Терапевтические стратегии, которые были использованы в исследованиях имели свои ограничения, тем не менее новые препараты показывают многообещающие результаты (Kirkup В.М., et al., 2019).

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института № 01980006703 «Разработка перспективных путей повышения эффективности современной диагностики и лечения хронических заболеваний» (2019-2021 гг.).

Цель исследования Изучить состав микробиоты кишечника у больных с хронической болезнью почек С2-С4 стадий, оценить динамику клинических проявлений, особенности параметров системного воспаления и иммунного статуса при применении различных схем терапии.

Задачи исследования:

охарактеризовать состояние микробиоты кишечника у больных с ХБП С2-С4 стадий с учетом клинических проявлений, с определением соотношения основных таксономических единиц микробов в зависимости от наличия метаболических нарушений;

установить роль нарушений микробиоты, взаимосвязанной с уремической интоксикацией у больных с ХБП додиализных стадий, в спектре метаболических нарушений;

у больных ХБП додиализных стадий провести сравнительный анализ состава микробиоты кишечника по результатам традиционного бактериологического исследования и современных диагностических методов (MALDI-TOF масспектрометрии);

оценить зависимость между составом микробиоты кишечника и маркерами системного воспаления у больных с ХБП С2-С4 стадий с наличием/отсутствием метаболического синдрома;

изучить взаимосвязь между составом микробиоты кишечника, и степенью иммунных нарушений у больных с ХБП С2-С4 стадий с наличием/отсутствием метаболического синдрома;

изучить динамику клинических симптомов, особенности параметров иммунного статуса, характера микробиоты кишечника при применении энтеросорбента (энтеросгель) у больных с ХБП С2-С4 стадий;

Объектом исследования явились 120 больных ХБП в исходе нефропатий различного генеза, находящихся на обследовании и лечении в ГУ

«Республиканский научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» - мужчин и женщин в возрасте от 34 до 70 лет.

Предметом исследования глюкоза крови, Hbс1, СКФ, альбуминурия, липидный профиль, маркеры системного воспаления (СРБ, фибриноген, лейкоциты, интерлейкин-6, интерлейкин-10, СОЭ), бактериологическое исследование кала, масспектрометрия кала.

Методы исследования: Исследования в диссертации проведены с использованием биохимических, бактериологических, масспектрометрических, ультразвуковых и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основе комплексного анализа микробиоты кишечника больных с хронической болезнью почек, определены соотношения основных таксономических единиц микробов и дисбаланс между симбиотическими и патогенным штаммами бактерий в зависимости от наличия метаболических нарушений;

выявлены иммунологические сдвиги и корреляционная связь воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 со степенью дисбактериоза у больных с хронической болезнью почек;

доказано, что наличие целого спектра метаболических нарушений у больных с хронической болезнью почек связано с системным вялотекущим воспалением, которое зависело от изменения состава микробиоты кишечника;

продемонстрировано, что энтеросорбция оказала положительное влияние на клиническую картину заболевания, а также на состав микробиоты кишечника у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на диализном этапе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Рекомендован комплексный анализ микробиоты кишечника больных с ХБП с применением MALDI-TOF-масспектрометрии, с определением соотношения основных таксономических единиц микробов и делать акцент на количественных и качественных сдвигах у больных ХБП с учетом метаболических нарушений.

В повседневной практике при назначении стандартной терапии больным ХБП необходим дифференцированный подход, в зависимости от метаболических нарушений. Следует учитывать степень дисбиоза, его связи с повышением маркеров воспаления. Назначение сорбента энтеросгель является необходимым условием для коррекции дисбиоза кишечника у больных с ХБП.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами. Использование статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные результаты позволяют рекомендовать использование Maldi-Tof-масспектрометрии в качестве объективного метода оценки состояния микробиоты кишечника. В течении ХБП отягощающими факторами являются не только степень дисфункции почек, но и наличие компонентов метаболического синдрома, а также наличие маркеров системного вялотекущего воспаления, что связано также и со степенью дисбиоза кишечника.

Практическая ценность работы заключается в том, результаты исследования позволяют определить степень нарушения микробиоты кишечника у больных с ХБП в зависимости от наличия метаболических нарушений, системного вялотекущего воспаления и иммунологических сдвигов, что позволит оптимизировать диагностический поиск на уровне первичного звена здравоохранения.

Обоснована целесообразность перорального применения препарата энтеросгель для коррекции некоторых метаболических нарушений и дисбиоза кишечника у больных ХБП додиализных стадий.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по диагностике микробиоты кишечника у больных хронической болезнью почек с учетом метаболических нарушений и путей коррекции:

утверждены методические рекомендации «Способы диагностики микробиоты кишечника при хронической болезни почек» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/370 от 22 октября 2021 года). Данные методические рекомендации позволяют при помощи современных методик, оценить роль измененной микробиоты кишечника в прогрессировании болезни до терминальной ХБП и принять эффективные меры по замедлению прогрессирования болезни;

утверждены методические рекомендации «Способы применения энтеросорбции при хронической болезни почек» (заключение Министерства здравоохранения № № 8н-р/370 от 22 октября 2021 года). В данных методических рекомендациях указаны факторы, способствующие усилению уремической интоксикации при хронической болезни почек, а также современные методы энтеросорбции, повышающие эффективность лечения на 41,3%;

полученные научные результаты исследования были внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в деятельность центральной районной больницы Букинского района, Центральную клиническую больницу Аккурганского района (заключение Министерства здравоохранения № 08-09/19182 от 6 декабря 2021 года). Таким образом, появилась возможность оптимизировать диагностический поиск у больных ХБП с определением степени нарушения микробиоты кишечника в зависимости от наличия метаболических нарушений, выявлением системного вялотекущего воспаления и иммунологических сдвигов, что позволило улучшить качество диагностики на 42%.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 15 печатных научных трудов, из них 2 методические рекомендации; 7 статей в научных изданиях, в том числе 3 - в республиканских, 4 - в зарубежных журналах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «Кишечная микробиота как новый эндогенный “орган” и его состояние у больных с хронической болезнью почек» приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Описаны вопросы, посвященные кишечной микробиоте, симбиотической выгоде и роли метаболических и воспалительных маркеров у больных с хронической болезнью почек. Кроме того, подробно описаны работы, посвященные изучению функции микробиоты кишечника, факторам, влияющим на энтеротип, дисбалансу кишечной микробиоты, патогенетическим аспектам оси «почки - микробиота кишечника». Подробно проанализированы современные диагностические возможности и исследования, посвященные идентификации микробиоты и функции кишечного барьера кишечника у больных ХБП. И наконец, описаны современные возможности модуляции кишечной микробиоты при ХБП.

Во второй главе «Современные методы исследования микробиоты кишечника и иммунологического статуса у больных хронической болезнью почек (материалы и методы)» описано, что всем больным проводили исследование следующих параметров: глюкоза крови, Hbc1, СКФ, альбуминурия, липидный профиль, маркеры системного воспаления (СРБ, фибриноген, лейкоциты, интерлейкин-6, интерлейкин-10, СОЭ). Помимо общеклинического обследования подробно описаны микробиологические методы исследования. «Золотой стандарт» идентификации микроорганизмов - это анализ нуклеотидной последовательности генов «домашнего хозяйства», который был внедрен в клиническую практику с 2008 года, но до сих пор не

получил широкого распространения, в том числе в нашей стране. Вместе с тем, развитие времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) коренным образом изменило подход к рутинной идентификации микроорганизмов в клинических микробиологических лабораториях. Высокая производительность и низкий уровень экономических затрат делают его перспективной альтернативой стандартным лабораторным биохимическим и бактериологическим идентификационным системам. Крайне низкое потребление расходных материалов и реагентов при наличии многоразовых пластин делает технологию MALDI-TOF массспектрометрии не только экономически обоснованной, но и экологичной, особенно в сравнении с традиционными автоматическими бактериологическими анализаторами, работающими на принципах фенотипической диагностики.

Таким образом, мы проводили идентификацию клинически значимых микроорганизмов с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. При этом, сравнили эффективность традиционного бактериологического исследования, основанной на фенотипических свойствах микроорганизмов и массспектрометрическую систему.

Во взятых образцах сыворотки крови в первые сутки после госпитализации, методом иммуноферментного анализа исследовали уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10), ИЛ-6 (наборы «Вектор-Бест», Россия). Маркеры системного воспаления были оценены на основании повышения уровня лейкоцитов ($>11 \times 10^9/\text{л}$), С - реактивного белка ($>5,0$ мг/л) иммунотурбодиметрическим методом, фибриногена ($>4,0$ г/л), а также интерлейкина-6 иммуноферментным методом. Статистическая обработка данных.

Больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты с ХБП и метаболическим синдромом, во вторую- пациенты с ХБП без метаболического синдрома. Полученные показатели данных пациентов с ХБП (с наличием и отсутствием метаболического синдрома) сопоставляли между собой.

Далее изучали клинические симптомы, при применении энтеросорбента (энтеросгель) у больных с ХБП С2-С4 стадий. С первого же дня в схему лечения был введен энтеросгель по 15 г 3 раза в сутки за 1,5–2 часа до или после приема пищи и медикаментов. На 12 день исследования в группе больных, которые помимо стандартной терапии, получали энтеросгель, все симптомы оценивали по шкалам.

Статистическая обработка данных. Полученные данные были обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2019 и STATISTICA_23. Достоверность различий количественных показателей определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

В третьей главе «**Клинико-anamnestическая характеристика групп, анализ компонентов метаболического синдрома и их связи с дисбиозом кишечника**» проведен анализ основных факторов риска ХБП, а также

наличие компонентов метаболического синдрома у обследуемых больных: коморбидный фон, возраст, пол, избыточная массы тела, включая ожирение (ИМТ >25 кг/м², ВОЗ, 2000), артериальная гипертензия (АГ), нарушения углеводного обмена, гиперхолестеринемия (ОХС>5,0 ммоль/л), наличие системного воспаления, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

В целом, жалобы больных ХБП как с наличием, так и с отсутствием метаболического синдрома в абсолютном большинстве были крайне разнообразны и, в то же время, неспецифичны. По многим показателям жалобы пациентов исследуемых групп со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы не различались. В основном это были жалобы на выраженную слабость, головную боль, шум в голове (ушах), нарушение сна, сухость во рту, тошноту, утомляемость. При этом подавляющее число больных ХБП с метаболическим синдромом жаловались на нестабильные цифры АД (в среднем 70%). Примерно половину пациентов больных первой и второй группы беспокоили головные боли (42-52%, в среднем 47%), четверть опрошенных больных жаловалась на шум в голове или в ушах (24-32%, в среднем 27%), треть исследуемых – головокружение (25,6-37,2%, в среднем 32,1%) и боли за грудиной (24,4-30,1%, в среднем 27,1%).

Около сорока процентов больных ХБП с метаболическим синдромом жалуются на сердцебиение (41,7%) и быструю утомляемость (44,9%). Жалобы на перебои в сердце были сравнимы между группами (21,4-32,2%, в среднем 28,2%).

Таблица 1

Жалобы обследованных больных с хронической болезнью почек

Жалобы	Без метаболического синдрома (n=58)	С метаболическим синдромом (n=62)
Слабость	23 (39,7±6,5)	33 (53,2±6,4)*
Головные боли	25 (43,1±6,6)	32 (51,6±6,4)
Одышка при физической нагрузке	26 (44,8±6,6)	37 (59,7±6,3)*
Перебои в работе сердца	18 (31±6,1)	13 (21±5,2)
Шум в голове или ушах	15 (25,9±5,8)	20 (32,3±6)
Трудное засыпание	17 (29,3±6)	22 (35,5±6,1)
Раннее пробуждение	17 (29,3±6)	13 (21±5,2)
Сонливость в течение дня	17 (29,3±6)	12 (19,4±5,1)
Бессонница	6 (10,3±4)	8 (12,9±4,3)
Тошнота	20 (34,5±6,3)	9 (14,5±4,5)**
Сердцебиение	21 (36,2±6,4)	19 (30,6±5,9)
Быстрая утомляемость	23 (39,7±6,5)	25 (40,3±6,3)
Страх	5 (8,6±3,7)	10 (16,1±4,7)
Сухость во рту	28 (48,3±6,6)	32 (51,6±6,4)
Нестабильные цифры АД	20 (34,5±6,3)	43 (69,4±5,9)***

Примечание: *- p<0,05 **- p<0,01 ***- p<0,001 статистическая значимость по отношению к группе без МС.

Статистически значимые различия между группами наблюдаются по следующим жалобам: тошнота (в 35 и 14% случаев соответственно), страх (в 8 и 16% случаев соответственно), нестабильное АД (в 34 и 70% случаев соответственно) чем у представителей группы без метаболического синдрома.

Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что больные ХБП как с метаболическим синдромом так и без метаболического синдрома имеют разнообразные жалобы, характеризующие нарушения со стороны различных органов и систем. Кроме того, многие жалобы пациентов с метаболическим синдромом из представленных в таблице 2 также можно расценить в качестве соматической манифестации синдрома комплекса астенического характера.

Таблица 2
Возраст и пол больных ХБП с наличием/ отсутствием метаболического синдрома

Пол	Возраст, лет				Итого
	29-39	40-49	50-59	60-70	
мужчины	12 (10±2,8)	16 (13,3±3,1)	12 (10±2,8)	10 (8,3±2,5)	12 (10±2,8)
женщины	20 (16,7±3,4)*	14 (11,7±2,9)	17 (14,2±3,2)	19 (15,8±3,3)*	20 (16,7±3,4)*

Примечание: *- $p < 0,05$ статистическая значимость по отношению к группе муж.

Абсолютное большинство пациентов (54,8%) имело ИМТ больше 25 кг/м². АГ в сочетании с ОИМ в анамнезе отмечены у 52% пациентов, стенокардия различных функциональных классов зарегистрирована у 51% пациентов. Острый инфаркт миокарда перенесли 52% пациентов. Артериальную гипертензию имели 78% больных.

При этом, средний возраст пациентов составил 49,7±0,6 лет. Количество мужчин составило 42%. Средний возраст мужчин составил 48,8±1,0 лет а женщин составил 50,3±0,8 лет ($p < 0,05$) (табл. 3.).

Клиническая характеристика и коморбидный фон обследованных больных по наличию/ отсутствию метаболического синдрома представлен в таблице 3

Таблица 3
Клиническая характеристика и коморбидная патология больных с ХБП

Показатели	Без метаболического синдрома (n=58)	С метаболическим синдромом (n=62)
Возраст (лет)	49,7±0,6	47,7±0,6
Вес (кг)	82,0	85,0
Продолжительность метаболического синдрома, лет	-	5,5±2,6
Сахарный диабет 2-го типа	15 (25,9±5,8)	18 (31±6,1)
ОИМ	30 (51,7±6,6)	35 (60,3±6,5)
ХОБЛ	2 (3,4±2,4)	3 (5,2±2,9)
ОНМК в анамнезе	14 (24,1±5,7)	19 (32,8±6,2)
ХСН в анамнезе	15 (25,9±5,8)	21 (36,2±6,4)
Неалкогольная жировая болезнь печени	33 (56,9±6,6)	54 (93,1±3,4)
ГЭРБ	35 (60,3±6,5)	41 (70,7±6)
Анемия ≤110 г/л,	11 (19±5,2)	12 (20,7±5,4)
Фибрилляция предсердий	9 (15,5±4,8)	10 (17,2±5)

При анализе полученных нами данных видно, что продолжительность метаболического синдрома составила в среднем $5,5 \pm 2,6$. Выделенные группы различаются на высоком уровне статистической значимости по случаям неалкогольной жировой болезни печени. Неалкогольная жировая болезнь печени гораздо реже встречается в группе без метаболического синдрома (в 47% случаев), чем в группе с метаболическим синдромом (почти у всех респондентов, 87% пациентов).

Таким образом, пациенты группы с наличием и отсутствием метаболического синдрома различаются на высоком уровне статистической значимости по таким в отношении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и артериальной гипертензии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь чаще всего встречается в группе больных ХБП с метаболическим синдромом, а реже – в группе больных ХБП без метаболического синдрома (в 48% случаев).

На основании полученных нами данных, можно сделать вывод о том, что представители обеих групп достоверно отличаются по таким показателям, как ИМТ, окружности живота. По всем этим показателям самые высокие значения наблюдаются у пациентов группы больных ХБП с метаболическим синдромом, а самые низкие у больных группы больных ХБП без метаболического синдрома.

Артериальная гипертензия в качестве одного из компонентов метаболического синдрома составила 65,8%. Наибольшая частота АГ зарегистрирована в группе пациентов с ХБП С3 и ХБП С4 стадий (78,7%). Она оказалась достоверно более высокой по сравнению с ХБП С2 и ХБП С3. У мужчин артериальная гипертензия встречалась достоверно чаще, чем у женщин (95,0% мы 85,0% соответственно; $\chi^2=35,95$, $p=0,005$). Отмечена прямая положительная корреляция между степенью АГ и тяжестью ХБП ($r=0,387$, $p=0,03$).

Гипергликемия у больных ХБП встречалась в 17,9%. Максимальные средние значения уровня глюкозы зарегистрированы в группе больных с ХБП С2, С3 ($7,5 \pm 2,3$ ммоль/л). Частота сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе в группах пациентов с ХБП С3 и С4 была достоверно выше, чем у больных ХБП С2 (20,3% против 8,6%, $\chi^2=7,31$, $p=0,02$).

Избыточная масса тела у больных с ХБП С2 и С3 отмечалась с сопоставимой частотой (13,4% против 17,7% соответственно, $\chi^2=0,98$, $p<0,05$).

Таблица 4

Величина ИМТ в исследуемых группах

Показатель	ХБП без метаболического синдрома n=58	ХБП с метаболическим синдромом n=62
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	25±0,6	29,8±5,3***
<18,5 (%)	5 (8,6±3,7)	0 (0±0)
18,5 - 24,9 (%)	25 (43,1±6,6)	11 (17,7±4,9)
25,0 – 29,9 (abc%)	21 (36,2±6,4)	24 (38,7±6,2)
>30,0 (%)	7 (12,1±4,3)	27 (43,5±6,3)

Таким образом, отмечено, что с утяжелением степени тяжести ХБП состояние нутритивного статуса изменялось в сторону ожирения в начальных стадиях и в сторону его дефицита в продвинутых стадиях.

Средний показатель СКФ среди обследованных пациентов – $79,3 \pm 9,3$ мл/мин/1,73м².

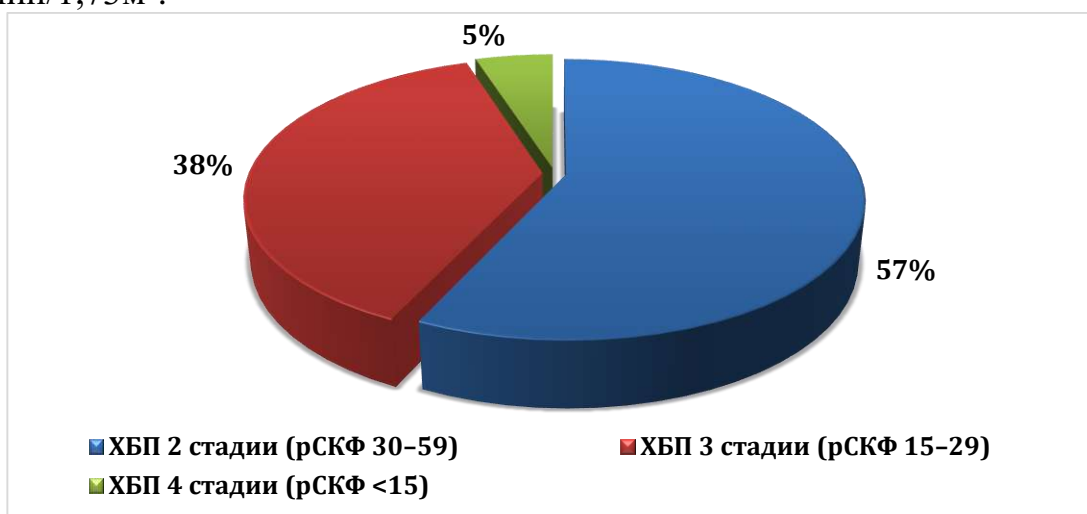


Рис. 1. Группы больных по стадиям ХБП.

Далее анализ структуры и частоты компонентов метаболического синдрома при ХБП показал следующее

Таблица 5

Структура и частота компонентов метаболического синдрома у больных с ХБП второй группы (n=62)

Компоненты метаболического синдрома при ХБП	ХБП С2	ХБП С3а	ХБП С3б	ХБП С4
ИМТ>25,0, кг/м ² (абс/%)	18 (26,5±5,4)	12 (41,4±9,3)*	9 (52,9±12,5)**	2 (33,3±21,1)
СД, НТГ (абс/%)	10 (14,7±4,3)	5 (17,2±7,1)	3 (17,6±9,5)	5 (83,3±16,7)***
АГ I-III (абс/%)	43 (63,2±5,9)	22 (75,9±8,1)	15 (88,2±8,1)	6 (100±0)*
Гиперхолестеринемия (абс/%)	40 (58,8±6)	24 (82,8±7,1)*	13 (76,5±10,6)	4 (66,7±21,1)

Примечание: *- $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ статистическая значимость по отношению к группе ХБП С2.

Анализ наличия компонентов метаболического синдрома показал следующие результаты: в структуре факторов риска ХБП гиперхолестеринемия встречалась в 75% случаев. Среди лиц мужского пола гиперхолестеринемия достоверно чаще встречалась у больных с ХБП С3 и ХБП С4 ($\chi^2=13,65$, $p < 0,05$; $\chi^2=22,49$, $p < 0,05$), у женщин статистически значимых различий между группами выявлено не было. Средний уровень

общего ХС составил $5,9 \pm 1,2$ ммоль/л. Выявлены положительные корреляции средней силы между уровнем общего холестерина и возрастом больных ($r=+0,41$, $p<0,05$) и тяжестью ХБП ($r=+0,38$, $p<0,05$).

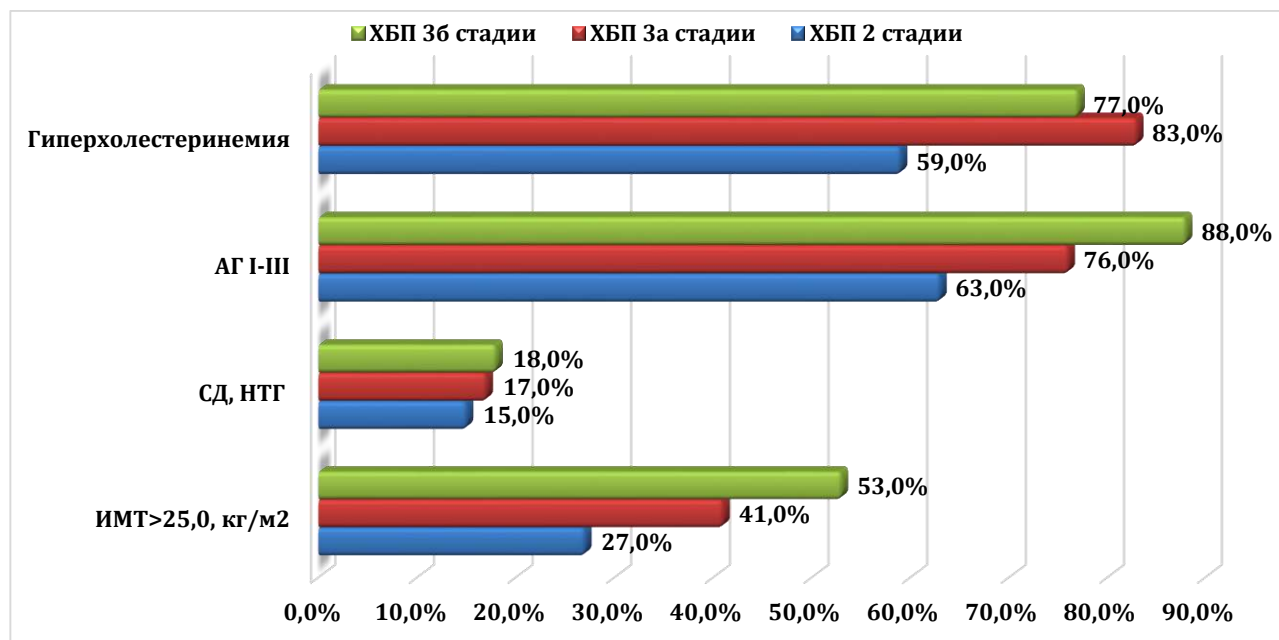


Рис. 2. Структура и частота компонентов метаболического синдрома у больных с ХБП второй группы

Анализ изучаемых показателей общего и биохимического анализов крови пациентов ХБП с наличием и отсутствием метаболического синдрома в группах исследования позволил зафиксировать следующие закономерности, представленные в таблице 6.

Таблица 6.

Показатели клинического анализа крови у пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника и контрольной группы ($M \pm m$).

Показатель	Больные ХБП без метаболического синдрома n=58	Больные ХБП с метаболическим синдромом n=62
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$5,39 \pm 0,09$	$7,02 \pm 0,13^{***}$
Лимфоциты, %	$31,1 \pm 0,6$	$35,9 \pm 0,6^{***}$
Моноциты, %	$6,83 \pm 0,14$	$8,05 \pm 0,14^{***}$
Нейтрофилы, %	$44 \pm 0,9$	$52,4 \pm 0,8^{***}$
Эозинофилы, %	$3,03 \pm 0,06$	$3,74 \pm 0,07^{***}$
Базофилы, %	$0,44 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01^{**}$
СОЭ, мм/ч	$7,06 \pm 0,12$	$13,65 \pm 0,27^{***}$

Примечание: *- $p<0,05$ ** - $p<0,01$ *** - $p<0,001$ статистическая значимость по отношению к группе без МС.

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что по показателям клинического анализа крови группы исследования

достоверно различаются по уровню гемоглобина ($p < 0,05$). В группе больных с ХБП без метаболического синдрома количество эритроцитов составляет в среднем $4,5 \times 10^{12}/л$, а в группе больных с ХБП с метаболическим синдромом их количество существенно ниже (составляет в среднем $4,0 \times 10^{12}/л$).

Содержание гемоглобина оказалось несколько выше в группе больных с ХБП без метаболического синдрома (в среднем, 138,0 г/л), чем в группе больных с ХБП с метаболическим синдромом в среднем, 127,0 г/л. Важно отметить, что в группе больных с ХБП и метаболическим синдромом наблюдались большие разбросы значений показателя гемоглобина от 87,0 г/л и выше.

В четвертой главе «Состав микробиоты кишечника, маркеры системного воспаления и степень иммунных нарушений у больных с ХБП С2-С4 стадий» уровень СРБ был повышенным во всех группах исследования, с преобладанием этого показателя в группе больных с ХБП и метаболическим синдромом, не превышая значение 18 мг/л, что сопоставимо с литературными данными о наличии неблагоприятного кардиометаболического прогноза у пациентов данной категории. Фибриноген в исходном периоде был повышен у 82 % пациентов группы ХБП без метаболического синдрома и у 88% пациентов с ХБП и метаболическим синдромом.

Таблица 7

Исходные маркеры хронического системного воспаления у больных ХБП с метаболическим синдромом и дисбиозом толстой кишки

Показатели ХСВ	Больные ХБП без метаболического синдрома, n=58	Больные ХБП с метаболическим синдромом, n=62
Фибриноген, г/л	4,91±0,11	4,8±0,09
С-реактивный белок, мг/л	15,9±0,3	14,8±0,3**

Примечание: *- $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$ статистическая значимость по отношению к группе без МС.

По данным оценки липидного спектра крови общий холестерин был достоверно ниже у пациентов группы ХБП без метаболического синдрома ($p < 0,05$) в сравнении с больными ХБП с метаболическим синдромом.

Выявлены статистически значимые прямые взаимосвязи концентрации СРБ и ИЛ-6 с основными показателями тяжести ренальной дисфункции. Наиболее тесно с содержанием провоспалительных факторов коррелировали скорость СКФ, стадия ХБП и выраженность анемии. Была выявлена умеренная корреляционная связь между концентрацией СРБ с длительностью ХБП у обследованных больных. Установлено, что снижение СКФ сопровождалось повышением СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 (рис. 3, рис 4).

Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ИЛ-10 и СКФ ($r = 0,21$, $p < 0,05$), ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), ИЛ-6 и ИЛ-10 ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

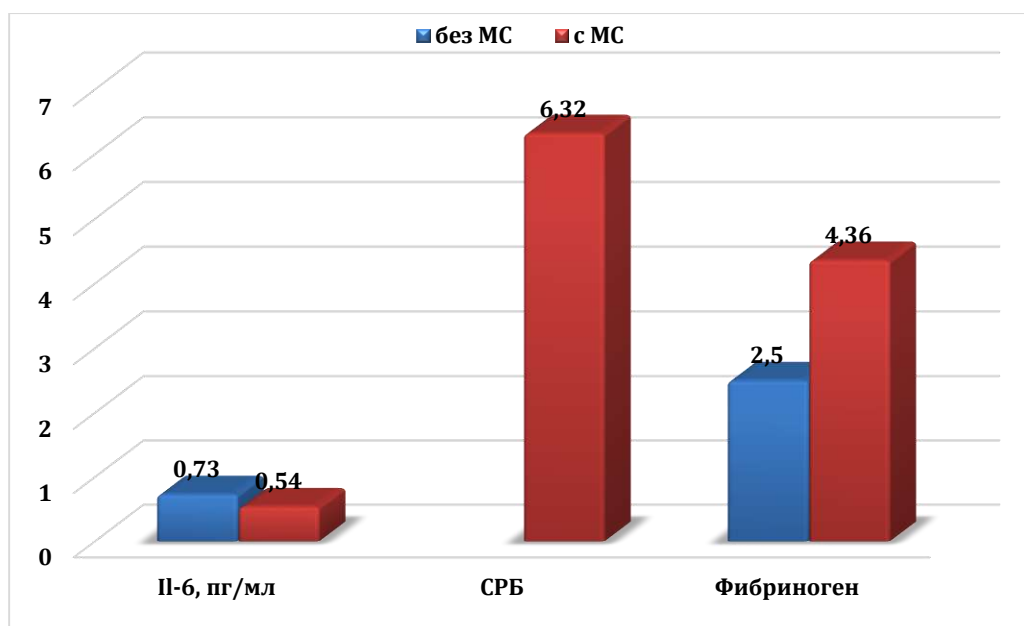


Рис. 3. Содержание биомаркеров у больных ХБП с наличием/отсутствием метаболического синдрома.

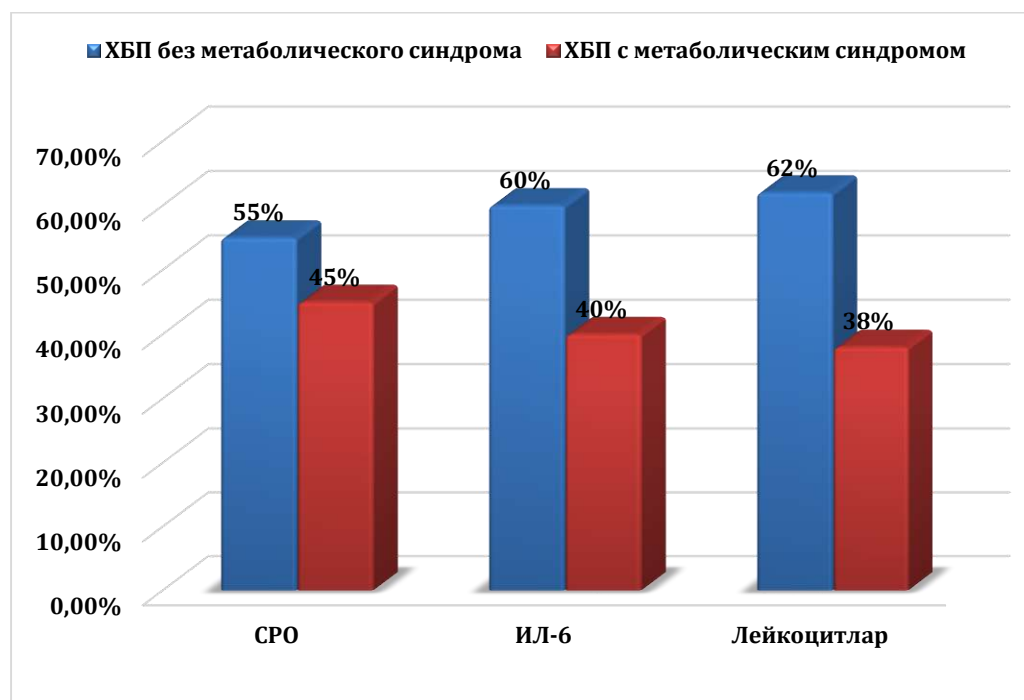


Рис. 4. Маркеры воспаления у больных ХБП с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома

Такие показатели липидограммы, как ЛПНП и ТГ, были существенно выше в группе ХБП с метаболическим синдромом ($p < 0,05$).

Выявленные изменения в показателях липидного спектра крови у пациентов группы ХБП с метаболическим синдромом, скорее всего, сопряжены с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, как следствие с дефектом выработки липазы, с одной стороны, а с другой – наличием эндотелиальной дисфункции. По уровню ЛПВП достоверных различий у исследуемых сформированных групп выявлено не было.

Таблица 8

Исходные показатели липидного спектра крови у больных ХБП с метаболическим синдромом и дисбиозом толстой кишки

Показатели липидного спектра крови	Больные ХБП без метаболического синдрома, n=58	Больные ХБП с метаболическим синдромом, n=62
Триглицериды	2,87 ± 0,03**	1,42 ± 0,04
Холестерин общий	6,86 ± 0,15**	5,29 ± 0,14
ЛПВП	1 ± 0,03**	1,17 ± 0,05
ЛПНП	4,63 ± 0,06	4,56 ± 0,08
ЛПОНП	1,4 ± 0,02	1,32 ± 0,03

Примечание: *- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001 статистическая значимость по отношению к группе без МС

Что касается глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, то они статистически значимо отличались между больными с ХБП первой и второй групп, очевидным образом преобладая в группе больных ХБП с метаболическим синдромом. Так, у больных ХБП без метаболического синдрома содержание глюкозы в крови, взятой натощак, составило в среднем 6,31±0,12 ммоль/л, а гликированный гемоглобин составил 5,61±0,12%. В группе больных ХБП с метаболическим синдромом содержание глюкозы в крови составило 6,5±0,12 ммоль/л, а гликированный гемоглобин - 5,59±0,09%.

Таблица 9

Исходные показатели углеводного обмена у больных ХБП с метаболическим синдромом и дисбиозом толстой кишки

Показатель	Больные ХБП без метаболического синдрома, (n=58)	Больные ХБП с метаболическим синдромом, (n=62)
Глюкоза, ммоль/л	6,31±0,12	6,5±0,12
НbA1c, %	5,61±0,12	5,59±0,09

Показатели общего белка, являющегося одним из индикаторов белкового обмена в организме, статистически не отличались между больными с ХБП первой и второй групп. Так, у больных ХБП без метаболического синдрома содержание общего белка крови составило в среднем 68,5±1,4 г/л; в группе больных ХБП с метаболическим синдромом содержание общего белка составило 68,9±1,2 г/л (табл. 10).

Таблица 10

Исходные показатели общего белка у больных ХБП с метаболическим синдромом и дисбиозом толстой кишки

Показатель	Больные ХБП без метаболического синдрома, n=58	Больные ХБП с метаболическим синдромом, n=62
Общий белок, г/л	68,5±1,4	68,9±1,2

В таблице 11 представлены результаты сравнительного анализа показателей кала по данным копрологического исследования у исследуемых пациентов с ХБП с учетом наличия или отсутствия метаболического синдрома.

Таблица 11

Результаты копрологического исследования у пациентов групп исследования

Показатель	Больные ХБП без метаболического синдрома, n=58	Больные ХБП с метаболическим синдромом, n=62
Мышечные волокна измененные, баллы	0,497±0,008	2,998±0,056***
Мышечные волокна неизмененные, баллы	0,301±0,006	0,7±0,014***
Растительная клетчатка переваренная, баллы	0,104±0,002	2±0,034***
Растительная клетчатка непереваренная, баллы	0,081±0,002	2,003±0,039***
Крахмал внутриклеточный, баллы	0,099±0,002	2,003±0,037***
Крахмал внеклеточный, баллы	0,067±0,001	2,8±0,054***
Жирные кислоты, баллы	0,051±0,001	0,01±0***
Мыла, баллы	0,01±0	0,301±0,007***
Нейтральный жир, баллы	0,099±0,002	3,004±0,058***
Слизь, баллы	0,021±0,001	0,1±0,002***

Примечание: *- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001 статистическая значимость по отношению к группе без МС

В результате исследования было выявлено, что исследуемые группы различаются по показателям копрограммы (p<0,001). Такие показатели, как измененные и неизмененные мышечные волокна оказались выше у больных ХБП с метаболическим синдромом.

Растительная клетчатка (как переваренная, так и непереваренная) выявлялась больше в группе больных ХБП с метаболическим синдромом, чем в контрольной группе. Вышеуказанные различия обнаружены почти на абсолютном уровне (p<0,001). Нейтральный жир существенно выше в группе с метаболическим синдромом (p<0,001). В тоже время показатель копрограммы слизь был обнаружен закономерно выше в группе с метаболическим синдромом (p<0,001), что заставляет предположить наличие воспалительно-отечных изменений в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с метаболическим синдромом с наличием нарушений характера дефекации, особенно по типу запоров.

Выявленные особенности в копрологическом исследовании кала у пациентов обеих групп, касались больше в группе больных ХБП с метаболическим синдромом, что свидетельствуют о наличии проявлений синдрома мальдигестии. Предполагается, что у пациентов с метаболическим синдромом с двигательными расстройствами кишечника и нарушениями акта дефекации имеются явления экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Таблица 12

Результаты бактериологического исследования кала у больных с ХБП и метаболическим синдромом

Критерий		Дисбактериоз 1 степени	Дисбактериоз 2 степени	Дисбактериоз 3 степени
ХБП- МС	Бифидобактерии	18%	55%	27%
	Лактобактерии	21%	51%	28%
	Кишечная палочка	18%	46%	36%
	Условно-патогенная микрофлора	19%	43%	38%

При традиционном бактериологическом исследовании групп с наличием и отсутствии метаболического синдрома у подавляющего большинства больных ХБП обеих групп отмечалось снижение количественных показателей представителей нормобиоты: бифидо-, лакто-, пропиони- и эубактерий. Численность пропионибактерий в изучаемых стадиях больных ХБП не превышала 50 % показателя контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 13

Результаты бактериологического исследования кала у больных с ХБП без метаболического синдрома

Критерий		Дисбактериоз 1 степени	Дисбактериоз 2 степени	Дисбактериоз 3 степени
ХБП+МС	Бифидобактерии	18%	25%	57%
	Лактобактерии	21%	28%	51%
	Кишечная палочка	18%	33%	49%
	Условно-патогенная микрофлора	19%	34%	47%

Тем не менее, традиционным бактериологическим исследованием представляется возможным выявить лишь степень дисбактериоза и высеять лишь не более 20 процентов того микробного сообщества, которое существует в реальности. Оставшиеся 80 процентов микроорганизмов либо не культивируются в чистом виде, либо условия среды недостаточно правильно подобраны. В связи с чем, на следующем этапе нашей работы был применен метод масспектрометрии кала, до сих пор не нашедший широкого применения в клинической практике.

Анализ фекальной микрофлоры показал преобладание протеолитической флоры *Enterobacter spp.* ($>10^8$ КОЕ); *Citrobacter spp.* ($>10^5$ КОЕ), *E. coli enteropathogenic* ($>10^8$ КОЕ), а также дефицит бактерий *Bifidobacterium* ($<10^8$ КОЕ) у обследованных больных. Число бифидобактерий уменьшалось при утяжелении ХБП, значимо различаясь по сравнению с контролем во 2-й группе ($p < 0,05$). Доказано, что последние относятся к условно-патогенной флоре. Падение количества бифидобактерий и лактобактерий ниже нормы свидетельствует о наличии патологических сдвигов в организме, таких как снижение иммунной защиты и воспаление.

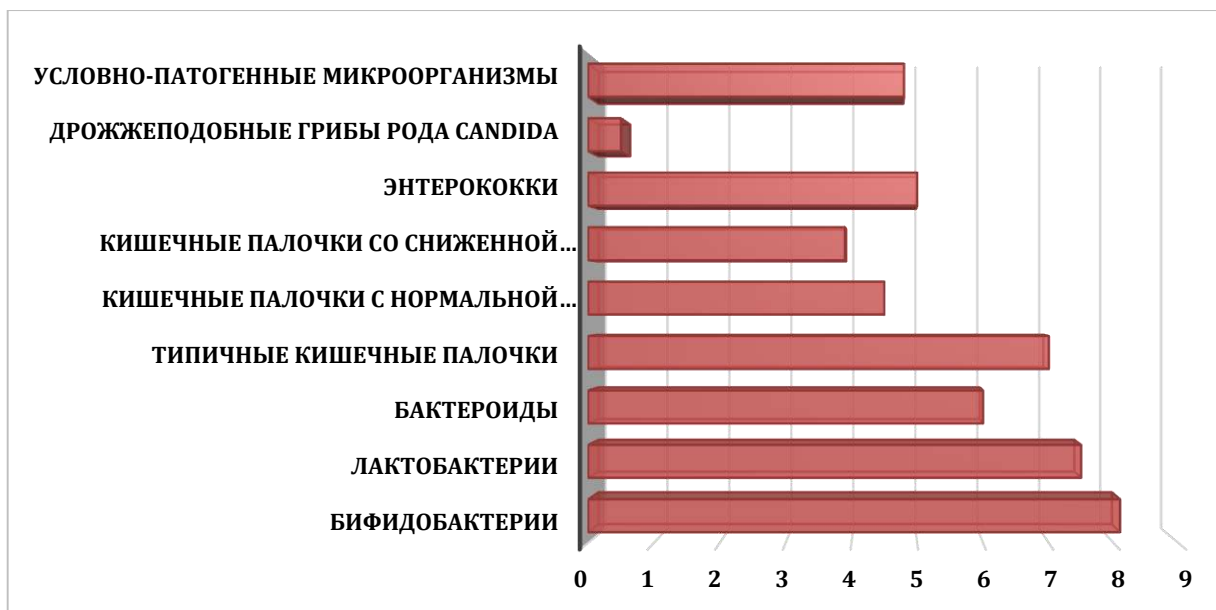


Рис. 5. Анализ фекальной микрофлоры до лечения

При анализе групп с наличием и отсутствии метаболического синдрома у подавляющего большинства больных ХБП обеих групп отмечалось снижение количественных показателей представителей нормобиоты: бифидо-, лакто-, пропиони- и эубактерий. Численность пропионибактерий во всех группах больных ХБП не превышала 50 % показателя контрольной группы ($p < 0,05$).

Снижение бифидобактерий в группе больных ХБП без метаболического синдрома носило характер тенденции ($p = 0,05$). Количество лактобактерий у пациентов без ХБП и второй группы было практически одинаковым, статистически значимо превышая показатели группы с метаболическим синдромом ($p = 0,05$). Примечателен факт более высоких абсолютных значений лактобактерий у больных ХБП без метаболического синдрома по сравнению с группой больных ХБП с метаболическим синдромом ($p = 0,05$). Максимальный уровень эубактерий фиксировался у пациентов с наиболее тяжелыми проявлениями ХБП ($p = 0,062$), в отличие от больных начальных стадий, где значения эубактерий были ниже контрольных ($p = 0,045$).

Анализ содержания представителей исследуемой клостридиальной и кокковой флоры кишечника в зависимости от степени тяжести ХБП выявил при умеренной ее декомпенсации увеличение суммы кокков, обусловленное повышением числа руминококков, стафилококков, энтерококков и анаэробных *Str. mutans*. У пациентов группы больных ХБП с метаболическим синдромом также определялось значимое повышение суммарной численности микроскопических грибов. Следует отметить, что подобная закономерность прослеживалась не для всех микроскопических грибов: число аспергилл у больных ХБП было больше, чем в контроле ($p < 0,05$). У пациентов с ХБП с метаболическим синдромом наблюдалось увеличение числа представителей грамотрицательной флоры, основными из которых явились *Prevotella spp.* и *Kingella spp.* В единичных случаях, чаще в группе больных ХБП с метаболическим синдромом, определялись также другие грамотрицательные бактерии: *Flavobacterium spp.*, *Campylobacter mucosalis*, *Moraxella spp.*

Таким образом, нами выявлено сравнительное повышение большинства показателей микробных маркеров в группе больных с ХБП и метаболическим синдромом с различиями с группой больных ХБП без метаболического синдрома.

Установлены прямые средней силы взаимосвязи количества *S. hystolyticum* (единый маркер с *Str. pneumonia*), *Aspergillus spp*, *Pseudonocardia spp.* с ИЛ-6 и ИЛ-10. Однонаправленный обратный характер носили взаимосвязи указанных цитокинов с *Propionibacterium acnes u jensenii*, *Streptomyces spp.*, *Nocardia asteroides*. *Propionibacterium acnes* демонстрировали отрицательные взаимосвязи с изучаемыми медиаторами воспаления.

С ИЛ-10 отрицательно коррелировали также показатели *Staphylococcus aureus*, *C. ramosum*, *C. difficile*, *Corynebacterium spp.*, а положительно – *Moraxella spp.*, *C. propionicum*, (единый маркер с *Acinetobacter spp.*) и *Flavobacterium spp.*

Необходимо отметить, что с концентрацией ИЛ-6 была выявлена прямая связь численности *Eubacterium spp.*, а также обратная – *Ruminococcus spp. u Streptomyces farmamarensis*.

Количество последних, в свою очередь, отрицательно коррелировало с уровнем СРБ.

Необходимо подчеркнуть, что при анализе состава микробиоты методом MALDI-TOF масспектрометрии у больных ХБП додиализных стадий, выявлены микроорганизмы вплоть до рода, вида и подвида. Кроме того, анализ масспектрометрических показателей показал, что максимальный уровень эубактерий фиксировался у пациентов ХБП без метаболического синдрома ($p < 0,05$), в отличие от больных с метаболическим синдромом, где значения эубактерий были ниже ($p < 0,05$). Анализ содержания представителей исследуемой клостридиальной и кокковой флоры кишечника у больных ХБП в зависимости от наличия/отсутствия метаболического синдрома выявил увеличение суммы кокков, обусловленное повышением числа руминококков, стафилококков, энтерококков и анаэробных *Str. Mutans* в группе с метаболическим синдромом. Установлено, что у пациентов ХБП с метаболическим синдромом отмечалось возрастание как суммарного числа актиномицетов, так и отдельных их представителей ($p < 0,05$). У пациентов ХБП без метаболического синдрома также определялось значимое повышение суммарной численности микроскопических грибов. Однако их количество было ниже, чем в сравниваемой группе.

У пациентов с ХБП с метаболическим синдромом наблюдалось увеличение числа представителей грам (-) флоры, основными из которых явились *Prevotella spp.* и *Kingella spp.* В единичных случаях, чаще группе ХБП с метаболическим синдромом, определялись также другие грам (-) бактерии: *Campylobacter mucosalis*, *Flavobacterium spp.*, *Moraxella spp.*

Кроме того, в обеих группах пациентов ХБП число *Enterobacteriaceae* (особенно *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*), *Enterococci*, *Clostridium*

Perfringens было увеличено, а количество, таких бактерий как *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae*, *Bacteroidaceae* and *Prevotellaceae* было снижено.

Таблица 14

Корреляционные связи между концентрацией СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10 и показателями микробиоты кишечника у больных ХБП

Показатели микробиоценоза	ИЛ-6	ИЛ-10	СРБ
<i>Aspergillus</i> spp.	r = 0,33, p = 0,041	r = 0,34, p = 0,046	r = 0,19, p = 0,21
<i>C. hystolyticum</i> / <i>Str.pneumonia</i>	r = 0,38, p = 0,01	r = 0,491 p = 0,0007	r = 0,22, p = 0,14
<i>C. propionicum</i>	r = 0,24, p = 0,12	r = 0,501 p = 0,0005	r = -0,01, p = 0,94
<i>C. ramosum</i>	r = -0,18, p = 0,24	r = -0,30, p = 0,045	r = 0,00, p = 0,99
<i>Clostridium difficile</i>	r = -0,26, p = 0,08	r = -0,1441 p = 0,0026	r = -0,15, p = 0,31
<i>Corynebacterium</i> spp.	r = -0,28, p = 0,06	r = -0,48, p = 0,0009	r = -0,16, p = 0,29
<i>Eggerthella lenta</i>	r = 0,01, p = 0,95	r = -0,21, p = 0,041	r = 0,12, p = 0,42
<i>Eubacterium</i> spp.	r = 0,31, p = 0,039	r = 0,16, p = 0,30	r = 0,25, p = 0,10
<i>Flavobacterium</i> spp.	r = 0,00, p = 1	r = 0,1341 p = 0,023	r = -0,19, p = 0,21
<i>Moraxella</i> spp./ <i>Acinetobacter</i> spp.	r = 0,22, p = 0,13	r = 0,23, p = 0,023	r = 0,16, p = 0,29
<i>Nocardia asteroides</i>	r = -0,33, p = 0,044	r = -0,43, p = 0,014	r = -0,10, p = 0,51
<i>Propionibacterium acnes</i>	r = -0,521 p = 0,0002	r = -0,46, p = 0,002	r = -0,32, p = 0,028
<i>Propionibacterium jensenii</i>	r = -0,1421 p = 0,0045	r = -0,49, p = 0,0007	r = -0,25, p = 0,08
<i>Pseudonocardia</i> spp.	r = 0,38, p = 0,013	r = 0,53, p = 0,0004	r = 0,02, p = 0,96
<i>Ruminococcus</i> spp.	r = -0,30, p = 0,044	r = -0,26, p = 0,08	r = -0,14, p = 0,37
<i>Staphylococcus aureus</i>	r = -0,11, p = 0,49	r = -0,32, p = 0,031	r = 0,00, p = 0,98
<i>Streptomyces</i> spp.	r = -0,31, p = 0,039	r = -0,541p = 0,0000	r = -0,10, p = 0,53
<i>Streptomyces-farmamarensis</i>	r = -0,35, p = 0,019	r = -0,15, p = 0,34	r = -0,35, p = 0,016

По результатам исследования в группе больных ХБП уровень воспалительных маркеров был выше (СРБ-55%, ИЛ-6- 60%, лейкоциты 62%), чем в контрольной группе (СРБ-45%, ИЛ-6-40%, лейкоциты 38%).

Анализ фекальной микрофлоры показал дефицит бактерий *Bifidobacterium* (<10⁸КОЕ) у обследованных больных. В норме в состав нормальной микрофлоры кишечника входят молочнокислые бактерии – лактобактерии, бифидобактерии, и пропионовокислые бактерии с преобладанием бифидобактерий. Они выполняют основную роль в

поддержании оптимального состава биоценоза и его функций. Падение количества бифидобактерий и лактобактерий ниже нормы свидетельствует о наличии патологических сдвигов в организме, таких как снижение иммунной защиты и воспаление.

Кроме того у обследованных больных наблюдалось увеличение численности *Escherichia* ($>10^8$ КОЕ). Доказано, что они относятся к условно-патогенной флоре. В нормальных условиях они не вызывают нарушений. Однако при превышении нормы и/или снижении эффективности иммунной защиты они могут стать причиной серьезных сдвигов.

Конкурируя с полезными бактериями, условно-патогенная флора может войти в состав микробной пленки кишечника и стать причиной функциональных нарушений, аллергических и воспалительных заболеваний. Возможно попадание условно-патогенной микрофлоры через кишечную стенку в кровь и распространение ее по организму. Это усиливает уремическую интоксикацию у больных с ХБП, приводя также к иммунодефициту.

В пятой главе **«Динамика клинических симптомов, особенности параметров иммунного статуса, характера микробиоты кишечника при применении энтеросорбента (энтеросгель) у больных с ХБП С2-С4 стадий»** мы изучали клинических симптомов, при применении энтеросорбента (энтеросгель) у больных с ХБП С2-С4 стадий. С первого же дня в схему лечения был введен энтеросгель по 15 г 3 раза в сутки за 1,5–2 часа до или после приема пищи и медикаментов. На 12 день исследования в группе больных, которые помимо стандартной терапии, получали энтеросгель, все симптомы, оцененные по шкалам, были оценены как «симптомы, выраженные незначительно» (количество больных с суммарной оценкой 2 балла составила 86,3%). По сравнению с первым днем, в динамике терапии больные основной группы отмечали положительную динамику в отношении таких симптомов, как снижение аппетита (93,3%), плохой сон (66,6%), вялость (80,0%), повышенная утомляемость (46,6%), беспокойство, раздражительность (53,3%).

С целью изучения воздействия энтеросорбента энтеросгеля на микробиоценоз толстой кишки больные ХБП С2-С4 рандомизированы на 2 сопоставимые группы: 1-я – основная, больные которой получали, помимо базисной терапии, энтеросгель; 2-я – группа сравнения: терапия согласно национальным рекомендациям. Анализ в динамике лечения масспектрометрических показателей показал, что отмечался рост *Bifidobacterium* ($>10^8$ КОЕ), а также *Lactobacterium* ($>10^8$ КОЕ). По истечении курса терапии Энтеросгелем в основной группе при оценке дисбиотических изменений в кале отмечалось увеличение количества представителей сахаролитической флоры – бифидобактерий, лактобацилл – и уменьшение количества условно патогенных микроорганизмов – *E. coli enteropathogenic*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Enterobacter spp./Citrobacter spp.* по сравнению с таковым во 2-й группе.

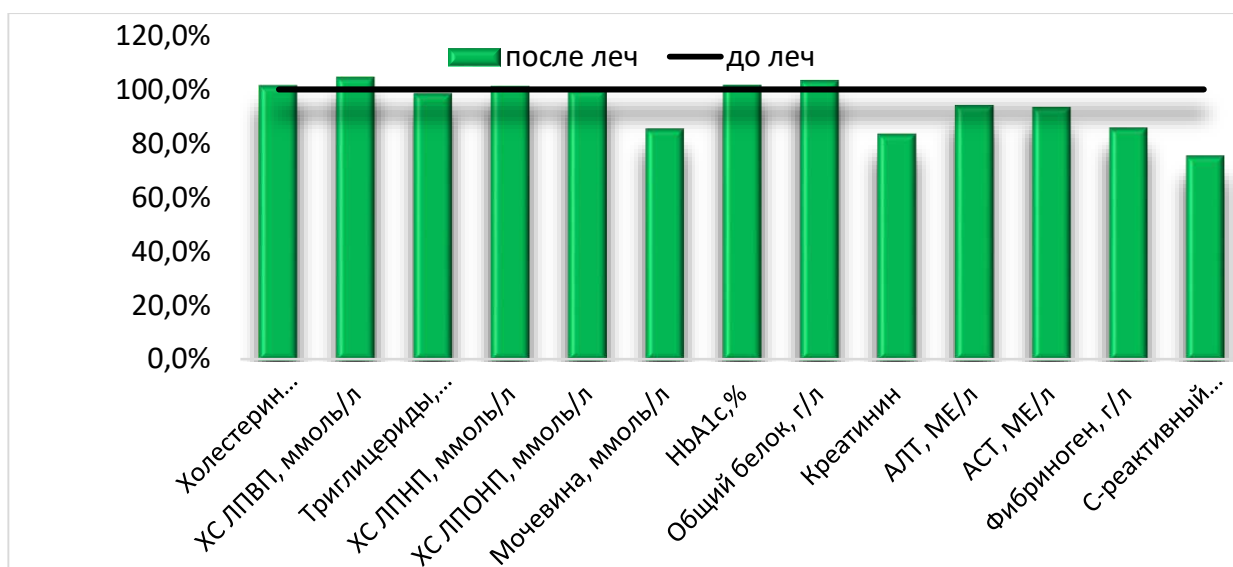


Рис. 8. Относительные показатели больных ХБП с МС до и после традиционного лечения (показатели до лечения приняты за 100%).

После лечения у пациентов 1-й группы отмечалось достоверное снижение содержания ТГ, общего ХС и ХС ЛПОНП в сыворотке крови (в среднем на 10,5, 11,8 и 26,2% соответственно от исходного уровня), сопровождавшееся снижением коэффициента атерогенности с $4,51 \pm 0,2$ до $3,10 \pm 0,3$ ед. ($p < 0,05$), а также повышении ХС ЛПВП. Во 2-й группе наблюдения изменение липидных показателей в сыворотке крови было менее выраженным и статистически недостоверным.

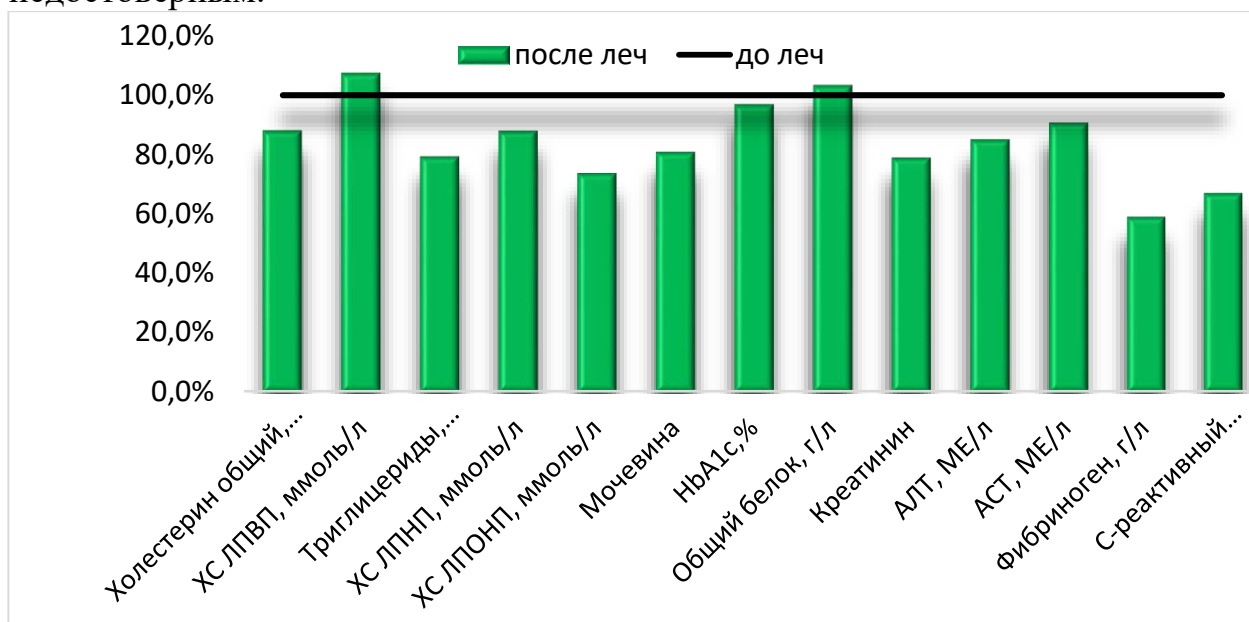


Рис. 9. Относительные показатели 2 группы до и после лечения энтеросгелем (показатели до лечения приняты за 100%).

При трактовке лабораторных показателей в динамике терапии обращали на себя внимание положительная динамика показателей СОЭ, СРБ, уровня лейкоцитов у больных ХБП С2–С4. У пациентов группы с энтеросгелем статистически значимо изменялись показатели липидного спектра крови, свидетельствуя о положительном влиянии дополнительной сорбционной

терапии на фоне стандартного лечения. Уровень азотемии, в частности, креатинина согласно данным биохимического анализа крови, оказался несколько ниже по сравнению с контролем и группой больных ХБП С2–С4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования диссертации доктора философии (PhD) «Изменение параметров иммунитета и микробиоты кишечника у больных с хронической болезнью почек» можно сделать следующие выводы:

1. У больных с ХБП додиализных стадий видовой состав микроорганизмов кишечника больных с ХБП был достаточно однообразен, однако его количественное отношение очень сильно варьировало в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома. В группе больных ХБП с метаболическим синдромом соотношение Firmicutes/Bacteroidetes было значительно повышено и значимо отличалось от группы больных ХБП без метаболического синдрома ($p < 0,05$).

2. У пациентов ХБП с метаболическим синдромом наблюдалось увеличение специфических родов и видов аэробных и анаэробных кишечных бактерий по сравнению с контрольной группой. Значимое снижение бутират-продуцирующих бактерий, таких как *Roseburia*, *Faecalibacterium prausnitzii* в группе больных с ХБП с метаболическим синдромом по сравнению с группой сравнения может играть роль в воспалении и прогрессировании ХБП.

3. Дисбаланс кишечной микрофлоры способен запустить в организме хозяина способен запустить целый каскад метаболических нарушений. В группе пациентов ХБП с метаболическим синдромом число Enterobacteriaceae (особенно *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*), Enterococci, *Clostridium Perfringens* было увеличено, а количество, таких бактерий как *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae*, *Bacteroidaceae* and *Prevotellaceae* было снижено.

4. Была обнаружена корреляция между СРБ и степенью дисбактериоза у больных ХБП ($r=0,67$). Установлены прямые средней силы взаимосвязи количества *S. hystolyticum* (единый маркер с *Str. pneumonia*), *Aspergillus spp*, *Pseudonocardia spp.* с ИЛ-6 и ИЛ-10. Показатель ИМТ коррелировал с изменением численности Bacteroidetes и Firmicutes и был связано с большим сдвигом в относительной численности присутствующих конкретных таксонов ($p < 0,05$)

5. Показатель СРБ оказался повышенным у 100% больных ХБП с наличием метаболического синдрома и составил в среднем $12,6 \pm 3,4$ мг/л. Нами была выявлена отрицательная корреляция между величиной СКФ и показателем СРБ ($r=-0,565$, $p < 0,05$). Установлено, что снижение СКФ сопровождалось повышением СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ИЛ-10 и СКФ ($r=0,41$, $p < 0,05$), положительная связь между уровнем ИЛ-6 и СРБ ($r=0,51$, $p < 0,05$), ИЛ-6 и ИЛ-10 ($r=0,39$, $p < 0,05$).

6. Хроническая болезнь почек является состоянием, при котором пациенты подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых событий, это связано не только с наличием кардиоваскулярных факторов риска, но и наличием целого спектра метаболических нарушений, а также системного вялотекущего воспаления, которое зависело от изменения состава микробиоты кишечника. Энтеросорбент энтеросгель оказал положительное влияние на клиническую картину заболевания, а также на состав микробиоты кишечника у пациентов с ХБП, находящихся на додиализном этапе.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

OLIMKHONOVA KOMILAKHON NADIMULLA QIZI

**CHANGES IN THE PARAMETERS OF IMMUNITY
AND INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH
CHRONIC KIDNEY DISEASE**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.2.PhD/Tib1327.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: Egamberdieva Dano Abdisamadovna
Doctor of Medical Sciences, docent

Official opponents: Daminova Lola Turgunpulatovna
Doctor of Medical Sciences, professor
Sobirova Guzal Naimovna
Doctor of Medical Sciences, docent

Leading organization: Center for the development of professional qualification of medical workers

The defense of the dissertation will take place on «14» January 2022 y., at 14⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 8/8), (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «28» December 2021 year.
(mailing report №. 15 on «28» December 2021 year).



A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Docent

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of research work. To study the composition of the gut microbiota in patients with stage C2-C4 chronic kidney disease, to assess the dynamics of clinical manifestations, the characteristics of the parameters of systemic inflammation, immune status and quality of life when using various therapy regimens.

The object of the research work. 120 patients with CKD in the outcome of nephropathies of various origins were included, were examined and treated at the State Institution "Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation" - men and women aged 34 to 70 years.

Scientific novelty of the study:

on the basis of a comprehensive analysis of the intestinal microbiota of patients with chronic kidney disease, the ratio of the main taxonomic units of microbes and the imbalance between symbiotic and pathogenic strains of bacteria, depending on the presence of metabolic disorders, have been determined;

revealed immunological shifts and a correlation between inflammatory cytokines and the degree of dysbiosis in patients with chronic kidney disease;

it was proved that the presence of a whole spectrum of metabolic disorders in patients with chronic kidney disease is associated with systemic sluggish inflammation, which depended on changes in the composition of the intestinal microbiota;

it was demonstrated that the enterosorbition had a positive effect on the clinical picture of the disease, as well as on the composition of the intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease who are at the pre-dialysis stage.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on the diagnosis of intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease, taking into account metabolic disorders and ways of correction:

methodological recommendations "Methods for diagnosing intestinal microbiota in chronic kidney disease" were approved (conclusion of the Ministry of Health No. 8/370 dated October 22, 2021). These guidelines make it possible, using modern techniques, to assess the role of the altered intestinal microbiota in the progression of the disease to end-stage chronic kidney disease and to take effective measures to slow the progression of the disease;

methodological recommendations "Methods for the use of enterosorption in chronic kidney disease" were approved (conclusion of the Ministry of Health No. 8/370 October 22, 2021). These guidelines indicate factors contributing to increased uremic intoxication in chronic kidney disease, as well as modern methods of enterosorption, which increase the effectiveness of treatment by 41.3%;

the obtained scientific results of the study were introduced into the practical activities of health care, in particular, in the activities of the central regional hospital of the Buka region, the Central clinical hospital of the Akkurgan region (conclusion of the Ministry of Health No. 08-09 / 19182 dated December 6, 2021). Thus, it became possible to optimize the diagnostic search in patients with CKD with the determination of the degree of intestinal microbiota disturbance depending on the

presence of metabolic disorders, the identification of systemic sluggish inflammation and immunological changes, which made it possible to improve the quality of diagnosis by 42%.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Олимхонова К.Н. Изучение состава микробиоты кишечника и маркеров системного воспаления у больных с хронической болезнью почек додиализных стадий // East European Scientific Journal. – Warsaw, Poland – 2020. – № 1 (56). - P. 44-48. (14.00.00; (12) Index Copernicus - 70,88)

2. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А. Хроническая болезнь почек: патофизиологическая роль дисбиоза кишечника и ренопротективная эффективность вмешательств по его модуляции. (Обзор литературы). // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2019. – №4. – С. 138-142. (14.00.00; №7)

3. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А. Хроническая болезнь почек у больных с кардиоренальным синдромом и дисбактериозом кишечника // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2021. – №1. – С.131-135. (14.00.00; №7)

4. Даминов Б.Т., Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Раимкулова Н.Р. Study of systemic inflammation markers and their association with intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease. // International Journal of Pharmaceutical Research -Apr - Jun 2020. Vol 12.-Issue 2. (29). – P. 1679-1682 (14.00.00; (3) Scopus)

5. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А., Нурутдинова Э.А. Influence of intestinal dysbiosis on neurohormonal pathways in chronic kidney disease // Евразийский вестник педиатрии. – 2020. – № 3 (6). С. 12 -17. (14.00.00; №2)

6. Даминов Б.Т., Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А. Markers of systemic inflammation in patients with chronic kidney disease // Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases -2021. - № 13 (39). – С.145-149 (14.00.00; (12))

7. Олимхонова К.Н., Эгамбердиева Д.А. Изучение взаимосвязи между бактериальной контаминацией и маркерами воспаления у больных с ХБП // Журнал биомедицины и практики - 2019. - №4. – С.82-86. (14.00.00; №24)

II бўлим (II часть; II part)

8. Олимхонова К.Н. Способы применения энтеросорбции при хронической болезни почек. Методические рекомендации. – Издательство “Фундаментальная библиотека Академии наук РУз”. –Ташкент. - 2021 – 24 с.

9. Олимхонова К.Н. Способы диагностики микробиоты кишечника при хронической болезни почек. Методические рекомендации. – Издательство “Фундаментальная библиотека Академии наук РУз”. –Ташкент. - 2021 – 35 с.

10. Олимхонова К.Н. Research of gut microbiota in patients with chronic kidney disease // Journal of Nephrology Dialysis Transplantation. 2020. № S3. – С. 562.

11. Олимхонова К.Н. Сурункали буйрак касалиги билан касалланган беморларда тизимли яллигланиш маркерлари ва уларнинг ичак микробиотаси курсаткичлари билан алоқаси. //Journal of cardiorespiratory research. – 2021. – № 1.1. – С.215.

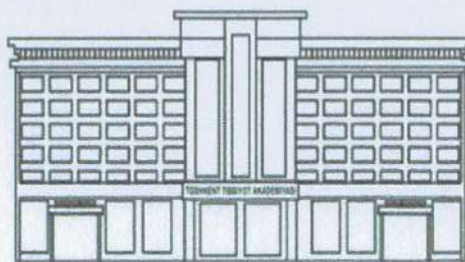
12. Олимхонова К.Н. Кишечная микробиота у больных с хронической болезнью почек и ее связь с показателями системного воспаления // “Ўзбекистонда илмий амалий тадқиқотлар” мавзусидаги 22 куп тармокли онлайн конференция. – Тошкент. – 2020 йил - Р. 18-19.

13. Олимхонова К.Н. «Chronic kidney disease and its relationship with the state of the intestinal microbiota and indicators of systemic inflammation»// Nephrology Dialysis Transplantation – 2021. – № 36 (1). – С.281. (14.00.00; (12))

14. Олимхонова К.Н. Study of immunological status in patient of CKD in predialysis stages. // Nephrology Dialysis Transplantation – 2021. – № 36 (1). – С.281-282. (14.00.00; (12))

15. Олимхонова К.Н. Relationship between bacterial contamination and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease // Сборник тезисов Материалы XV международной научно практической конференции Перспективы образования и науки 2019. – Volume 10. – С.15-16.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 23 декабря 2021 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1301-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru