

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЛИЛОВА ФЕРУЗА АБДУЖАЛОЛОНА

**КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧАЁТГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЮРАК ҲАМДА БУЙРАКДАГИ ФИБРОЗ
ЖАРАЁНЛАРИ ВА ЭЛЕКТРОЛИТЛАР МУВОЗАНАТИГА
АНТИАНЕМИК ДАВО САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05- Ички касалликлар

**ТИББИЙ ФАНЛАР 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 doctor of philosophy (PhD)

Халилова Феруза Абдужалоловна

Камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигида юрак хамда буйракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига антианемик даво самарадорлиги..... 3

Халилова Феруза Абдужалоловна

Эффективность антианемического лечения фиброзных процессов в сердце и почках и электролитного дисбаланса при хронической сердечной недостаточности, протекающей с анемией..... 21

Khalilova Feruza Abdujalolovna

Effectiveness of antianemic treatment of fibrous processes in the heart and kidneys and electrolytic imbalance in chronic heart insufficiency processing with anemia..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ХАЛИЛОВА ФЕРУЗА АБДУЖАЛОЛОВНА

**КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧАЁТГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЮРАК ҲАМДА БУЙРАКДАГИ ФИБРОЗ
ЖАРАЁНЛАРИ ВА ЭЛЕКТРОЛИТЛАР МУВОЗАНАТИГА
АНТИАНЕМИК ДАВО САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.05- Ички касалликлар

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.3.PhD/Tib1412 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ахмедов Халмурад Садуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Камилова Умида Кабировна
Тиббиёт фанлари доктори, профессор

Муллабаева Гузал Учқуновна
Тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй.Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ 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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда hozirги вақтда барча мамлакатларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) билан ҳасталанган беморлар сони тўхтовсиз ўсиб бормоқда. СЮЕ нафақат муҳим тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб, «...АҚШнинг қарийиб 5,8 млн аҳолиси унга чалинган ва бутун дунё бўйлаб 23 млн дан кўп беморлар ундан азият чекадилар...»¹. Қатор ҳолларда СЮЕ камқонлик билан бирга келиб, кўпчилик муаллифларнинг фикрича, унинг функционал синфлар ошиб борган сари, камқонликни учраши ҳам кўпайиб бориши қайд этилган. Камқонлик нафақат СЮЕ клиник белгиларини кучайтиради, беморлар ҳаёт сифатини ёмонлаштириб, жисмоний юкламага бўлган чидамликни пасайтиради, балки шифохонага ётишлар сонини ҳам кескин кўпайтиради, ўлим хавфини эса икки ва ундан кўп мартага оширади. Жараёнга буйраклар дисфункциясининг қўшилиши эса СЮЕ кечишини янада ёмонлаштириб, оғир асоратлар ривожланишига сабаб бўлади. СЮЕда полиморбид ҳолатларни эрта ташхислашни муқобил даволаш ва самарали профилактикасини таъминлаш долзарблигича қолмоқда.

Жаҳонда СЮЕ полиморбид ҳолатлар билан кечишда фиброз жараёнлари ҳамда профибротик цитокининларнинг тутган ўрнини баҳолаш ва унда даволанишни мувофиқлаштиришни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада СЮЕни клиник белгилари яққол намоён бўлгунга қадар СЮЕнинг ривожланиб боришида юрак фибрози ва нефросклероз жараёнлари юзага келиши, эрта аниқлаш, даволашга муқобиллаштирилган усулларни ишлаб чиқишга йўналтирилган тадқиқотлар муҳим ҳисобланади. Шунингдек профибротик цитокин, TGF $-\beta_1$ трансфармацияловчи ўсиш омили ва галектин-3 ларни ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, ушбу омилларни юрак ва буйракда фиброз жараёнлари ривожланишида муҳим ўрин тутишини асослаш патологик жараёнларга самарали таъсир қилиш йўллари ва монанд рационал даволаш усулларини ишлаб чиқиш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан қон-томир ва юрак касалликлари коморбидликда кечганда уларни эрта аниқлаш, даволашни янада мукаммаллаштириш ва халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалар

¹Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры / Харченко Е.П. // Кardiология. – 2012. - №3. – с. 52-64.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида СЮЕда юзага келадиган камқонлик сабабларинива унда буйракдаги ўзгаришларни эрта ташхислаш, эрта асоратлар олдини олиш ва беморлар хаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисидаги» қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда СЮЕ мавжуд беморларда буйрак ва миокард зарарланишининг бир-бирини оғирлаштирувчи таъсирини ўрганишга бағишланган илмий ишларда кардиоренал (КРС) синдром ибораси ишлатилмоқда (Ponikowski P. ва ҳаммуал., 2019) Бу ибора беморда бир вақтнинг ўзида юрак ва буйрак дисфункцияси мавжудлигини англатади. Охириги йилларда эълон қилинган қатор изланиш натижаларида галектин-3ни фиброз жараёнларидаги ўрни тўғрисида маълумотлар келтирилган. Қатор муаллифлар таъкидлашча, галектин-3 концентрацияси турли органлар, жумладан, юрак ва буйраклар фиброзланиш жараёнларида ортган. Буйрак фибрози моделига асосланган ҳолда, муаллифлар макрофагларнинг ажратиб олиниши миофибробластлар фаоллашувини сезиларли қисқартиради ва фиброз жараёнини секинлаштиради (Neovius M. ва ҳаммуал., 2014) деб таъкидлашган.

КФТнинг сусайишида фиброз ҳосил бўлиш жараёнларининг юзага келиши ва кучайиши муҳим ҳисобланади. Бу жараёнда профибротик цитокин TGF- β_1 аҳамиятга эга бўлиб, галектин-3 синтезини оширади. TGF β_1 -галактозидазани боғлаб олиш хусусиятига эга бўлган эрувчан лектинлар оиласига мансуб кўп функционал оқсил ҳисобланиб, (Целуйко В.И., 2015; Bhatt A.S. ва ҳаммуал., 2020) организмда сув-туз алмашинуви бузилиши ва фиброз жараёнлари ривожланишида альдостерон муҳим аҳамиятга эга. Классик концепцияга кўра альдостерон буйрак усти беши пўстлоқ қисмида ишлаб чиқарилиб унга бўлган рецепторлар буйракда жойлашган ва унинг асосий самараси организмда суюқлик мувозанатини бир меъёрида сақлаб туришдан иборат (Huerta A. ва ҳаммуал., 2016).

Маълумки, альдостеронни бошқаришни асосий механизми ренин-ангиотензин-альдостерон тизими орқали амалга оширилади. Ренин буйракни

юкстагламеруляр аппаратида синтезланади. Унинг таъсирида жигарда ишлаб чиқариладиган ангиотензиногендан енгил вазоконстриктив таъсирга эга бўлган ангиотензин-1 ҳосил бўлади. Ундан сўнг буйрак проксимал каналчалари ва ўпкадан секреция қилинадиган ангиотензинни айлантирувчи фермент (ААФ) таъсирида у томирларни кучли торайтирувчи ангиотензин 2 га айланади. Сўнги оқсил буйрак усти беши ва бошқа аъзоларда альдостерон ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради (Cannavo А.ва ҳаммуал.,2019). Ангиотензин-2 билан бир қаторда натрий ва калий ионлари ҳам альдостерон синтезини рағбатлантиришда муҳим аҳамиятга эга. Калийни қонда атига 2 промиллиги ошиши альдостеронни 25% кўпайтиради. Шунингдек, аденокартикотроп гармон, допамин, эндотелин, серотанин, вазопрессан, ацетилхолинлар унинг ажралишини камроқ рағбатлантиради. Бўлмача олди натрийуретик пептиди, гепарин ва андрогенлар альдостерон ишлаб чиқарилишини ингибирлайди. Ушбу минералкортикоиднинг деярли барчаси қонда эркин айланиб ва махсус минералкортикоид рецепторлари билан боғлангандан сўнг таъсир кўрсата олади. Кўп сонли текширувларда ушбу рецепторлар нафақат буйрак эпителияси ҳужайралари балки организмнинг барча соҳаларида жойлашганлиги тасдиқланган (Ватутин Н.Т2019.ва ҳаммуал., 2019). Минералкортикоид рецепторлари асосан альдостерон ҳисобидан фаоллашади.

Маълумки, альдостеронни бошқаришни асосий механизми ренин-ангиотензин-альдостерон тизими орқали амалга оширилади. Шу билан бир қаторда сўнги йилларда альдостеронни нафақат буйрак балки қатор бошқа аъзоларда ишлаб чиқарилиши ва таъсири тўғрисида ҳам кўплаб маълумотлар олинди (Ватутин Н.Т ва ҳаммуал., 2019). Хусусан, унинг тизимли ёки чегараланган ҳолатда кўп ишлаб чиқарилиши қатор патологик реакциялар чақиради. Улар орасида юқорида қайд этилган сув ва тузни ушлаб қолиш билан бирга аъзо ва тўқималарда коллаген шакилланишини кучайтириши, эндотелиал ва чап қоринчани диастолик дисфункцияларини чақариши ҳамда бошқа қатор таъсирлари муҳим аҳамиятга эга (Гадаев А.Г ва ҳаммуал 2018).

Диссертация изланишининг иш олиб борилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий- тадқиқот ишларига мувофиқ № 03.2019.PhD058 “Бухоро вилояти иссиқ иқлимида организмнинг патологикгача бўлган ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиш” мавзуси доирасида бажарилган (2019-2021йй).

Тадқиқотнинг мақсади камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типларида беморларда буйрак ҳамда юракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига стандарт терапия негизида ўтказилган антианемик даво самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда темир танқислиги камқонлигини аниқлаш мақсадида қон зардобдаги темир, трансферрин, ферритин миқдорини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги темир танқислик камқонлиги билан кечган юрак зарб ҳажми сақланган, оралиқ ва паст беморларда цистатин - С ёрдамида аниқланган коптокчалар фильтрацияси тезлигини аниқлаш;

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган юрак зарб ҳажми сақланган, оралиқ ва паст беморларда фиброз маркерлари галектин-3, TGF- β_1 ва альдостерон миқдорини таҳлил қилиш;

сурункали юрак етишмовчилигида юрак ва буйрак фиброз маркерлари-галектин-3, TGF- β_1 , альдостеронни ўзаро боғлиқлиги ҳамда уларни юрак ичи гемодинамикаси ва электролитлар мувозанатига таъсирин баҳолаш;

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган турли гемодинамик типдаги беморларда стандарт даво негизида ўтказилган антианемик ва антифиброз муолажаларни беморларни лаборатор ҳамда клиник кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида турли этиологияли СЮЕга чалинган 120 бемор ва ўз навбатида беморлар иккита гуруҳга ажратилди. Асосий гуруҳда СЮЕ камқонлик билан кечган 75 та ва СЮЕ камқонликсиз кечган 45 нафар беморлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида беморлар веноз қони ва унинг зардоб имунологик ва биокимёвий текширув учун олинган.

Текшириш усуллари: Диссертация ишида клиник функционал, асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ), биокимёвий (темир, трансферрин ва ферритин; β_1 трансформацияловчи ўсиш омили; цистатин С; галектин-3; альдостерон; электролитлар), иммунологик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда миокарддаги фиброз ва буйракдаги тубулоинтерстициал фиброз жараёнларини комплекс баҳоланган;

буйраklar проксимал каналчалари функционал ҳолати ва фиброз ҳосил бўлиш жараёнларини баҳолаш учун СЮЕ темир танқислик камқонлиги билан бирга кечган беморларда чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган, оралиқ ва паст гемодинамик типларида TGF- β_1 галектин-3, альдостерон кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

СЮЕ темир танқислик камқонлиги билан кечган беморларда чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган, оралиқ ва паст беморларда натрий, калий кўрсаткичларини буйракдаги тубулоинтерстициал жараёнлар ривожланишдаги ўрни исботланган;

камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигида юрак ҳамда буйракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига антианемик даво самарадорлигини баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари: қуйидагилардан иборат:

СЮЕ ва камқонлик мавжуд беморларда буйраклар коптокчаларининг функционал ҳолатини цистатин-С, миокард ва буйраклардаги тубуло интерстициал фиброз жараёнлари TGF- β_1 ва галактин-3 ёрдамида исботланган.

Чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган, оралик ва пастСЮЕ ҳамда камқонлик мавжуд беморларда юрак ва буйрак дисфункциялари кўрсаткичлари альдостерон, натрий, калий билан ўзаро боғлиқлиги ҳамда бир-бирига таъсирини ўрганиш уларда буйрак ва миокард дисфункциясини эрта аниқлаш, тубулоинтерстициал ва миокардиал фиброзни олдини олишни комплекс даволаш бўйича, шунингдек СЮЕ кечишини барқарорлигига эришиш мумкинлиги ва давога мойиллик кўрсаткичининг яхшиланиш имкони мавжудлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий ёндашув ва услубларни қўллаш, назарий маълумотлар ва олинган натижаларнинг асослилиги, олиб борилган текширувларнинг услубий аниқлиги, маълумотларни статистик усуллар ёрдамида қайта ишлаш, шунингдек, етарли миқдордаги беморлар текшируви, тадқиқот натижаларини халқаро маълумотлар билан таққослаш, эришилган натижа ва таҳлилларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти:

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда коптокчалар фильтрациясини цистатин-С, буйракдаги тубулоинтерстициал ва юракдаги миокардиал фиброз жараёнларини TGF- β_1 ва галактин-3 ёрдамида чап қоринчани қон отиш фракцияси гемодинамик типларида эрта ўрганилганлиги ушбу аъзолардаги фиброз жараёнлари тўғрисида аниқ маълумот беради шунингдек, СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда стандарт даво негизида антианемик муолажаларни қўлланилиши ва уларни фиброз маркерлари ҳамда альдостерон, натрий, калийларга таъсирини комплекс патогенетик даво самарадорлигини баҳолаш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда буйрак ҳамда юракдаги фиброз жараёнларнинг барқарорлашганлиги, ўлим ҳолатлари, даволаниш харажатларини камайтирилганлиги, бемор ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берувчи, адекват даволашни танлаш учун зарур бўлган препаратларни стандарт давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типларида буйрак ҳамда юракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига стандарт терапия негизида ўтказилган антианемик даво самарадорлигини баҳолаш негизида олинган илмий натижалар асосида:

сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда комплекс даволаш негизда буйрак фиброз маркерларини аниқлаш ва унинг амалий аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда комплекс даволаш негизда буйрак фиброз маркерларини аниқлаш ва унинг амалий аҳамияти” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябрдаги 8н-р/477 сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома СЮЕ негизда ривожланган камқонлик мавжуд беморларда стандарт даво негизда антианемик муолажалар биргаликда олиб борилганда буйракдаги фиброз жараёнларини барқарорлаштириш имконини берган;

юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларни баҳолаш усули бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган “Юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларни баҳолаш усули” мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 апрелдаги 8 н-р/309 сон маълумотномаси) Мазкур услубий тавсиянома камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типларида буйрак ҳамда юракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига стандарт терапия негизда ўтказилган антианемик даво самарадорлигини баҳолаш имконини яратган.

Камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типларида буйрак ҳамда юракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига стандарт терапия негизда ўтказилган антианемик даво самарадорлигини яхшилаш тамойиллари ҳамда даво-профилактик чора-тадбирларининг асосланганлиги соғлиқни сақлаш амалиёти, жумладан, Когон туман тиббиёт бирлашмаси, Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази, РИКИАТМда жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 13 июл08-09/8144 - сон маълумотномаси). Тадбиқ қилинган натижалар касаллик кечишини турғунлаштириши, беморларни шифохонада даволаниш кунларини қисқартириши ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшиланиши кузатилган

Тадқиқот натижалари апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 8 та илмий ишлар, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми: Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулосаларва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва технологияларининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан бирга кечган беморларда буйрак ва юрак зарарланишининг ўзаро бир-бирига таъсири”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. СЮЕ этиологияси ва учраши борасида айрим гендер фарқлар мавжудлиги. СЮЕ билан оғриган беморларда камқонликдан ташқари қатор бошқа полиморбид касалликлар ҳам аниқланиши, улар орасида буйраклар дисфункцияси нафақат СЮЕ патогенези ва ривожланишида, балки камқонлик кучайиб боришида ҳам етакчи ўрин эгаллаши айтиб ўтилган. Шунга қарамасдан айти пайтда бундай коморбид ҳолатлар илмий нуқтаи назардан кам ўрганилганлик сабаблари баён қилинган ва келгусидаги илмий изланишларнинг йўллари белгилаб олинган.

Диссертациянинг **“Камқонлик билан кечаётган сурункали юрак етишмовчилигида юрак ҳамда буйракдаги фиброз жараёнлари ва электролитлар мувозанатига антианемик даво самарадорлиги тадқиқод материали ва услублари”** деб номланган иккинчи бобида 120 нафар беморлар кузатилади. Беморлар гемоглобин кўрсаткичларидан келиб чиқиб 2 гуруҳга ажратилиб бирламчи кузатувга олиндилар. Биринчи гуруҳда гемоглобин кўрсаткичлари $110,4 \pm 10,2$ ва иккинчи гуруҳда $135,0 \pm 9,0$ г/лни ($p < 0,01$) ташкил қилди. Камқонлик аниқланган ва гемоглобин меъёрида бўлган беморларнинг ўртача ёши мос равишда $63,6 \pm 10,1$ ва $58 \pm 9,1$ йил ($p < 0,01$) эди.

Кузатувдаги беморларнинг ҳар иккала гуруҳи гемоглобин ва креатинин кўрсаткичларидан келиб чиқиб СЮЕ ФС, АГ, тана вазни индекси кўрсаткичлари, соғлом овқатланиш тартиби, наслий мойиллик, асосий шикоятлари, клиник белгилари ва клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, Миннесот сўровномаси ёрдамида солиштирма таҳлил ўтказилди.

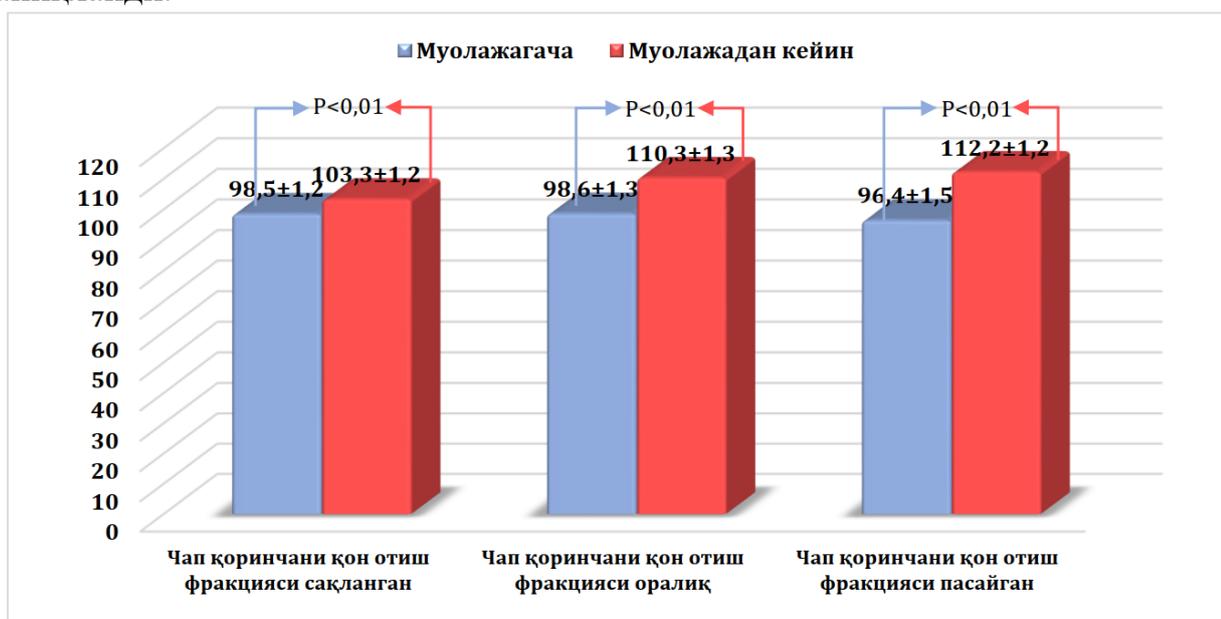
Назорат гуруҳини 45 та СЮЕ камқонликсиз кечган беморлар ташкил қилдилар. Улар ҳам чап қоринчани қон отиш фракцияси бўйича (сақланган - 15 та, оралик-15 та ва пасайган-15 та) 3 гуруҳга ажратилдилар.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилигида кардиоренал синдромнинг айрим хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида Юрак ишемик касаллиги ва турли бошқа сабабларга кўра СЮЕ ривожланган 120

беморлар алоҳида кузатувга олиндилар. Уларнинг 46,5% эркаклар ва 53,5% аёллар ва ўртача ёшлари $60,1 \pm 9,9$ тенг эди.

Беморларнинг 92,9% яъни аксарият қисми, унча катта бўлмаган жисмоний зўриқишлар ёки тинч ҳолатда ҳаво етишмаслик ҳиссига, 11,7% тахипноэга, 68,24% бош айланишига, 97,6% ҳолсизликка, 67,89% тўпиқлардаги шишларга, 3,9% тунги йўталга, 28,2% юрак уриб кетишига ва 56,5% танадаги шиш ҳиссига шикоят қилдилар.

Объектив кўрикда юрак чўкки турткисининг чапга силжиши 87,1%, турли хил патологик шовқинлар 17,25%, периферик шишлар 68,24%, қориндаги шишлар 1,96%, аритмик пульс 10,6% кузатувдаги беморларда аниқланди.



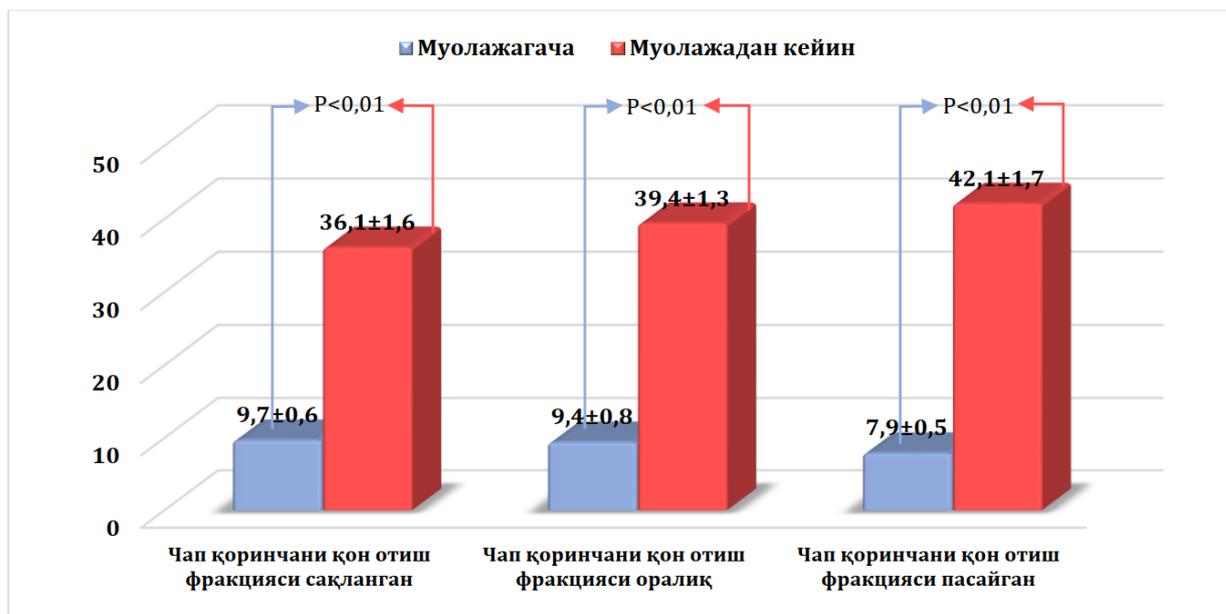
1-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда қондаги гемоглабин (г/л) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

1-расмда кўрсатилганидек муолажалардан олдин ва кейин камқонлик билан кечаётган СЮЕ сақланган, оралиқ ва пасайган гемодинамик типларида гемоглабин кўрсаткичлари мос равишда $98,5 \pm 1,2$ г/л дан $103,3 \pm 1,2$ г/л, $98,6 \pm 1,3$ г/л дан $110,3 \pm 1,3$ г/л, $94,4 \pm 1,5$ г/л.дан $112,2 \pm 1,2$ г/л. ($p < 0,01$) га ёки мос равишда 4,4%, 10,6% ва 14,1%га ошди.

Ўтказилган таҳлил СЮЕ стандарт муолажаларига темир препарати кўшиб ўтказилган даврдан кейин барча гуруҳларда гемоглабин кўрсаткичларини ишончли кўтарилганлигини тасдиқлайди.

2 расмда СЮЕ турли гемодинамик типлари камқонлик билан кечганда муолажалардан олдин ва кейин бемор қонидаги темир кўрсаткичлари келтирилган. СЮЕ турли гемодинамик типларида қондаги темир миқдори муолажаларгача чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган ва оралиқ гуруҳларда бир биридан ишончли фарқ қилмади ($9,7 \pm 0,6$ ва $9,4 \pm 0,8$ мк.моль/л; $p > 0,05$). Чап қоринча қон отиш фракцияси камайган гуруҳ

беморларида қолган икки гуруҳга нисбатан қондаги темир кўрсаткичи паст бўлиб ($7,9 \pm 0,5$ мк.моль/л; $p < 0,05$) улардан ишончли фарқ қилди.

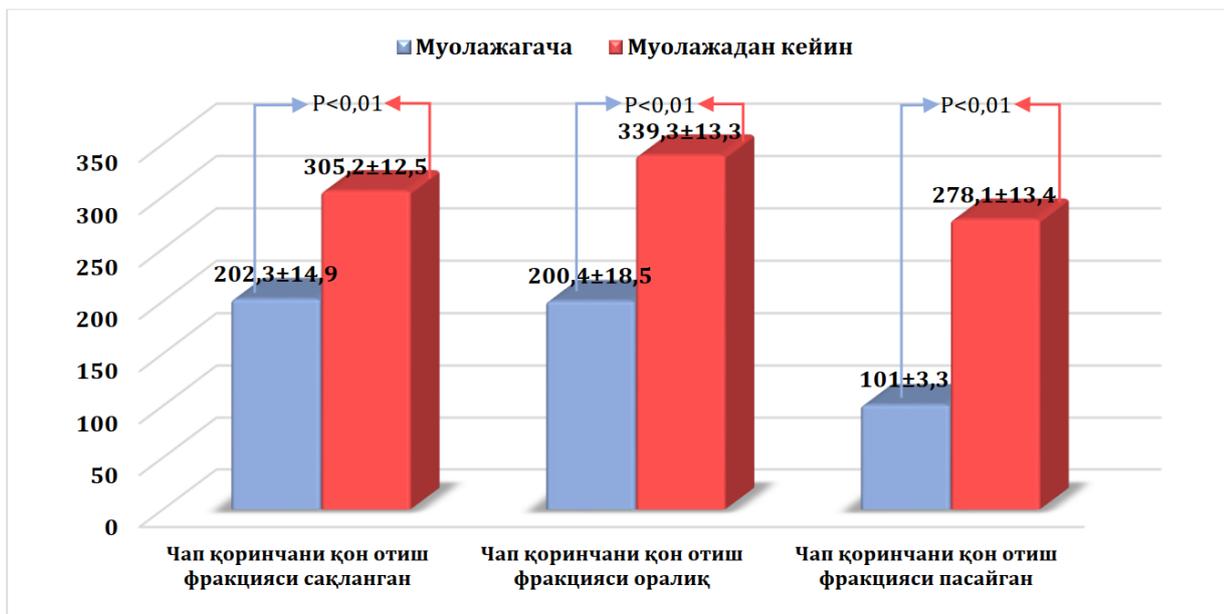


2-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда қондаги темир (мк.моль/л) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Комплекс муолажалардан кейин чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган гуруҳдагиларда микроэлемент $9,7 \pm 0,6$ дан $36,1 \pm 1,6$ мк.моль/л. га ёки 3,72 марта ($p < 0,01$), чап қоринча қон отиш фракцияси оралиқ гуруҳда $9,4 \pm 0,8$ дан $39,4 \pm 1,3$ мк.моль/л.га. ёки 4,2 марта ($p < 0,01$), қон отиш фракцияси пасайган гуруҳда эса $7,9 \pm 0,5$ дан $42,1 \pm 1,7$ мк.моль/л.га ёки 5,34 марта ($p < 0,01$) ошди. Демак комплекс муолажаларга темир препаратини қўшилиши СЮЕ гемодинамик типига боғлиқ бўлмаган ҳолда қонда темир микроэлементини кўтарилишига олиб келди.

Маълумки, ферритин қондаги темир захирасини кўрсатувчи муҳим оқсил бўлиб, аксарият адабиётларда темир танқислиги камқонлигини ташхислашни олтин стандарти деб таърифланади. У Fe^3 закис гидрати ҳамда апопроте

ин оқсилларидан иборат бўлган ярим кристал тузилма ҳисобланади.



3-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда ферритин (мкг/л) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

СЮЕ чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган ва оралиқ гуруҳда (3-расм) унинг кўрсаткичлари бир-биридан ишончли фарқ қилмади ($202,3 \pm 14,9$ мкг/л ва $200,4 \pm 2,5$ мкг/л $p > 0,05$). Лекин СЮЕ чап қоринча қон отиш фракцияси пасайган гуруҳда ферритин кўрсаткичи чап қоринча қон отиш фракцияси оралиқ гуруҳига нисбатан 1,98 марта ($p < 0,001$), чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган гуруҳга нисбатан 2,0 марта ишончли ($p < 0,001$) камлиги қайд этилди. Темир препарати венофер кўшиб ўтказилган комплекс муолажалардан кейин унинг кўрсаткичлари чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган беморларда $202,3 \pm 14,9$ мкг/л. дан $300,5 \pm 12,5$ мкг/л. га ёки 33,7% га ($p < 0,01$), чап қоринча қон отиш фракцияси оралиқ гуруҳдаги беморларда $200,4 \pm 18,5$ мкг/л. дан $339,3 \pm 13,3$ мкг/л ёки 40,9%га ($p < 0,01$) чап қоринча қон отиш фракцияси пасайганларда эса $101,1 \pm 3,3$ мкг/л.дан $278,1 \pm 13,4$ мкг/л.дан ёки 63,7% ($p < 0,01$) ошганлиги аниқланди. Лекин сўнгги чап қоринча қон отиш фракцияси камайган гуруҳда захира олдинги икки гуруҳга нисбатан мос равишда 1,1 ва 1,2 марта ишончли пастлигича қолди ($p < 0,01$).

Трансферрин метал боғловчи транспорт оксиди β_1 глобулин ҳисобланади. Унинг асосий вазифаси темир билан диссоцияланган бирлашма ҳосил қилиб қон оқимига, унинг токсик бўлмаган йўлини яратишдан иборат.

Тадқиқотимиздаги СЮЕ камқонлик билан кечган беморларнинг турли гемодинамик типларида муолажаларгача ва муолажадан кейин трансферрин кўрсаткичлари бир-биридан ишончли фарқ қилмади ($p > 0,05$). (4-расм) Лекин СЮЕ камқонлик билан кечган чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган беморларда комплекс муолажалардан олдин ва кейин трансферрин кўрсаткичлари $3,92 \pm 0,24$ дан $2,52 \pm 0,2$ г/л бўлиб 35,7% га ($p < 0,01$), чап қоринча қон отиш фракцияси оралиқ ва камайган ҳолатларда кўрсаткичлар

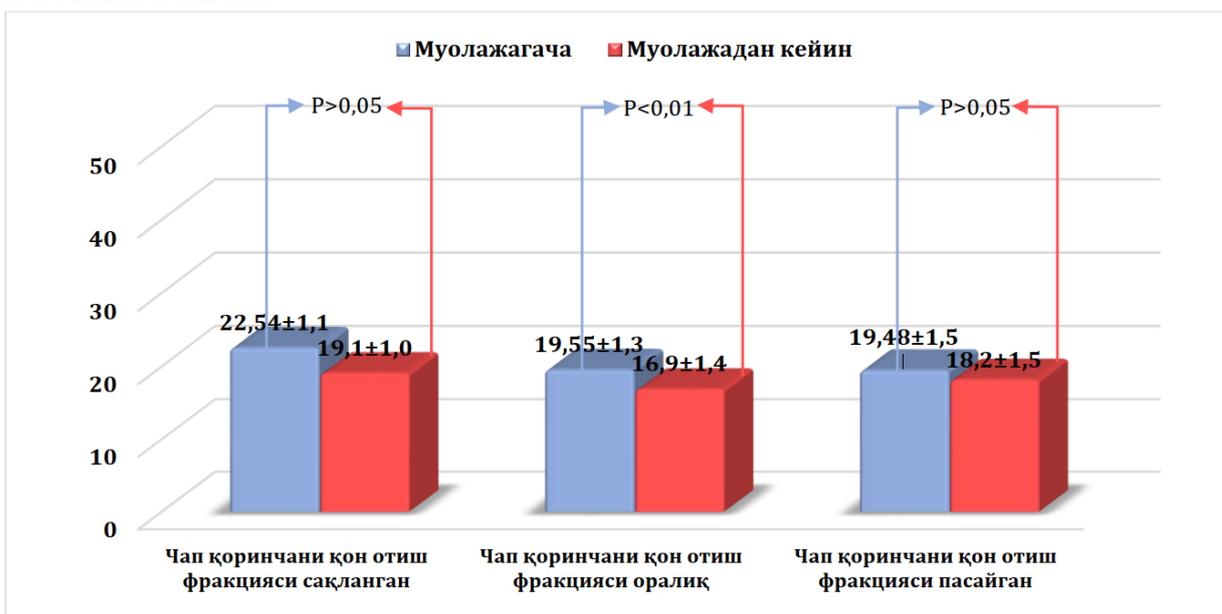
мос равишда $4,2 \pm 0,2$ дан $2,7 \pm 0,15$ г/л бўлиб 35,7% га ($p < 0,01$) ва $4,8 \pm 0,3$ дан $3,2 \pm 0,3$ г/л бўлиб 33,3% га ($p < 0,01$) камайди.



4-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда трансферрин (г/л) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Таҳлиллар ўтказилган комплекс муолажалардан кейин трансферрин темир билан қўшилиб жараён барқарорлашганини кўрсатади.

Сўнгги йилларда галектин-3 турли аъзолар ва энг аввало юракдаги фиброз жараёнларининг маркери эканлиги кўп сонли кузатувларда ўз исботини топган.



5-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда галектин-3 (нг/мл) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Тадқиқотга жалб этилган СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда галектин-3 кўрсаткичларини энг юқори даражаси чап қоринча қон отиш

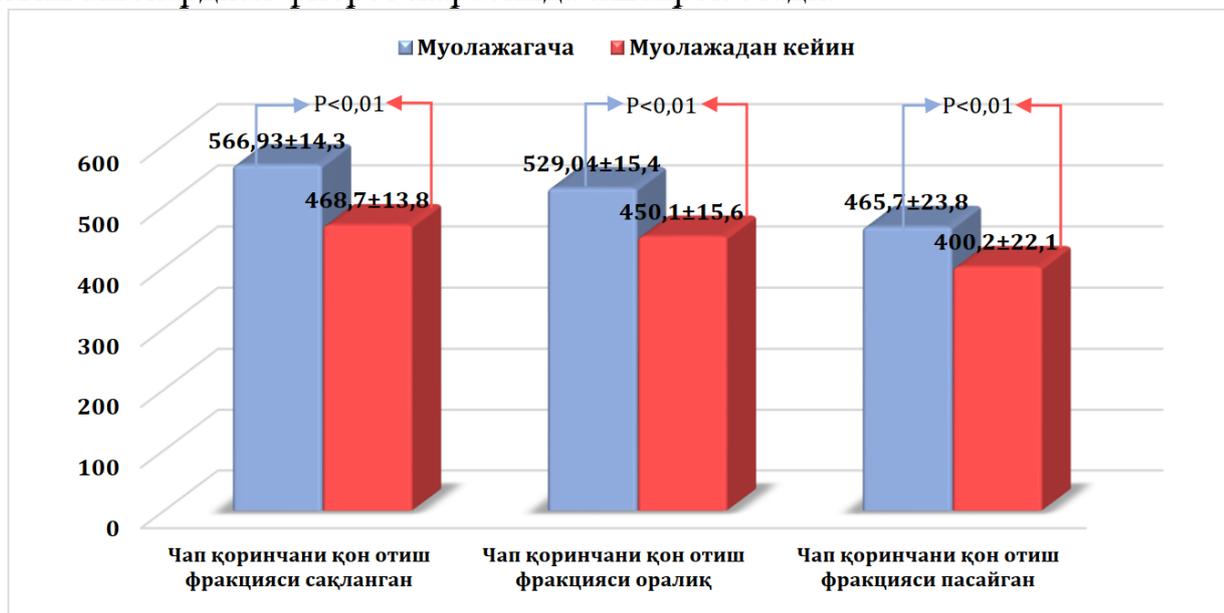
фракцияси сақланган беморларда аниқланди (5-расм). У чап қоринчани қон отиш фракцияси оралиқ ва сақланган гуруҳдагиларга нисбатан мос равишда 13,3% ва 13,5% кўплиги қайд этилди. Олинган натижалар адабиётлардаги маълумотларга, яъни СЮЕ диастолик дисфункциясида юракдаги фиброз жараёнлари яққолроқ намоён бўлишини тасдиқлайди.

Чап қоринчани қон отиш фракцияси типларидан келиб чиқиб комплекс муолажалардан олдин ва кейин галектин-3 кўрсаткичлари таҳлил қилинганда қуйидагилар аниқланди. Қон отиш фракцияси сақланган гуруҳда кўрсаткичлар $22,54 \pm 1,1$ дан $19,6 \pm 1,0$ нг/мл. га тенг бўлиб ишончли ўзгариш ($p > 0,05$) аниқланмади. Қон отиш фракцияси оралиқ бўлганларда эса $19,55 \pm 1,3$ нг/мл дан $16,9 \pm 1,4$ нг/мл га ишончли ($p < 0,05$) камайди. Чап қоринча қон отиш фракцияси камайган гуруҳда эса $19,48 \pm 1,5$ дан $18,2 \pm 1,5$ нг/мл ($p > 0,05$) пасайди.

Таҳлиллар юракдаги фиброз жараёнларини тасдиқловчи маркер ҳисобланган галектин-3 кўрсаткичлари чап қоринчани қон отиш фракцияси оралиқ бўлган гуруҳда барқарорлашганлигини кўрсатди.

Маълумки, фиброз жараёни ривожланиши мураккаб бўлиб унда қатор омиллар қатнашади ва улардан бири альдостерон ҳисобланади. Ушбу гармон буйрак усти безида ишлаб чиқарилади ва сув-туз алмашинувида иштирок этади. Гиперальдостеронизм яъни унинг қонда ошиши буйрак дистал каналчаларида натрийни ушлаб қолинишига ва калий ҳамда магнийни чиқиб кетишига сабаб бўлади.

Кардиомиоцитларда минералкортикоид рецепторлари мавжуд бўлиб, улар орқали альдостерон миокардда тузилмавий ўзгаришлар ҳосил бўлишига яъни миокардиал фиброз жараёнида иштирок этади.

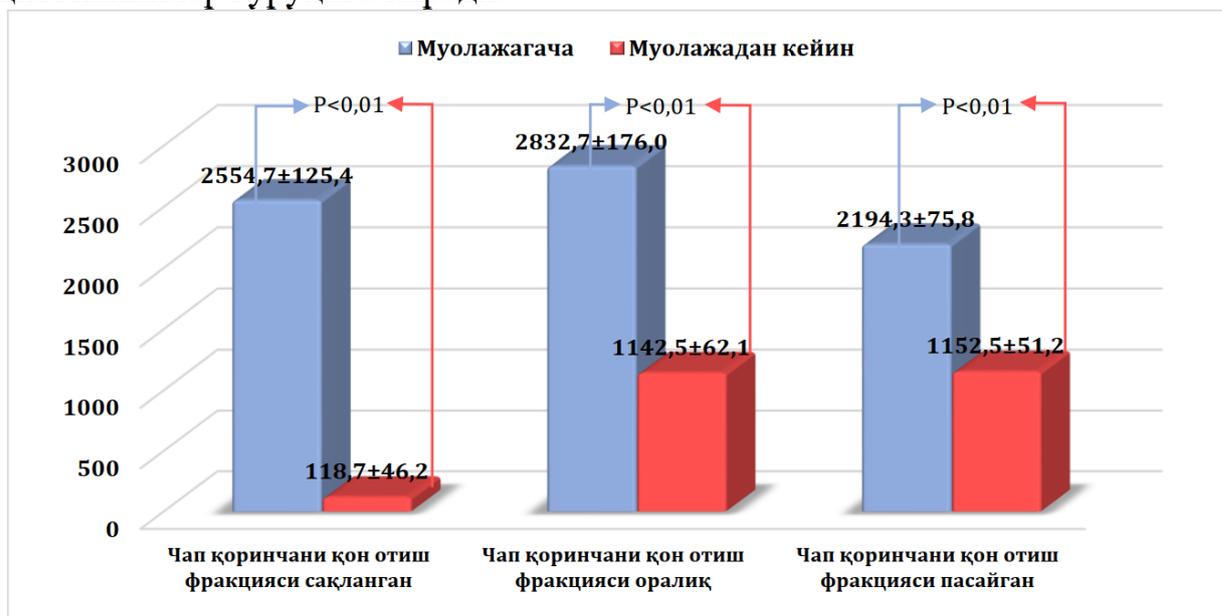


6-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда альдостерон (нг/мл) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Бизнинг кузатувимиздаги СЮЕ камқонлик билан кечган турли гемодинамик типдаги беморларда унинг кўрсаткичлари қуйидагича бўлди (6-расм). Ушбу гормонни энг юқори кўрсаткичи чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган камқонлик билан кечаётган гуруҳда қайд этилди ва муолажаларгача $566,93 \pm 14,3$ пг/мл.га тенг бўлди. Бу чап қоринчани қон отиш фракцияси оралиқ ва пасайган ҳамда камқонлик билан кечаётган гуруҳдаги альдостерон кўрсаткичидан (уларда $529,04 \pm 13,8$ пг/мл ва $465,7 \pm 23,8$ пг/мл) ишончли мос равишда 6,7% ва 17,8% юқоридир ($p < 0,05$).

Темир ва эплеренон кўшиб ўтказилган комплекс муолажалардан кейин ушбу гормон кўрсаткичлари СЮЕ камқонлик билан кечаётган чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган, оралиқ ва пасайган гемодинамик типларда мос равишда $566,93 \pm 14,3$ дан $468,7 \pm 13,8$ пг/мл яъни 17,3% ($p < 0,01$), $529,04 \pm 15,4$ пг/мл.дан $450,1 \pm 15,6$ пг/мл.га яъни 14,9 % ($p < 0,01$), $465,7 \pm 23,8$ пг/мл дан $400,2 \pm 22,1$ пг/мл.га, яъни 14 % ($p < 0,01$) ишончли камайди. Бу рақамлар альдостерон СЮЕ қон отиш фракцияси сақланган, яъни диастолик тип ривожланишида етакчи ўрин тутишини тасдиқлайди. Комплекс муолажалар эса жараённи барқарорлашишига олиб келди.

СЮЕ кузатиладиган узок муддатли гипоксия ва жараёнга буйрак функционал ҳолати бузилишининг кўшилиши вазотоксик ва нефротоксик хусусиятга эга уремик токсинлар ҳосил бўлишини кўпайишига олиб келади. Уларнинг нефротоксик хусусияти ва нефрон проксимал каналчаларидан кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши тубулоинтерстициал жараёнларни тезлаштиради ҳамда маҳаллий оксидатив стресс чақиради. Ушбу жараёнда профибротик цитокин TGF- β_1 ишлаб чиқарилиши рағбатлантирилади. У нефросклероз ривожланишида асосий омил ҳисобланган етакчи цитокининлар гуруҳига киради.



7-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда TGF- β_1 (пг/мл) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

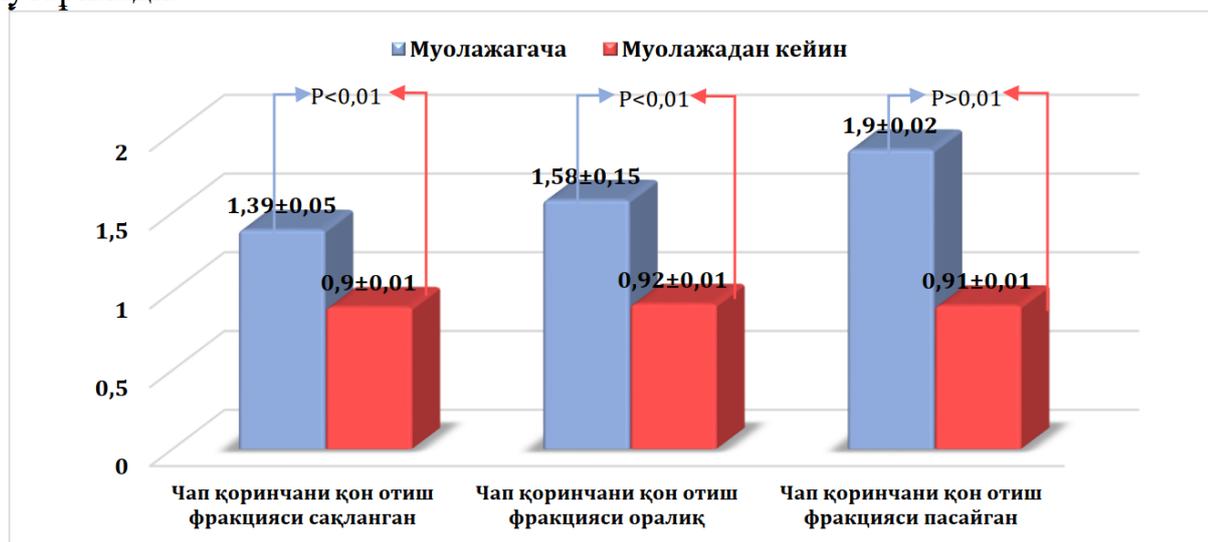
Тадқиқотимиздаги СЮЕ камқонлик билан кечган ва турли гемодинамик типдаги беморларда унинг кўрсаткичлари турлича бўлди. Чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган ва оралик яъни миокардни диастолик дисфункцияси (7-расм) устунлик билан кечаётган беморлар қонида TGF- β_1 кўрсаткичлари қон отиш фракцияси пасайган гуруҳга нисбатан ишончли юқори бўлди. Биринчи иккита гуруҳда $2554,7 \pm 125,4$ пг/мл ва $2832 \pm 176,0$ пг/мл, сўнги гуруҳда эса $2194,3 \pm 75,8$ пг/мл ($p < 0,05$), тенглиги аниқланди.

Стандарт даво негизида темир препарати венофер ва МКРА эплеренон кўшиб ўтказилган муолажалардан кейин барча гуруҳларда TGF- β_1 кўрсаткичи мос равишда ишончли $2554,7 \pm 125,4$ дан $118,7 \pm 46,2$ пг/мл.га, $2832,7 \pm 176,0$ дан $1142,5 \pm 62,1$ пг/мл.га ва $2194,3 \pm 75,8$ дан $1152,5 \pm 51,2$ пг/мл.га камайди. Ишончилилик даражаси мос равишда $p < 0,001$; $p < 0,01$ ва $p < 0,01$ га тенг бўлди.

Таҳлиллар бир томондан СЮЕ диастолик ва оралик типда фиброз маркери TGF- β_1 қонда юқорилигини тасдиқласа, иккинчи томондан комплекс муолажалар фиброз жараёнига барқарорловчи таъсир этишини тасдиқлайди.

Адабиётлар шарҳи ва ўтган параграфда баён қилганимиздек буйрак коптокчалари ҳолатини баҳолашда сўнги йилларда цистатин-С дан фойдаланилади.

Маълумки, у креатининга нисбатан қатор устунликларга эга. Ушбу оксил цистеинли протеиназа ингибиторлари генетик оиласининг иккинчи гуруҳига мансуб ва қон плазмаси таркибида бўлади ҳамда организмдан буйраклар орқали чиқарилади. Буйракдаги ўзгаришлар қанча оғир бўлса, цистатин-С у орқали шунча ёмон филтрланади ва қондаги миқдори кўтарилади.



8-расм. Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик типлари камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда Цистатин-С (мг/л) даражасини муолажалардан олдин ва кейинги кўрсаткичлари

Шуни ҳисобга олиб, биз кузатувимиздаги камқонлик билан кечган СЮЕ турли гемодинамик типларидаги беморлар қонида цистатин-С кўрсаткичларини муолажадан олдин ва кейин ўргандик (8-расм).

Муолажаларгача энг юқори цистатин-С СЮЕ камқонлик билан кечган ва қон отиш фракцияси пасайган беморларда аниқланди. У чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланганлардан 36,7% ва чап қоринчани қон отиш фракцияси ораликда бўлган гуруҳдан 20,2% кўплиги қайд этилди ($p < 0,05$). Темир препарати кўшиб ўтказилган комплекс муолажалардан кейин чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган, оралик ва пасайган гуруҳ беморларда цистатин-С мос равишда $1,39 \pm 0,05$ дан $0,9 \pm 0,01$ мг/л. га яъни 1,54 марта ($p < 0,01$), $1,58 \pm 0,15$ дан $0,92 \pm 0,01$ мг/л.га яъни 1,7 марта ($p < 0,01$) ва $1,9 \pm 0,02$ дан $0,91 \pm 0,01$ мг/л. га яъни 2,1 марта ($p < 0,01$) камайди. Рақамлар ўтказилган муолажаларни буйраклар функционал ҳолатига ижобий таъсир этганлигини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, ўтказилган таҳлилларимиз СЮЕ камқонлик билан кечган беморларнинг турли гемодинамик типларида фиброз маркерлари галектин-3 ва TGF β_1 ўзгаришини тасдиқлади. Бунда ҳар иккала маркер кўрсаткичлари чап қоринчани қон отиш фракцияси сақланган, яъни миокардни диастолик дисфункциясида юқорилиги қайд этилди. Худди шундай ҳолат қондаги альдостерон миқдорида ҳам аниқланди. СЮЕ комплекс муолажаларига темир препарати темир III гидроксид сахароза комплекси (венофер) ва МКРА антифибротик таъсирга эга бўлган эплеренон кўшиб ўтказилган даводан сўнг нафақат феррокинетик кўрсаткичлар, балки юрак ва буйракнинг фиброз маркерлари ҳам ишончли камайишига яъни жараённи барқарорлашишига эришилди. Бунда иккала аъзодаги фиброз ўзгаришлар параллел яъни ҳамоҳанг кечиши тасдиқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда унинг барча гемодинамик типларида юрак ва буйракдаги фиброз жараёнлари параллел кечади. Лекин унинг юрак чап қоринчаси қон отиш фракцияси сақланган ва оралик типларида ушбу жараёнлар яққолроқ намоён бўлади. Буни улар қонида галектин-3 ва TGF- β_1 кўрсаткичлариюқорилиги тасдиқлайди.

2. Сурункали юрак етишмовчилигининг барча гемодинамик типлари камқонлик билан кечганда альдостерон билан галектин-3 орасида аниқланган мусбат ишончли корреляцион боғлиқлик (сақланган $r = 0.96$; оралик $r = 0.95$; пасайган $r = 0.94$; $p < 0.001$ барча ҳолларда) организмда фиброз жараёнлари ҳамоҳанг кечишини тасдиқлайди.

3. TGF- β_1 билан феррокинетик кўрсаткичлар, яъни гемоглабин $r = - 0.5$; $p < 0.001$; темир $r = - 0.57$; $p < 0.001$; ферритин $r = - 0.31$; $p < 0.05$ орасидаги салбий корреляцион боғлиқлик ушбу маркер билан камқонлик бир бирини кучайтирувчи таъсир кўрсатишини тасдиқлайди.

4. Буйраклардаги фиброз жараёнларни маркери ҳисобланган TGF- β_1 кўрсаткичлари чап қоринча қон отиш фракция сақланган ва оралик гуруҳда фракция камайганларга нисбатан устунлик қилди. Биринчи иккита гуруҳда

маркер 2554.7 ± 125.4 пн/мл ва 2832 ± 76.9 пг/мл сўнгги гуруҳда эса 2194.3 ± 75.8 пг/мл ($p < 0.05$) тенг бўлди.

5. Сурункали юрак етишмовчилигида қонда калий ва натрий миқдорини назорат қилиб таркибида эплеренон бўлган комплекс муолажалар электролитлар мувозанатини ўзгаришига олиб келмаслиги аниқланди.

6. Чап қоринча қон олиб бериш фракцияси сақланган ва оралиқ гуруҳда фиброз маркерларининг ошиши яққолроқ намоён бўлади. СЮЕ стандарт давосига антианемик ва антифиброз эплеренон препаратлари қўшиб ўтказилган комплекс муолажалар фиброз жараёнларини барқарорлаштиради ҳамда беморларни ҳаёт сифати кўрсаткичларини ишончли ошишига олиб келади.

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

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ХАЛИЛОВА ФЕРУЗА АБДУЖАЛОЛОНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНЕМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ФИБРОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЕРДЦЕ И ПОЧКАХ И
ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С АНЕМИЕЙ**

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 В2020.3.PhD/Tib1412.

Диссертация выполнена в Бухарском Государственном 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: **Ахмедов Халмурад Садуллаевич**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Камилова Умида Кабировна**
доктор медицинских наук, профессор

Муллабаева Гузал Учқуновна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Андижанский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ 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. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 год.

(Протокол рассылки № ____ от «___» _____ 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. В настоящее время наблюдается неуклонный рост количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всех странах мира. ХСН является как медицинской, так и социально-экономической проблемой: «... ею страдают около 5,8 миллиона человек в Соединенных Штатах и более 23 миллионов пациентов во всем мире...»¹. Согласно мнению многих авторов, в случаях течения ХСН с анемией наблюдается увеличение как функциональных классов ХСН, так и частота встречаемости анемии. Усугубляя клиническое течение ХСН, анемия, ухудшает качество жизни пациентов, снижает толерантность к физическим нагрузкам, а также резко увеличивает количество госпитализаций, увеличивая риск смерти почти вдвое. Это, в свою очередь имеет значение среди пациентов с ХСН и коморбидными состояниями, в частности с почечной дисфункцией. Последняя ухудшает течение ХСН, приводя к повышению уровня креатинина в сыворотке крови и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это, в свою очередь, говорит о необходимости ранней диагностики, оптимизации альтернативного лечения и эффективных методов профилактики коморбидных состояний при ХСН.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по оценке роли фиброзных процессов и профибротических цитокинов в лечении полиморбидных состояний и достижения высокой эффективности в оптимизации лечения. В связи с этим исследования в области механизмов развития сердечного фиброза и нефросклероза, их ранняя диагностика до проявления первичных клинических признаков ХСН, разработка альтернативных методов лечения требуют особого внимания. Таким образом, Также определение взаимосвязи между профибротическим цитокином, трансформирующим фактором роста TGF- β 1 и галектином-3, обоснование роли этих факторов в развитии фиброза сердца и почек, разработка рациональной основы для эффективного лечения данных патологических процессов и усовершенствование мероприятий, направленных на решение этой проблемы, являются актуальным направлением проводимых исследований.

В нашей стране перед медицинскими работниками поставлены ряд задач, направленные на раннее выявление сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с коморбидными состояниями, усовершенствование их лечения и соответствие требованиям мировых стандартов лечения. «...В нашей стране поставлены ряд задач, направленные на повышение эффективности оказываемой населению медицинской помощи, ее качества и доступности, внедрение высокотехнологических методов ранней диагностики заболеваний, их лечения и профилактики, проведение патронажа населения с целью поддержания здорового образа жизни населения и предотвращения

¹Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. - №3. – с. 52-64.

развития заболеваний...”² данные задачи позволят проводить раннюю диагностику анемий и изменений функции почек при ХСН, предотвращению развития ранних осложнений и улучшению качества жизни больных.

Данная диссертация в определенной степени служит реализацией задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по развитию Республики Узбекистан», Постановлении УП-5590 от 7 декабря 2018г. «О комплексных мероприятиях по усовершенствованию здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении УП-3071 от 20 июня 2017 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики в 2017-2021 гг.» и других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии VI «Медицина и фармакология» Республики Узбекистан .

Степень изученности проблемы. В последние годы термин кардиоренальный синдром (КРС) используется в научных исследованиях, направленных на изучение отягчающих эффектов поражения почек и миокарда у пациентов с ХСН. Этот термин означает наличие дисфункции одновременно и сердца и почек у пациента.

В ряде эпидемиологических исследований изучалась распространенность степеней тяжести хронической сердечной недостаточности при сохраненной систолической функции левого желудочка. Согласно исследованиям Rochesters, пациенты с фракцией выброса левого желудочка выше 50%(OuH., HuangZ., 2017), а в исследованиях Фрамингема (BozkurtB. Т. 2018) составили 43% и 51% соответственно. По результатам исследований ЕРОХА-О-ХСН, проведенных в России результаты показали 56,8% (Ватулин Н.Т., Шевелёк А.Н. 2019). В остальных исследованиях фракция выброса левого желудочка показала низкие результаты.

Известно, что согласно рекомендации Европейского общества кардиологов от 2016 года ХСН была подразделена на три типа (сохраненная фракция выброса> 50%, промежуточная> 40- <50% и низкая- <40%). Однако на сегодняшний день степень фиброза при ХСН в сочетании с почечной дисфункцией оставалась не изученной.

Ряд авторов отмечают, что концентрация галектина-3 повышается при процессах фиброза в различных органах, включая сердце и почки. Основываясь на модели почечного фиброза, авторы отметили, что отделение макрофагов значительно снижает активацию миофибробластов и замедляет процесс фиброза (PonikowskiP. вахаммуал., 2019).

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП- 5590 «О разработке комплекса мероприятий по усовершенствованию системы здравоохранения»

Важную роль играет развитие фиброза и усиление этого процесса при снижении СКФ. В свою очередь, в этом процессе важное значение имеет белок TGF- β 1, который приводит к повышению синтеза галектина-3. TGF- β 1 -это многофункциональный белок, принадлежащий к семейству растворимых лектинов, который обладает свойством связывания с β 1-галактозидазой (Целуйко В.И. вахаммуал., 2020), а альдостерон играет важную роль в развитии нарушений водно-солевого обмена и фиброзных процессов в организме. Согласно классической концепции, альдостерон вырабатывается в коре надпочечников, а его рецепторы расположены в почках, и его основной эффект заключается в поддержании баланса жидкости в организме (HuertaA. вахаммуал., 2016).

Известно, что основной механизм регуляции альдостерона осуществляется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Ренин синтезируется в надпочечниках. Под его влиянием из ангиотензиногена, вырабатываемого в печени, образуется ангиотензиноген-1, обладающий легким сосудосуживающим действием. Затем под воздействием ангиотензин превращающего фермента (АПФ), вырабатываемого в проксимальных канальцах почек и легких, он превращается в мощный вазоконстриктор ангиотензин-2. Последний белок стимулирует выработку альдостерона в надпочечниках и других органах (CannavoA. вахаммуал.,2019). Наряду с ангиотензином-2 важную роль в стимуляции синтеза альдостерона играют ионы натрия и калия. Повышение содержания калия в крови всего на 2 промилли увеличивает уровень альдостерона на 25%. Таким образом, аденокартикотропный гормон, дофамин, эндотелин, серотонин, вазопрессин, ацетилхолин в меньшей степени стимулируют его высвобождение.

Натрийуретический пептид, гепарин и андрогены подавляют выработку альдостерона. Почти все эти минеральные кортикоиды могут свободно циркулировать в крови и взаимодействовать после связывания со специфическими рецепторами минеральных кортикоидов. Многочисленные исследования подтвердили, что эти рецепторы расположены не только в эпителиальных клетках почек, но и в других тканях (Ватутин Н.Т. вахаммуал., 2019). Рецепторы минералокортикоидов в основном активируются под воздействием альдостерона.

Известно, что основной механизм регуляции альдостерона осуществляется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Однако в последние годы было получено много информации о влиянии альдостерона не только на почки, но и на ряд других органов (Ватутин Н.Т.2019. и соавт.,2019). В частности, его выработка в системном или ограниченном состоянии вызывает ряд патологических реакций. Помимо вышеупомянутой задержки воды и соли, он усиливает образование коллагена в органах и тканях, вызывает диастолическую дисфункцию эндотелия и левого желудочка, а также ряд других эффектов (Гадаев А.Г. вахаммуал.,2018). Однако на сегодняшний день взаимодействие уровней альдостерона, натрия и калия с маркерами фиброза TGF- β 1 и галектином-3 у пациентов с ХСН в сочетании с анемией, остаются все еще не изученными при различных

гемодинамических типах заболевания. Кроме того, в изученной нами литературе отсутствуют данные об изменениях клубочков и канальцев почек и интерстициальном фиброзе, а также о взаимодействии процессов фиброза миокарда и почек.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что сочетание анемии и ХБП у пациентов с ХСН усугубляет течение заболевания и его последствия. Изменения проксимальных канальцев почек при тубулоинтерстициальном фиброзе и связанной с ним степени их активности при различных гемодинамических типах ХСН остаются малоизученными.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование проводилось в рамках научно-исследовательского плана Бухарского государственного медицинского института № 03.2019.PhD058 на тему «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарской области» (2019 -2021 гг).

Целью исследования является оценить эффективность антианемической терапии на основе стандартной терапии почечного и сердечного фиброза и электролитного баланса у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности с анемией (сохраненной, промежуточной и низкой).

Задачи исследования:

определение сывороточного железа, трансферрина, ферритина с целью выявления причин анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью;

определение скорости клубочковой фильтрации с помощью цистатина-С у пациентов с анемией и ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса;

определение галектина-3, альдостерона и TGF- β_1 в крови для оценки маркеров фиброза сердца у пациентов с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса ХСН и анемией;

изучить взаимодействие маркеров сердечного и почечного фиброза - галектина-3, TGF- β_1 , альдостерона при хронической сердечной недостаточности и их влияние на внутрисердечную гемодинамику и электролитный баланс;

изучить эффективность антианемического и антифибротического лечения, проводимого на фоне лабораторной и стандартной терапии у пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН и анемией;

Объектом исследования стали 120 пациентов с ХСН различной этиологии Бухарского многопрофильного медицинского центра, которые в свою очередь, были разделены на 2 группы. Основную группу составили 75 пациентов с ХСН и анемией и 45 пациентов с ХСН без анемии.

Предметом исследования явились анализы венозной крови и сыворотка пациентов, взятые для биохимического и иммунологического исследований.

Методы обследования: для выполнения поставленных задач использованы клинические, биохимические (железа, трансферин и ферритин; TGF- β_1 ; цистатин-С; галектин-3; альдостерон; электролиты), инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ), иммунологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведена комплексная оценка была проведена комплексная оценка фиброза миокарда и тубулоинтерстициального фиброза почек у пациентов с ХСН и анемией

с целью оценки функционального состояния проксимальных канальцев почек и процессов фиброза была изучена взаимосвязь TGF- β_1 , галектина-3, альдостерона у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракциями выброса и анемией

доказана роль показателей натрия и калия в развитии тубулоинтерстициального фиброза почек у пациентов с промежуточной, сохранной и низкой фракциями выброса ХСН и анемией

доказана эффективность антианемической терапии на фиброзные процессы в сердце и почках и электролитный баланс при хронической сердечной недостаточности с анемией.

Практические результаты исследования следующие:

доказана роль цистатина-С в определении состояния канальцевой системы и TGF- β_1 и галектина-3 в определении процессов тубулоинтерстициального фиброза почек и миокарда. У пациентов с промежуточной, сохранной и низкой фракциями выброса ХСН и анемией обоснована роль показателей альдостерона, натрия и калия в развитии сердечно и почечной дисфункции, а также их взаимовлияние, ранняя диагностика сердечной и почечной дисфункций, а также возможность предотвратить развитие сердечного и почечного фиброза и достичь благоприятного течения ХСН и подверженности к ее лечению.

Достоверность результатов исследования определяется правильностью теоретического подхода и методов, использованных в исследовании, методологической точности исследования, достаточностью отбора материала, достаточным количеством обследованных больных, современностью используемых методов, статистической обработкой полученных данных, сравнением результатов исследования с зарубежными данными, утверждением полученных результатов и выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Изучение роли цистатина-С, TGF- β_1 и галектина-3 в механизме клубочковой фильтрации, тубулоинтерстициального и миокардиального фиброзов у больных с сохраненной, промежуточной и низкой фракциями выброса ХСН и анемией, дает точную информацию о состоянии почечных канальцев, проксимальных канальцев, а также тубулоинтерстициального и миокардиального фиброза. Оценка взаимодействия этих маркеров фиброза с альдостероном, натрием, калием открыла новые горизонты в изучении механизмов развития фиброзных процессов. Было показана возможность

оценки эффективности комплексного патогенетического лечения, включающего антианемическую терапию на основе стандартного лечения пациентов с ХСН и анемией ее влияние на маркеры фиброза, альдостерон, натрий и калий.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что рекомендации, разработанные на основе результатов исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и анемией позволят предотвратить и снизить процесс фиброза почек, уменьшить риск летального исхода и затраты на лечение, а также улучшить качество жизни пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научных исследований, полученных при изучении маркеров фиброза почек и их практической значимости на фоне комплексной терапии ХСН, протекающей с анемией:

Утверждена методическая рекомендация «Определение маркеров почечного фиброза на основе комплексного лечения хронической сердечной недостаточности с анемией и их практическое значение» (Справочник Минздрава № 8н-р / 477 от 23 ноября 2020 г.). Данная методическая рекомендация дает возможность замедления процессов фиброза почек при антианемической терапии на фоне комплексного лечения у больных с ХСН, протекающей с анемией;

На основании полученных результатов оценки сердечного и почечного фиброзов утверждена методическая рекомендация «Методика оценки фиброзных процессов в сердце и почках» (Справка Минздрава № 8 н-р / 309 от 12 апреля 2021 г.). Данная методическая рекомендация дает возможность оценке антианемической терапии на фоне комплексного лечения больных с ХСН и почечным и сердечным фиброзами.

Обоснованные результаты исследования эффективности антианемического лечения больных с различными гемодинамическими фенотипами ХСН и анемией, а также развившимися фиброзами сердца и почек и электролитным дисбалансом, были внедрены в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, терапевтическом отделении Бухарского городского медицинского объединения и кардиологическом отделении Каганского городского медицинского объединения Бухарской области. (Справка Минздрава № 8 н-д / 147 от 20 апреля 2021 г.). Примененные результаты стабилизировали течение заболевания, сократили количество дней лечения пациентов в стационаре и улучшили качество их жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены на 4, в том числе на 2 международных и 2 национальных научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации подготовлено 8 научных статей, в том числе 4 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских

диссертаций ВАК РУз, в том числе 2 в национальных и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, обзор зарубежной научной литературы по теме диссертации, излагаются научная новизна и полученные результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Взаимовлияние поражений почек и сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, протекающей с анемией»** посвящена анализу зарубежной и отечественной литературы. В ней освещены важные патогенетические механизмы в развитии и течении анемии при хронической сердечной недостаточности, гендерные особенности в этиологии развития ХСН. Также отмечена необходимость выявления помимо анемии и других коморбидных заболеваний, в частности дисфункцию почек, которая играет ведущую роль как в патогенезе развития ХСН, так и ухудшении течения анемии. Наряду с этим были отмечены те или иные причины, по которым коморбидные состояния остаются малоизученными и были определены пути дальнейших научных исследований в этой области.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки эффективности антианемического лечения фиброзных процессов в сердце и почках и электролитного дисбаланса при хронической сердечной недостаточности с анемией»** включает наблюдения за 120 пациентами. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня гемоглобина и были взяты под первичное наблюдение. Показатели гемоглобина в первой группе были $110,4 \pm 10,2$, а во второй - $135,0 \pm 9,0$ г / л ($p < 0,01$). Средний возраст пациентов с выявленной анемией и нормальным гемоглобином составил $63,6 \pm 10,1$ и $58 \pm 9,1$ года ($p < 0,01$) соответственно.

В последующем в каждой из обеих групп был проведен сравнительный анализ исходя из показателей уровня гемоглобина и креатинина сыворотки крови, функциональных классов ХСН, АГ, показателей индекса массы тела, режима здорового питания, наследственной предрасположенности, основных жалоб, клинических признаков, а также шкалы оценки клинического статуса и Миннесотского опросника.

Контрольную группу составили 45 больных ХСН без анемии. Они также были разделены на 3 группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка (сохраненная -15, промежуточная-15 и низкая-15).

В третьей главе диссертации «Некоторые особенности кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности» под наблюдение были взяты 120 пациентов с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и ряда других заболеваний. Из них 46,5% составили мужчины и 53,5% - женщины, а средний возраст составлял $60,1 \pm 9,9$ лет.

Из общего количества больных 92,9% пациентов, то есть большинство, жаловались на одышку при незначительной физической нагрузке и в покое, 11,7% - на тахипноэ, 68,24% - головокружение, 97,6% - слабость, 67,89% - отеки на стопах, 3,9% - ночной кашель, 28,2% - сердцебиение и 56,5% - отеки.

При объективном обследовании у 87,1% пациентов было выявлено смещение верхушечного толчка сердца влево, различные патологические шумы - у 17,25%, периферические отеки - у 68,24%, отеки в брюшной полости - у 1,96%, аритмичный пульс - у 10,6%.

Как показано на рисунке 1, у пациентов с промежуточной и сниженной типах гемодинамики ХСН с анемией показатели гемоглобина до и после лечения варьировались от $98,5 \pm 1,2$ г / л до $103,3 \pm 1,2$ г / л, от $98,6 \pm 1,3$ г / л до $110,3 \pm 1,3$ г / л, от $96,4 \pm 1,5$ г / л до $112,2 \pm 1,2$ г / л ($p < 0,01$) или 4,4%, 10,6% и 14,1% соответственно.

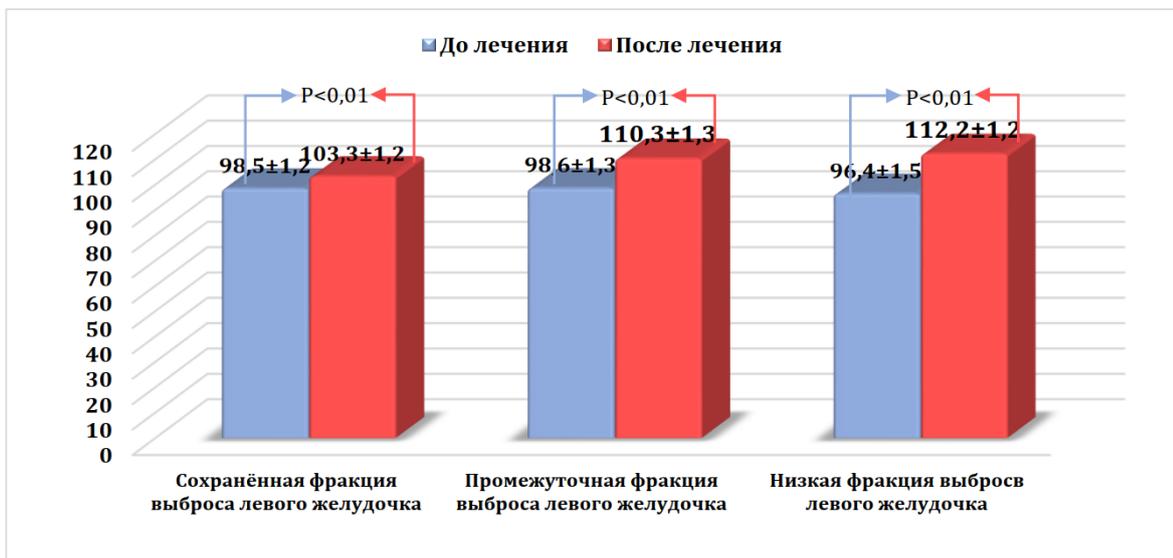


Рисунок 1. Показатели гемоглобина (г / л) в крови до и после лечения пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности с анемией и без анемии.

Проведенный анализ подтверждает достоверное повышение уровня гемоглобина во всех группах наблюдения после стандартной терапии ХСН в совокупности с препаратом железа.

На рисунке 2 показаны показатели уровня железа в крови до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН и анемией. Показатели уровня железа в крови в группах пациентов с сохраненным и промежуточным типами гемодинамики ХСН с анемией до

лечения достоверно не отличались ($9,7 \pm 0,6$ и $9,4 \pm 0,8$ мкмоль / л соответственно; $p > 0,05$). В группе пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка уровень железа в крови был ниже ($7,9 \pm 0,5$ мкмоль / л; $p < 0,05$), чем в двух других группах, и они достоверно различались.

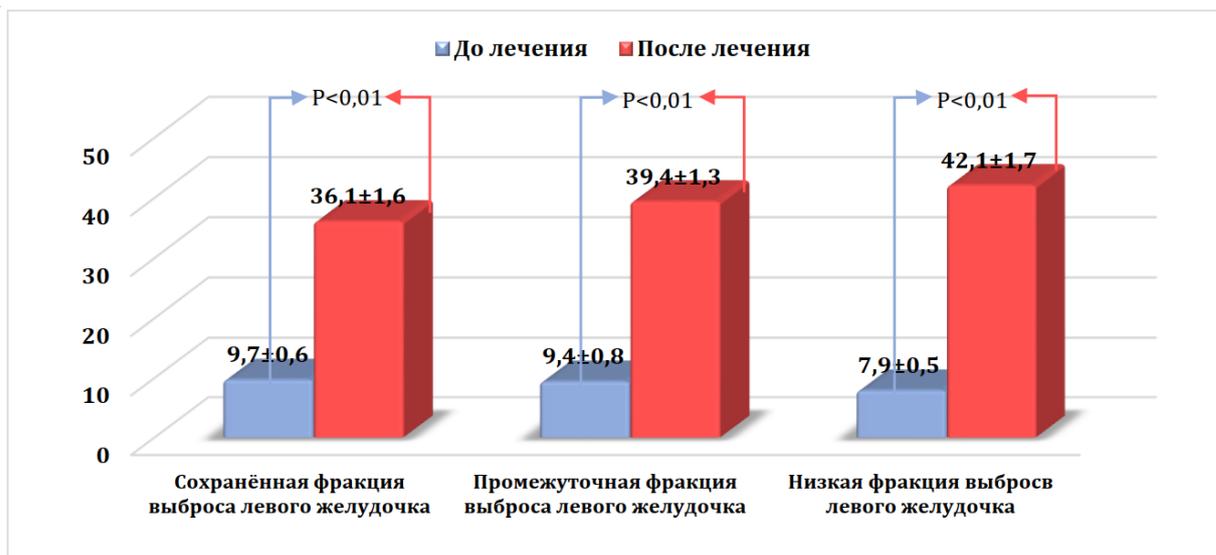


Рисунок 2. Уровень железа (мкмоль/л) до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности с анемией и без анемии.

После комплексной терапии в группе наблюдения с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровень микроэлементов повысился от $9,7 \pm 0,6$ до $36,1 \pm 1,6$ мкмоль /л или в 3,72 раз ($p < 0,01$), в группе с промежуточной фракцией выброса левого желудочка уровень микроэлементов возрос от $9,4 \pm 0,8$ до $39,4 \pm 1,3$ мкм / моль или в 4,2 раз ($p < 0,01$), а в группе со сниженной фракцией выброса - с $7,9 \pm 0,5$ до $42,1 \pm 1,7$ мкм / моль или в 5,34 раз ($p < 0,01$). Таким образом, добавление железа к комплексной терапии приводило к увеличению содержания микроэлементов в крови независимо от гемодинамического типа ХСН.

Известно, что ферритин является важным белком, являющимся показателем запасов железа в крови и в большинстве публикаций описывается, как золотой стандарт для диагностики железодефицитной анемии. Это полукристаллическая структура, состоящая из закиси гидрата Fe^3 и апопротеиновых белков.

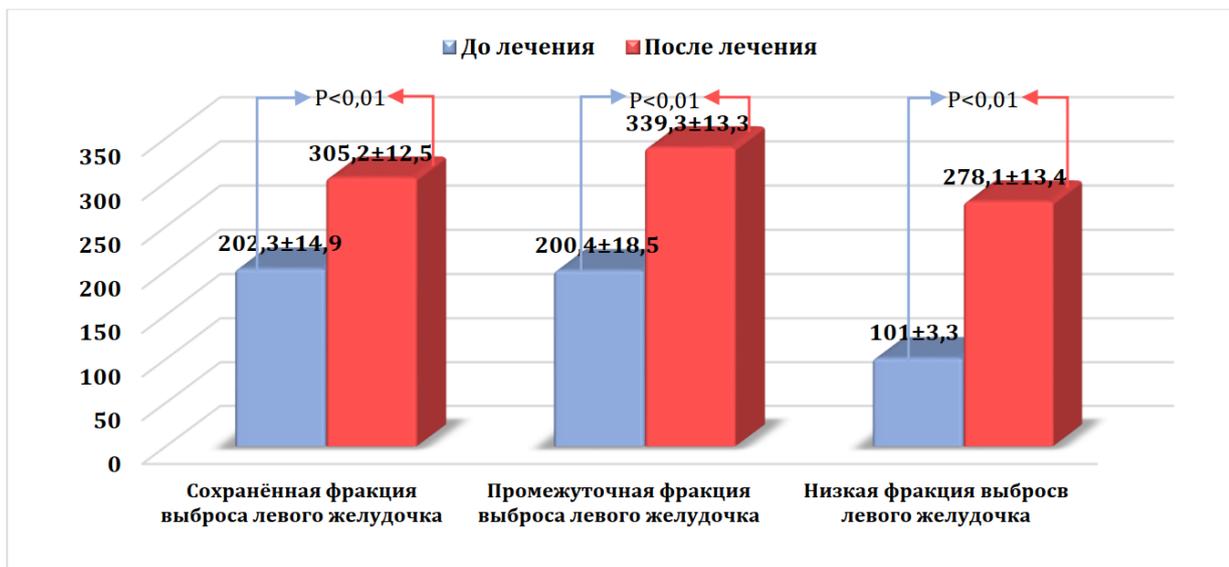


Рисунок 3. Показатели ферритина сыворотки крови до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН с анемией и без анемии.

Показатели ферритина сыворотки крови в группах с сохраненным и промежуточным типами гемодинамики ХСН (рис.3) достоверно не отличались друг от друга ($202,3 \pm 14,9$ мкг / л и $200,4 \pm 2,5$ мкг / л соответственно, $p > 0,05$). Однако в группе со сниженной фракцией выброса левого желудочка индекс ферритина был в 1,98 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в группе с промежуточным типом гемодинамики, и в 2,0 раза достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе с низкой фракцией выброса левого желудочка. После комплексного лечения препаратом железа венофер отмечалось достоверное повышение его значений в группах: с сохраненной фракцией выброса левого желудочка- с $202,3 \pm 14,9$ мкг/л. до $300,5 \pm 12,5$ мкг/л или на 33,7% ($p < 0,01$), с промежуточной фракцией выброса левого желудочка-с $200,4 \pm 18,5$ мкг / л до $339,3 \pm 13,3$ мкг / л или на 40,9% ($p < 0,01$), а в группе с низкой фракцией выброса левого желудочка - с $101,1 \pm 3,3$ мкг / л до $278,1 \pm 13,4$ мкг / л или на 63,7% ($p < 0,01$). Однако в группе с низкой фракцией выброса левого желудочка резерв оставался на достоверно низком уровне в 1,1 и 1,2 раза соответственно по сравнению с двумя предыдущими группами ($p < 0,01$).

Транспортный белок, связывающий металл трансферрин, представляет собой глобулин β -1. Его основная функция - создавать нетоксичный пул железа в кровотоке, образуя диссоциированное с железом соединение.

В проведенном исследовании показатели трансферрина сыворотки крови до и после лечения в группах пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН достоверно не отличались ($p > 0,05$)(рис. 4). Однако у пациентов с сохраненным типом гемодинамики ХСН с анемией уровни трансферрина до и после комплексного лечения варьировались от $3,92 \pm 0,24$ до $2,52 \pm 0,2$ г / л и увеличивались на 35,7% ($p < 0,01$), а в группах пациентов с промежуточной и низкой фракциями выброса ХСН и анемией значения трансферрина достоверно снижались от $4,2 \pm 0,2$ до $2,7 \pm 0,15$ г / л (

до 35,7%) ($p < 0,01$) и от $4,8 \pm 0,3$ до $3,2 \pm 0,3$ г / л (до 33,3 %) ($p < 0,01$) соответственно.

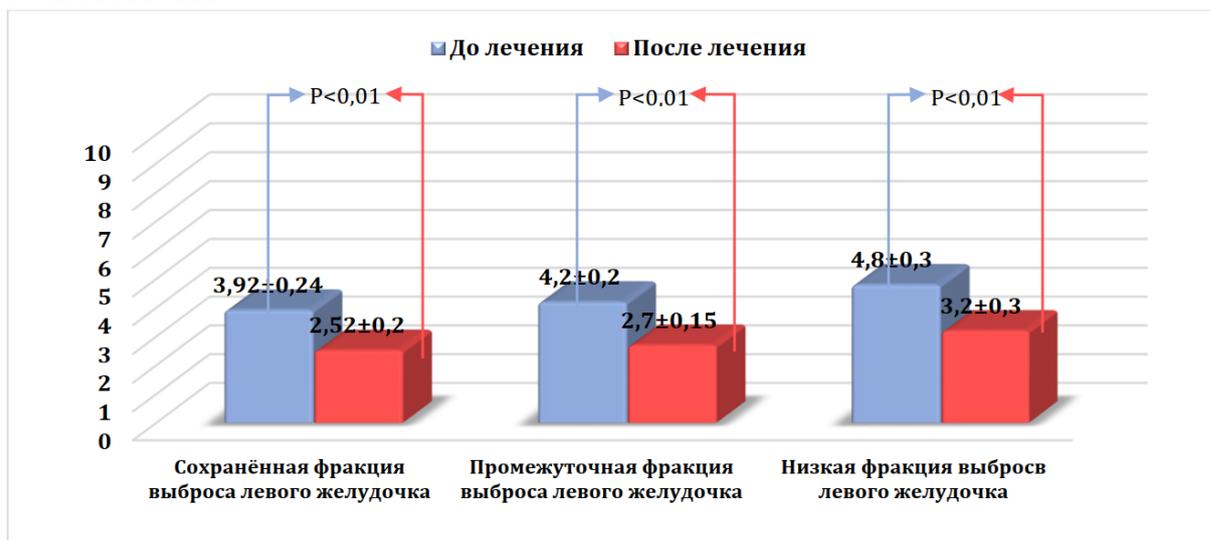


Рисунок 4. Уровни трансферрина (г/л) до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и без анемии.

Анализ показывает, что после комплексной терапии трансферрин в совокупности с железом говорят о стабилизации процесса.

Многочисленные наблюдения последних лет показали, что галектин-3 является маркером фиброзных процессов в различных органах и, прежде всего, в сердце.

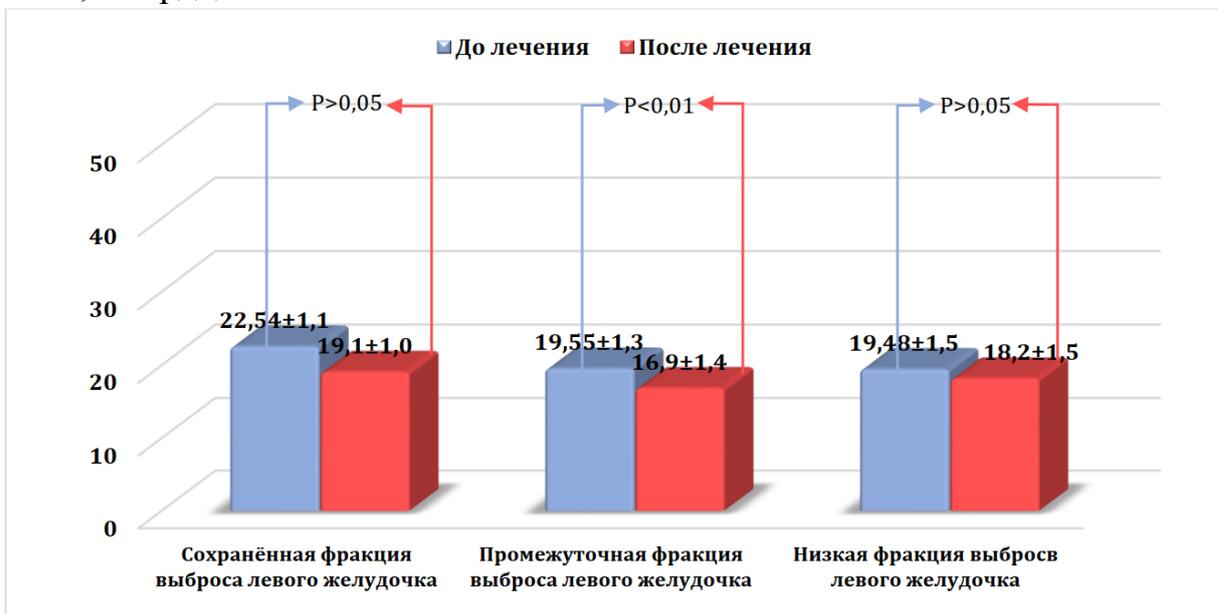


Рисунок 5. Показатели галектина-3 до и после лечения (нг/мл) у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и без анемии.

У пациентов с сохраненным типом гемодинамики ХСН и анемией отмечались самые высокие показатели галектина-3 (рисунок -5). В группах пациентов с промежуточной и низкой фракциями выброса ХСН и анемией

отмечалось повышение показателей галектина-3 на 13,3% и 13,5% соответственно. Полученные результаты подтверждают данные литературы фиброзных процессов сердца при диастолической дисфункции ХСН. Результаты показателей галектина-3 до и после комплексного лечения по гемодинамическим типам ХСН показали следующее: в группе пациентов с сохраненной фракцией левого желудочка значения колебались от $22,54 \pm 1,1$ до $19,6 \pm 1,0$ нг / мл ($p > 0,05$), достоверных изменений не обнаружено. В группе пациентов с промежуточным типом гемодинамики было отмечено достоверное снижение показателей ($p < 0,05$) с $19,55 \pm 1,3$ нг / мл до $16,9 \pm 1,4$ нг / мл, а в группе с низким типом гемодинамики отмечено достоверное снижение показателей галектина-3 с $19,48 \pm 1,5$ до $18,2 \pm 1,5$ нг / мл ($p > 0,05$).

Результаты показали, что галектин-3, маркер, подтверждающий фиброзные процессы в сердце, стабилизировался в группе с промежуточной фракцией выброса левого желудочка.

Известно, что развитие фиброза представляет собой сложный процесс и в нем участвует ряд факторов, одним из которых является альдостерон. Этот гормон вырабатывается надпочечниками и участвует в водно-солевом обмене. Гиперальдостеронизм, то есть увеличение его в крови, вызывает задержку натрия в дистальных почечных канальцах и усиливает выведение калия и магния.

Кардиомиоциты содержат рецепторы минеральных кортикоидов, через которые альдостерон участвует в формировании структурных изменений миокарда, т.е. в процессе фиброза миокарда.

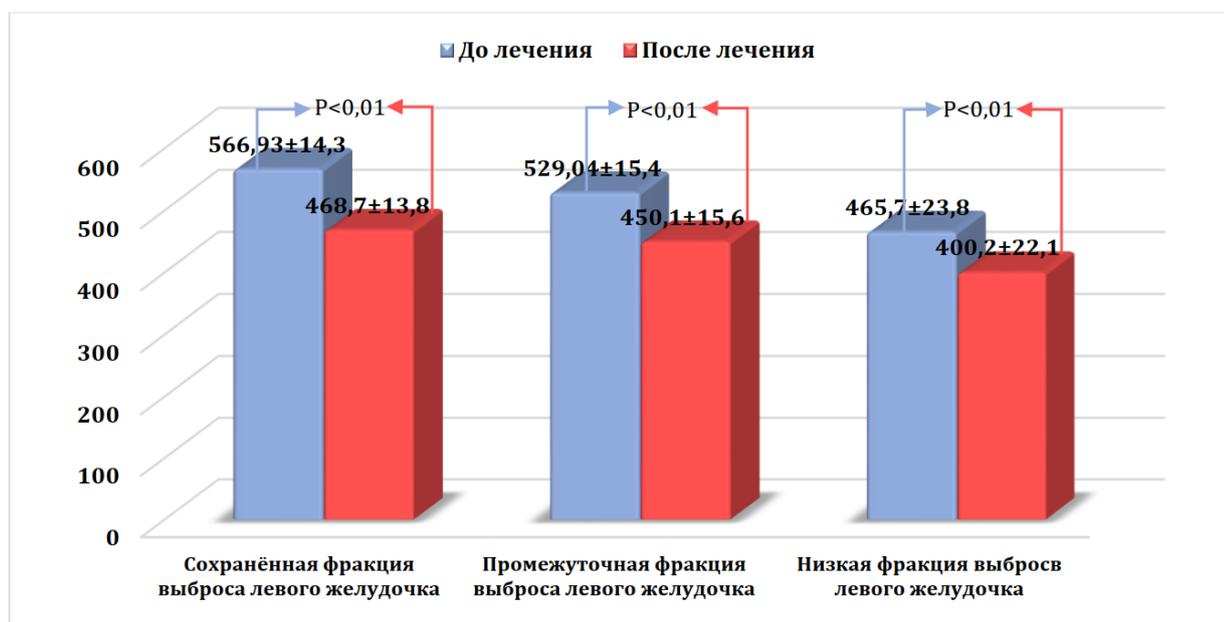


Рисунок 6. Показатели альдостерона до и после лечения (пг/мл) у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и без анемии.

В нашем исследовании его показатели в группах пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН в сочетании с анемией были следующие (рис. 6). Самый высокий уровень данного гормона до был отмечен в группе с сохраненной фракцией выброса и анемией до лечения и составил $566,93 \pm 14,3$ пг / мл. Этот показатель был достоверно выше в группах с промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка на 6,7% и 17% соответственно ($529,04 \pm 13,8$ пг / мл и $465,7 \pm 23,8$ пг / мл) ($p < 0,05$).

После комплексного лечения в сочетании с железом и эплереноном показатель данного гормона в группах с сохраненной, промежуточной и низкой фракциями выброса ХСН в сочетании с анемией достоверно снизился с $566,93 \pm 14,3$ до $468,7 \pm 13,8$ пг / мл, а именно на 17,3% ($p < 0,01$), с $529,04 \pm 15,4$ пг / мл до $450,1 \pm 15,6$ пг / мл, или 14,9% ($p < 0,01$), с $465,7 \pm 23,8$ пг / мл до $400,2 \pm 22,1$ пг / мл, или 14% ($p < 0,01$) соответственно. Эти цифры подтверждают ведущую роль альдостерона в развитии диастолического типа ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. В свою очередь, комплексное лечение привело к стабилизации процесса.

Наблюдаемая при ХСН длительная гипоксия и присоединение нарушений функции почек приводят к образованию уремических токсинов, обладающих вазоспастическими и нефротоксическими свойствами. Их нефротоксические свойства и их большая продукция из проксимальных канальцев нефрона ускоряют тубулоинтерстициальные процессы и вызывают местный окислительный стресс. В этом процессе стимулируется выработка профибротического цитокина TGF- β_1 . Он принадлежит к группе ведущих цитокинов, которые являются основным фактором развития нефросклероза.

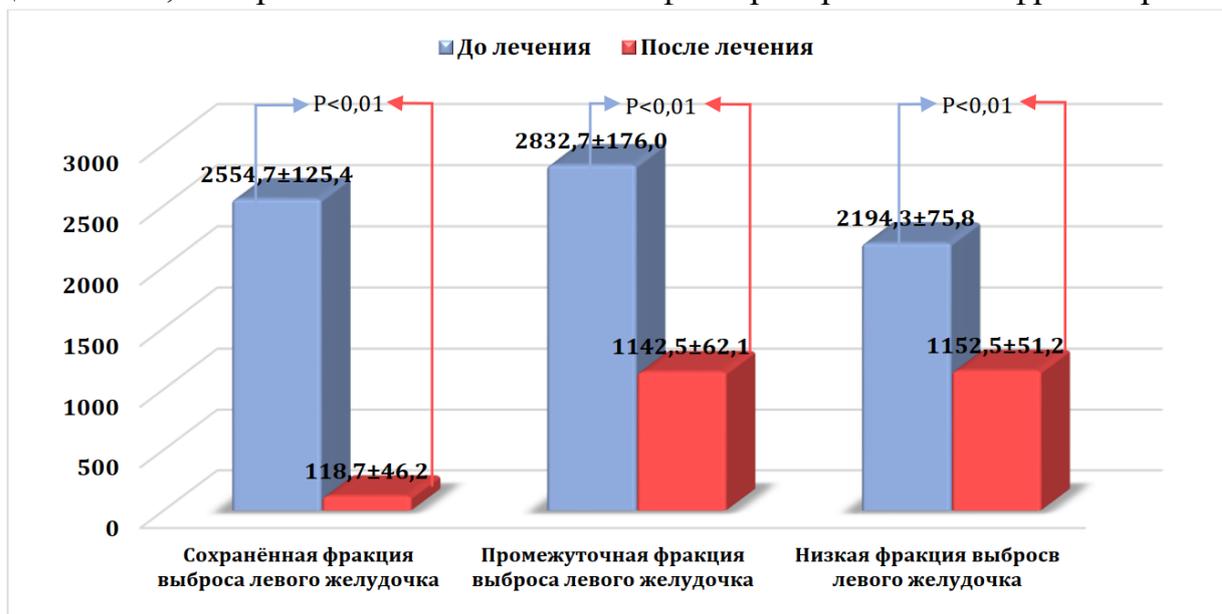


Рисунок 7. Уровни TGF- β_1 (пг / мл) до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и без анемии.

В нашем исследовании у пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН и анемией показатели TGF- β_1 были различные. В группах с

сохраненной и промежуточной фракциями выброса ХСН с анемией, а именно с преобладанием диастолической дисфункции показатели TGF- β_1 были достоверно выше по сравнению с группой с низкой фракцией выброса левого желудочка. В первых двух группах показатель TGF- β_1 составил $2554,7 \pm 125,4$ пг / мл и $2832 \pm 176,0$ пг / мл, а в последней группе $2194,3 \pm 75,8$ пг / мл ($p < 0,05$).

После комплексной терапии в сочетании с препаратом железа венофер и эплереноном значение TGF- β_1 во всех группах достоверно снизилось с $2554,7 \pm 125,4$ до $118,7 \pm 46,2$ пг / мл, с $2832,7 \pm 176,0$ до $1142,5 \pm 62,1$ пг / мл и с $2194,3 \pm 75,8$ до $1152,5 \pm 51,2$ пг / мл соответственно. Степень достоверности соответственно составила $p < 0,001$; $p < 0,01$ и $p < 0,01$.

Полученные результаты показывают, что значения маркера фиброза TGF- β_1 при диастолическом и промежуточном гемодинамических типах ХСН имеют высокие показатели, с одной стороны, а комплексные методы лечения оказывают стабилизирующий эффект на процесс фиброза, с другой стороны.

В обзоре литературы и в вышеупомянутой главе в последние годы цистатин-С применяется для оценки состояния почечных клубочков.

Известно, что он имеет ряд преимуществ перед креатинином. Этот белок принадлежит ко второй группе генетического семейства ингибиторов цистеиновых протеиназ, присутствует в плазме крови и выводится почками. Чем тяжелее протекает процесс в почках, тем хуже фильтруется цистатин-С и тем больше повышается его концентрация в крови.

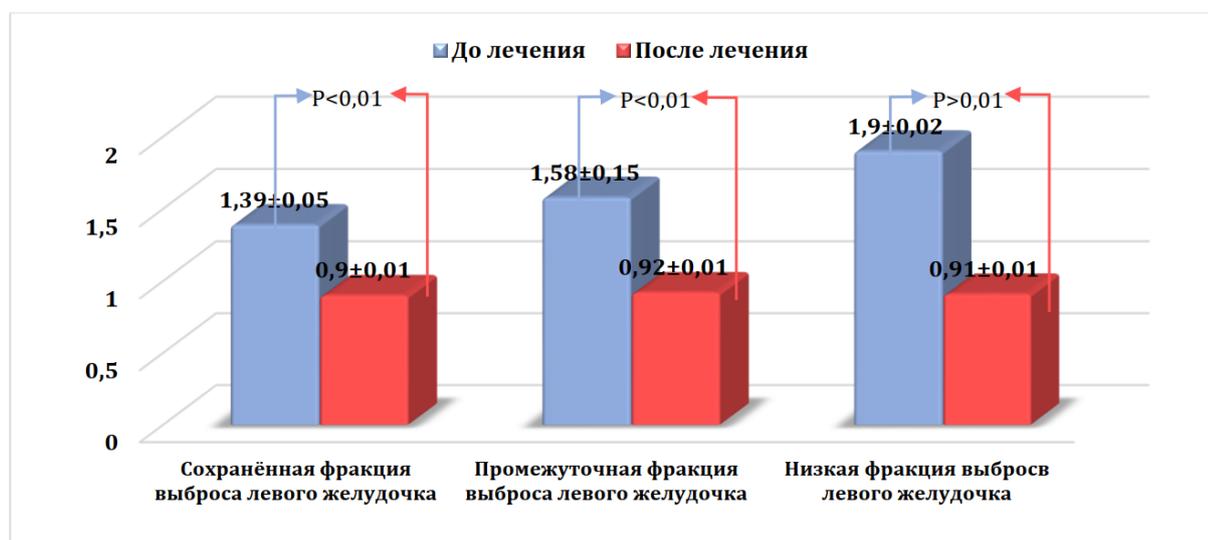


Рисунок 8. Уровни цистатина-С (мг / л) до и после лечения у пациентов с различными гемодинамическими типами хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и без анемии.

В ходе нашего наблюдения, принимая это во внимание, мы изучили уровни цистатина-С в крови пациентов с различными гемодинамическими типами ХСН с анемией до и после лечения (рис. 8). До начала лечения самый высокий уровень цистатина-С был обнаружен у пациентов со сниженной фракцией выброса ХСН и анемией. Было отмечено, этот уровень цистатина-С был на 36,7% выше, чем в

группе с промежуточной фракцией выброса, и на 20,2% выше, чем в группе с сохраненной фракцией выброса ($p < 0,05$). Цистатин-С варьировал от $1,39 \pm 0,05$ до $0,9 \pm 0,01$ мг / л соответственно в группах пациентов с промежуточной и сниженной фракциями выброса после комплексного лечения в совокупности с препаратом железа. После проведенной комплексной терапии с в сочетании с препаратом железа уровень цистатина- С в крови в группах с сохраненной, промежуточной и низкой фракциями выброса достоверно снизился с $1,39 \pm 0,05$ до $0,9 \pm 0,01$ мг/л или в 1,54 раза ($p < 0,01$), с $1,58 \pm 0,15$ до $0,92 \pm 0,01$ мг/л или в 1,7 раз ($p < 0,01$) и с $1,9 \pm 0,02$ до $0,91 \pm 0,01$ мг/л или в 2,1 раз ($p < 0,01$) соответственно. Данные показатели подтверждают, что проведенные процедуры положительно повлияли на функциональное состояние почек.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований подтвердили изменения маркеров фиброза галектина-3 и TGF $\beta 1$ у пациентов с различными типами гемодинамики ХСН и анемией. При этом было отмечено, что оба маркера показали высокие цифры при сохраненном типе гемодинамики ХСН, а именно при диастолической дисфункции миокарда. Аналогичная ситуация была обнаружена и с уровнем альдостерона в крови. После комплексного лечения в сочетании с препаратом комплекса гидроксида железа III и сахарозы (венофер) и эплереноном, обладающим антифибротическим действием, было отмечено достоверное снижение не только феррокинетических показателей, но и маркеров сердечного и почечного фиброза, т.е. процесс стабилизировался. Таким образом было доказано синхронное течение процесса фиброзирования в обоих органах.

ВЫВОДЫ

1. При сочетании хронической сердечной недостаточности с анемией при всех ее гемодинамических типах отмечается параллельное течение процесса фиброза как в сердце, так и в почках. Однако эти процессы более выражены при ХСН с сохраненной и промежуточной фракциями выброса левого желудочка. Это подтверждается высоким уровнем галектина-3 и TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови данных групп.

2. Повышение галектина-3 в крови при всех гемодинамических типах ХСН (сохраненная, промежуточная, сниженная) сопровождается достоверным снижением значений теста с шестиминутной ходьбой $r = - 0,95$; $r = - 0,97$ и $r = - 0,89$ ($p < 0,001$ во всех случаях) соответственно.

3. Определение положительной достоверной корреляции между альдостероном и галектином-3 при всех гемодинамических типах ХСН (сохраненной- $r = 0,96$; промежуточной- $r = 0,95$; низкой- $r = 0,94$; $p < 0,001$ во всех случаях) и анемией, синхронное развитие процессов фиброза во всех органах.

4. Слабая корреляционная связь $p < 0,05$ между TGF- $\beta 1$ и феррокинетическими показателями, а именно гемоглобином $r = - 0,5$; $p < 0,001$; железом $r = - 0,57$; $p < 0,001$; ферритином $r = - 0,31$ указывает на то, что данный маркер и анемия оказывают взаимоусиливающий эффект друг на друга.

5. Высокий уровень галектина-3, который подтверждает выраженность процессов сердечного фиброза, был отмечен у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а в группах с промежуточной и низкой фракциями выброса левого желудочка был на 13,3% и 13,5% выше соответственно.

6. Высокие уровни альдостерона также были обнаружены у группы пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и составляла $566,93 \pm 14,3$ пг/мл до лечения. В группах с промежуточной и низкой фракциями выброса этот показатель был выше на 6,7% и 17,8% ($p < 0,05$) соответственно.

7. TGF- β_1 , маркер почечного фиброза, преобладал в группах с сохраненной и промежуточной фракциями выброса левого желудочка, т.е. диастолической недостаточностью, чем в группе с низкой фракцией выброса. В первых двух группах показатели маркера составили $2554,7 \pm 125,4$ пг / мл и $2832 \pm 76,9$ пг / мл, а в последней группе - $2194,3 \pm 75,8$ пг / мл ($p < 0,05$).

8. Наше исследование подтверждает параллельное течение процессов фиброза во всех органах, в частности, в сердце и почках. При этом в группах пациентов с сохраненной и промежуточной фракциями выброса левого желудочка отмечалось достоверное повышение маркеров фиброза. Проведение комплексной терапии в сочетании с антианемическими и антифибротическими препаратами способствует стабилизации процессов фиброза. Это, в свою очередь, приводит к достоверному повышению показателей качества жизни пациентов.

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

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KHALILOVA FERUZA ABDUJALOLOVNA

**EFFECTIVENESS OF ANTIANEMIC TREATMENT OF FIBROUS
PROCESSES IN THE HEART AND KIDNEYS AND ELECTROLYTIC
IMBALANCE IN CHRONIC HEART INSUFFICIENCY PROCESSING
WITH ANEMIA**

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 B2020.3.PhD/Tib1412.

The dissertation was prepared at the Bukhara State 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.ziyo.net.uz).

Scientific adviser: **Akhmedov Khalmurad Sadullaevich**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Kamilova Umida Kabirovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mullabaeva Guzal Uchqunovna
Doctor of Medical Sciences,

Leading organization: **Andijan State Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «___» _____ 2021, at ___ 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. ___), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2021 year.

(mailing report №. ___ on «_____» _____ 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. Alavi

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 aim of the study is to evaluate the effectiveness of antianemic therapy based on standard therapy for renal and cardiac fibrosis and electrolyte balance in patients with various hemodynamic types of chronic heart failure with anemia (preserved, intermediate and low).

The object of the study was 100 patients with II-III FC CHF, which developed against the background of coronary heart disease and 20 healthy volunteers who underwent appropriate laboratory and instrumental studies.

The scientific novelty of the research is as follows: For the first time in patients with CHF and anemia, a comprehensive assessment of myocardial fibrosis was carried out, the state of the renal glomeruli and tubules, as well as the processes of tubulointerstitial fibrosis, was studied. In patients with CHF and anemia, there was a synchronous decrease in hemoglobin levels along with an increase in the functional class of CHF. To assess the functional state of the proximal renal tubules and fibrosis processes, the role of TGF- β 1, galectin-3, aldosterone in patients with CHF with preserved, intermediate and low ejection fractions and anemia was studied, and the importance of sodium and potassium indicators in the development of tubulointerstitial processes in kidneys. The effectiveness of antianemic therapy on fibrotic processes in the heart and kidneys and electrolyte balance in chronic heart failure with anemia was studied.

Implementation of the research results. Based on the results of scientific research obtained in the study of markers of renal fibrosis and their practical significance against the background of complex therapy of CHF proceeding with anemia:

The methodological recommendation "Determination of markers of renal fibrosis on the basis of complex treatment of chronic heart failure with anemia and their practical significance" was approved (Handbook of the Ministry of Health No. 8n-r / 477 of November 23, 2020). The methodological recommendation shows the possibility of slowing down the processes of renal fibrosis during antianemic therapy against the background of complex treatment in patients with CHF proceeding with anemia;

The methodological recommendation "Methodology for assessing fibrotic processes in the heart and kidneys" was approved (Reference from the Ministry of Health No. 8 n-r / 309 of April 12, 2021).

The results of the study were introduced in the Bukhara regional multidisciplinary medical center, the Bukhara branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, the therapeutic department of the Bukhara city medical association and the cardiology department of the Kagan city medical association of the Bukhara region. (Certificate of the Ministry of Health No. 8 n-d / 147 dated April 20, 2021). The applied results stabilized the course of the disease, reduced the number of days of inpatient treatment and improved their quality of life.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуродов Ф.Х., Халилова Ф.А., Тошева Х.Б. Роль некоторых маркеров в оценке течения хронического кардиоренального синдрома // Тошкент Тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2018. – №2. - С. 11-14. (14.00.00; № 13)

2. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К. Халилова Ф.А., Тошева Х.Б., Джураева Н.Д. Сурункали юрак етишмовчилиги камконлик билан кечганда даволаш тамойиллари // Тошкент Тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019. – №2. - С. 18-21. (14.00.00; № 13)

3. Feruza Abdusalolovna Khalilova, Mironshox Dilshodovich Kodirov. Assisment of the balance of intra-cardiac hemodynamics and glomerular filtration in anemia with different hemodynamic types of chronic heart failure. // ACADEMICIA An International Multidisciplinary Research Journal.-2021 - Vol.11. – Issue 4. – April 2021. – P.1560-1573. Impact Factor: SJIF=7,495

4. Gadaev A.G., Khalilova F.A., Akhmedov Kh.S. Evaluation of Relationship between Cardiac and Renal Fibrosis Markers in Different Hemodinamic Types of Chronic Heart Failure with and Without Anemia // Psychology and education.- 2021. ISSN: 0033-3077 Vol: 58 (4). P.1265-1276

II бўлим (II часть; II part)

5. Тошева Х.Б., Халилова Ф.А. Кардиоренал анемик синдром ва унда буйракдаги фиброз жараёнларни эрта ташхислашни амалий аҳамияти: Услубий тавсиянома. – Бухоро, 2020. – 27 бет.

6. Халилова Ф.А. Юрак ва буйракдаги фиброз жараёнларни баҳолаш усули: Услубий тавсиянома. – Бухоро, 2021. – 27 бет.

7. Khalilova F. A. Structural and Functional Changes in The Kidneys and Heart in Patients with Chronic Heart Failure with Anemia // International Conference on Multidisciplinary Research and Innovative Technologies [Vol. 1] 2021. Avgust. 31. p.128-130

8. Khalilova F. A. Kidney dysfunction in various functional classes of chronic heart failure // International Conference on Multidisciplinary Research and Innovative Technologies [Vol. 1] 2021. Avgust. 31. p.140-142

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



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 31 августа 2021 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1146 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru