

Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением

М. С. Исламова¹, ORCID 0000-0001-6796-4507, malikaislamova1988@gmail.com

М. А. Сабиров^{2, 3}, ORCID: 0000-0002-4368-8162, maksud1975@mail.ru

К. М. Даминова², ORCID: 0000-0002-6955-7064, d_kamola82@mail.ru

¹ ТМА; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2

² Ташкентский ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103

³ РСНПМЦНТП; 100194, Узбекистан, Ташкент, ул. Янги Шахр, 9

Резюме. Поражение почек при ожирении является сложным многофакторным процессом, который представляет собой целый каскад механизмов. Особая роль в этой цепи отведена гормону жировой ткани — лептину. Роль этого гормона как биомаркера повреждения почек у больных ожирением явилась нашим научным интересом. Нами проведено клиническое исследование 110 пациентов, находившихся на лечении в отделении амбулаторного звена Центральной консультативно-диагностической поликлиники № 1 г. Ташкента, которые были поделены на 2 группы: I группа (n = 55) — больные ожирением и хронической болезнью почек; II группа (n = 55) — больные ожирением без хронической болезни почек. В группу контроля вошли практически здоровые добровольцы, относящиеся к той же возрастной группе, не имеющие артериальной гипертензии и абдоминального ожирения. В анализируемых группах пациентов представлены данные оценки функционального состояния почек, определена роль лептина в прогрессировании их повреждения у больных с ожирением, у которых отмечены более выраженные функциональные изменения в почках (микроальбуминурия, повышение уровня лептина, снижение скорости клубочковой фильтрации). В исследовании было установлено, что у пациентов с ожирением, не имеющих рутинных клинико-лабораторных данных за почечное повреждение, выявляется микроальбуминурия в первой группе ожирения с хронической болезнью почек — $41,7 \pm 1,68$ мг/л, а в группе контроля — $15,3 \pm 0,85$ мг/л. На основании полученных данных расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ожирением предпочтителен, так как выявляемость поражения почек больше у больных, требующих специального обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения. Выявлено, что микроальбуминурия и лептин являются одними из ранних маркеров поражения почек при ожирении. В группе пациентов с ожирением и хронической болезнью почек уровни лептина и инсулина в плазме крови были достоверно выше. Корреляционные взаимосвязи между уровнем лептина, микроальбуминурией, а также показателями липидного и углеводного обмена выявлены у больных ожирением в сочетании с хронической болезнью почек. Применение в клинической практике определения показателей углеводного, липидного обмена, индекса инсулинорезистентности и сывороточного лептина является перспективой для диагностики ренального поражения при ожирении.

Ключевые слова: ожирение, хроническая болезнь почек, лептин, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия.

Для цитирования: Исламова М. С., Сабиров М. А., Даминова К. М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 42–45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.008

The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients

Malika S. Islamova¹, ORCID: 0000-0001-6796-4507, malikaislamova1988@gmail.com

Maksud A. Sabirov^{2, 3}, ORCID 0000-0002-4368-8162, maksud1975@mail.ru

Kamola M. Daminova², ORCID: 0000-0002-6955-7064, d_kamola82@mail.ru

¹ Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiyet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047

³ Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre for Nephrology and Kidney Transplantation; 9 Yangi Shahar str., Tashkent, 100194, Uzbekistan

Abstract. The defeat of the kidneys during obesity is a complex multifactor process, which is a whole cascade of mechanisms. A special role in this chain is given to leptin a hormone fatty tissue. The role of this hormone as a biomarker damage to the kidneys in obese patients was our scientific interest. A clinical study of 110 patients treated in the outpatient department of the Central Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 1 of Tashkent city was conducted, divided into 2 groups: group I (n = 55) — patients with obesity and chronic kidney disease; group II (n = 55) — patients with obesity without chronic kidney disease. The control group included practically healthy volunteers from among patients and hospital staff belonging to that age group who do not have hypertension and abdominal obesity. The paper presents data on the evaluation of the functional state of the kidneys in the analyzed groups, the role of leptin in the progression of

renal dysfunction in obese patients is determined. It was noted that in obese patients, there are more pronounced functional changes in the kidneys (microalbuminuria, increased leptin levels, decreased glomerular filtration rate). The study found that in patients with obesity that do not have routine clinical laboratory data for renal damage, microalbuminuria is detected in the 1st obesity group with chronic kidney disease $41,7 \pm 1,68$ mg/l, and in the control group $15,3 \pm 0,85$ mg/l. Based on the data obtained, the calculation of the glomerular filtration rate according to the chronic kidney disease EPI 2011 formula. (ml/min/1,73 m²) in obesity patients are preferable, since the detection of kidney lesion is greater in patients requiring a special examination, correction of therapy and dynamic observation. It has been shown that microalbuminuria and leptin are among the early markers of kidney damage in obesity. The levels of leptin, plasma insulin and microalbuminuria are significantly higher in obese patients. In patients with obesity in combination with nephropathy, significant correlations between the level of leptin, microalbuminuria and lipid and carbohydrate metabolism were revealed. Application in the clinical practice of determining the level of carbohydrate, lipid exchange indicators, insulin resistance index and serum leptin is a perspective for diagnosing a renal lesion during obesity.

Keywords: obesity, chronic kidney disease, leptin, glomerular filtration rate, microalbuminuria.

For citation: Islamova M. S., Sabirov M. A., Daminova K. M. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients // *Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 42-45. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.008*

Проблема ожирения в последние годы привлекает внимание широкого круга специалистов. Распространенность этого многофакторного заболевания, связанного с избыточным накоплением жировой ткани в организме, во всех возрастных группах неуклонно растет по данным Наблюдательного совета по национальному здоровью и питанию (NHANES) [1, 2]. Все больше появляется сведений о том, что почки, наряду с сердечно-сосудистой системой, являются уязвимыми органами-мишенями при ожирении, а необратимый процесс изменения в них возникает даже в отсутствие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа или при компенсации этих состояний [2]. Так, рост индекса массы тела (ИМТ) на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза [3, 4].

При абдоминальном ожирении происходит активная продукция и секреция адипоцитами адипокинов — активных медиаторов, которые оказывают повреждающее действие на почечную ткань и способствуют формированию и прогрессированию ассоциированной с ожирением хронической болезни почек (ХБП).

К подобным медиаторам поражения органов-мишеней, в том числе и почки, относится лептин. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, что ведет к его гиперпродукции. В свою очередь избыток этого гормона оказывает повреждающее воздействие на сосудистую стенку, миокард, а также почечную ткань. Лептин является индуктором почечного фиброгенеза, который достигается путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Последние приобретают способность экспрессировать ТФР- β , который является одним из составляющих индуцируемой лептином эндотелиальной дисфункции (ЭД). У больных ожирением ЭД носит генерализованный характер, что имеет существенное значение в патогенезе почечного поражения [2, 5]. Критически значимо, что описанные механизмы протекают длительно и бессимптомно, при этом прогрессирование ХБП при ожирении может привести к терминальной стадии и инвалидизации. Методы диагностики, используемые в современной нефрологии для выявления ХБП при ожирении на раннем этапе, ограничены или малоизучены. Все это и послужило причиной исследования этой проблемы в нашей работе.

Целью данного исследования было изучить роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 110 пациентов с ожирением (ИМТ более 30 кг/м²). I группа была представлена 55 больными ожирением с ХБП, II группа состояла из пациентов с ожирением без ХБП. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц с ИМТ до 25 кг/м². В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, больных с АГ II-III ст. и СД.

Всем было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевины, С-реактивного белка определяли стандартными биохимическими методами. ИМТ рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м²). Индекс инсулинорезистентности (IR-НОМА) рассчитывался по формуле $I \times G/22,5$ (I — концентрация инсулина, G — глюкозы). СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI мл/мин/1,73 м². Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с рекомендациями 2011 г. Концентрацию микроальбуминурии (МАУ) определяли в утренней порции мочи. Уровни инсулина, лептина определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реагентов «ELISA Micro-Albumin Orgente cvb» (Германия), «DBC» (Канада).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0 Rus. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Различия между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$. Связь признаков оценивали при помощи регрессивного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Основная (первая) группа и группа сравнения не различались по возрасту и полу. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не была выявлена

у всех пациентов. Характеристики по группам наблюдения представлены в табл. 1. При анализе средних показателей объема талии (ОТ) во всех группах наблюдения выявлен повышенный ОТ, равный в I группе – $113,1 \pm 0,99$ см, в группе контроля – $83,9 \pm 1,19$ см. Пациенты основной группы отличались повышенным уровнем холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы по сравнению с группой сравнения.

На основании проведенных расчетов СКФ по формуле СКД EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) можно утверждать, что для пациентов с ожирением характерно снижение данного показателя. При распределении по стадиям ХБП в соответствии с СКФ выявлена обратная корреляционная связь между ИМТ и стадией ХБП: чем выше ИМТ, тем ниже стадии ХБП. По результатам исследования у большего количества больных основной группы отмечены нарушения функции почек. Показатели креатинина крови у больных I группы превышали данные группы сравнения, составив $120,7 \pm 2,18$ и $65,4 \pm 1,39$ мкмоль/л соответственно (табл. 1).

Установлены корреляции между величиной ОТ и уровнем диастолического АД (ДАД; $r = 0,41$; $p = 0,03$), ТГ ($r = 0,34$; $p = 0,03$), ЛПОНП ($r = 0,5$; $p = 0,045$). Содержание креатинина было связано с общим холестерином ($r = 0,41$; $p = 0,04$), ЛПОНП ($r = 0,5$; $p = 0,04$). Пациенты из основной группы отличались более высокими уровнями инсулина, лептина и индексом НОМА по сравнению с группой сравнения. Характеристики лептина и инсулина крови в группах представлены в табл. 2.

Параметры (единицы)	Группа ожирения с ХБП (n = 55)	Группа ожирения без ХБП (n = 55)	Группа контроля (n = 20)
Возраст (годы)	$41,0 \pm 6,93$	$40,1 \pm 0,76$	$40,3 \pm 0,72$
ОТ (см)	$113,1 \pm 0,99^{**}$	$107,3 \pm 0,61^{**}$	$83,9 \pm 1,19$
Объем бедер (см)	$123 \pm 1,33^*$	$115,5 \pm 0,67$	$91,3 \pm 4,92$
ИМТ (кг/м ²)	$33,1 \pm 0,37^{***}$	$31,7 \pm 0,18^{***}$	$22,6 \pm 0,18$
САД (мм рт. ст.)	$123,5 \pm 0,87$	$121,2 \pm 0,96$	$115,1 \pm 0,7$
ДАД (мм рт. ст.)	$79,9 \pm 0,64$	$77,9 \pm 0,84$	$75,6 \pm 0,54$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,3 \pm 0,04^{***}$	$4,9 \pm 0,04^{****}$	$4,5 \pm 0,13$
ХС (ммоль/л)	$5,8 \pm 0,11^{***}$	$5,4 \pm 0,10^{****}$	$5,0 \pm 0,085$
ЛПНП (ммоль/л)	$2,0 \pm 0,10^{**}$	$1,7 \pm 0,10^{***}$	$1,25 \pm 0,21$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,04^{**}$	$1,3 \pm 0,05^{***}$	$1,0 \pm 0,05$
ТГ (ммоль/л)	$2,7 \pm 0,17^{***}$	$2,5 \pm 0,15^{***}$	$1,37 \pm 0,12$
Креатинин (мкмоль/л)	$120,7 \pm 2,18^{***}$	$72,8 \pm 1,50^{****}$	$65,4 \pm 1,39$
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	$73,7 \pm 1,07^{***}$	$106,5 \pm 1,41^{****}$	$111,6 \pm 1,29$
Примечание. * Достоверность разницы по отношению показателей контрольной группы (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$); ^ достоверность разницы по отношению показателей I группы (^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^ $p < 0,001$).			

Параметры (единицы)	Группа ожирения с ХБП (n = 55)	Группа ожирения без ХБП (n = 55)	Группа контроля (n = 20)
Инсулин	$42,59 \pm 1,29^{***}$	$18,8 \pm 0,79^{****}$	$7,7 \pm 0,53$
IR-НОМА	$9,9 \pm 0,31^{***}$	$3,8 \pm 0,21^{****}$	$1,5 \pm 0,10$
Лептин (нг/мл)	$20,12 \pm 0,81^{***}$	$5,9 \pm 0,27^{****}$	$5,2 \pm 0,29$
МАУ (мг/л)	$41,7 \pm 1,68^{***}$	$20,1 \pm 0,52^{****}$	$15,3 \pm 0,85$
Примечание. * Достоверность разницы по отношению показателей контрольной группы (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$); ^ достоверность разницы по отношению показателей I группы (^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$, ^^ $p < 0,001$).			

Выявлена положительная корреляция уровня лептина с МАУ ($r = 0,3$; $p = 0,04$), а повышение содержания лептина соответствовало увеличению ИМТ ($r = 0,41$; $p = 0,02$; $r = 0,37$; $p = 0,04$), ОТ ($r = 0,41$; $p = 0,03$), индекса НОМА ($r = 0,41$; $p = 0,04$; $r = 0,35$; $p = 0,04$), уровня ТГ ($r = 0,41$; $p = 0,04$). Установлена отрицательная связь уровня СКФ с показателем САД ($r = -0,45$; $p = 0,03$) и ДАД ($r = -0,34$; $p = 0,04$), концентрацией глюкозы ($r = -0,26$; $p = 0,04$) и лептина ($r = -0,34$; $p = 0,04$).

Уровни МАУ были значимо выше в группе ожирения. Установлена положительная корреляция величины МАУ с уровнем ДАД ($r = 0,5$; $p = 0,02$), креатинина ($r = 0,40$; $p = 0,03$), общего холестерина ($r = 0,41$; $p = 0,04$), лептина ($r = 0,53$; $p = 0,02$) и отрицательная – со значением СКФ ($r = -0,5$; $p = 0,03$). Уровень лептина крови у больных II группы превышал показатели группы сравнения, составив $20,12 \pm 0,81$ и $5,2 \pm 0,29$ нг/мл соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании было установлено, что у пациентов с ожирением, не имеющих рутинных клинико-лабораторных данных за почечное повреждение, выявляется МАУ в I группе ожирения с ХБП $41,7 \pm 1,68$ мг/л, а в группе контроля – $15,3 \pm 0,85$ мг/л. На основании полученных данных расчет СКФ по формуле СКД EPI 2011 г. (мл/мин/1,73 м²) у пациентов с ожирением предпочтителен, так как выявляемость поражения почек выше у больных, требующих специального обследования, коррекции терапии и динамического наблюдения.

По наблюдениям G. S. Bezerra (2017), формирование и прогрессирование ХБП, ассоциированной с ожирением, могут быть связаны с повреждающим действием лептина на структуры почечной ткани. В нашем исследовании выявлена достоверная отрицательная корреляция высоких уровней лептина со снижением СКФ, что подтверждает негативную ассоциацию между этими параметрами. В работе установлено, что снижение СКФ сопровождается увеличением МАУ. Современные данные литературы свидетельствуют о том, что МАУ служит достоверным маркером почечной дисфункции, проявлением генерализованного поражения микрососудистого русла и суммарного сердечно-сосудистого риска [9]. По данным С. С. Нагайцева и соавт., частота МАУ при АГ

1-2 степени составляет 12-22%, а в сочетании с ожирением увеличивается до 30-40% [3, 10]. Так, по данным исследования L. S. Evangelista (2018), определена взаимосвязь гиперлептинемии с ростом МАУ и снижением СКФ. В работах последних лет показано, что при ожирении лептин может инициировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [6, 11, 13]. Также была установлена взаимосвязь уровня МАУ и обратная корреляция с СКФ, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции, активацию механизмов фиброгенеза клубочкового аппарата почки и связанное с ними снижение почечной функции. Эти результаты нашли подтверждение в исследованиях и в других странах [8, 11, 12]. Также наше исследование продемонстрировало, что у больных ожирением увеличение МАУ коррелирует с гиперлептин- и гиперлипидемией, что согласуется с литературными данными [3, 10]. Выявленная взаимосвязь высокой концентрации лептина с ростом МАУ в моче может свидетельствовать о повреждающем действии адипокинов на клубочковый аппарат почки. Необходимо отметить, что маркер повреждения клубочка — МАУ установлена также у пациентов с оптимальной СКФ.

Выводы

1. У пациентов с ожирением, на раннем этапе не имеющих клинических признаков повреждения почек, выявлены рост МАУ более чем в трети случаев и снижение СКФ, которое ассоциировано с гиперлептинемией.

2. Ожирение сопровождается повышением МАУ и гиперлептинемией, а также снижением СКФ, что может объясняться активацией фиброангиогенеза и эндотелиальной дисфункцией, которые оказывают повреждающее действие на клубочковый аппарат почек.

3. Использование ранних биомаркеров повреждения почек при ожирении с определением уровня показателей углеводного и липидного обмена, индекса инсулинорезистентности, сыровоточного лептина является перспективой для диагностики ренального поражения при ожирении. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Исламова М. С., Сабиров М. А. Роль ожирения в поражении почек // Журнал теоретической и клинической медицины. 2021; 2: 38-42.
[Islamova M. S., Sabirov M. A. The role of obesity in kidney damage // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny. 2021; 2: 38-42.]
- Кутырина И. М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение // Терапевтический архив. 2017; 6: 97-101.
[Kutyryna I. M. Glomerulopathy associated with obesity: mechanisms of development, clinical course // Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 6: 97-101.]
- Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Шалагин Ю. Д. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах // Нефрология. 2013; 4: 58-62.
[Nagaytseva S. S., Shvetsov M. Yu., Shalyagin Yu. D. Risk factors for increased albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups // Nefrologiya. 2013; 4: 58-62.]
- Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Нефрология ожирения в педиатрии // Нефрология. 2013; 6 (17): 37-45.
[Smirnova N. N., Kupriyenko N. B. Nefrologiya Nephrology of obesity in pediatrics // Nefrologiya. 2013; 6 (17): 37-45.]
- Чучелина О. А. Адипокины жировой ткани и их роль в прогрессировании патологии почек // Международный медицинский журнал. 2015; 2: 24-28.
[Chuchelina O. A. Adipokines of adipose tissue and their role in the progression of kidney pathology // Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2015; 2: 24-28.]
- Liese A. D., Hense H. W., Brown A. A. et al. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95 // J. Hum Hypertens. 2001; 15: 799-804.
- Bezerra G. S., Sobral A. C., De Francesco E. D., M. Alvim S. M. Obesity and kidney disease // J Bras Nefrol. 2017; 39 (1): 65-69.
- Evangelista L. S., Cho W. K., Kim Y. Obesity and chronic kidney disease: A population-based study among South Koreans // PLoS ONE. 2018; 13 (2). e0193559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193559>.
- Hall J. E., do Carmo J. M., da Silva A. A., Wang Z., Hall M. E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms // Circ Res. 2015; 116 (6): 991-1006.
- Alfadda A. A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects // Int. J. Endocrinol. 2014; 2014: 170-434.
- Thieme K., Oliveira-Souza M. Renal hemodynamic and morphological changes after 7 and 28 days of leptin treatment: the participation of angiotensin II via the AT1 receptor // PLoS One. 2015; 10 (3): 0122265.
- Soltani Z., Washco V., Morse S., Reisin E. The impacts of obesity on the cardiovascular and renal systems: cascade of events and therapeutic approaches // Curr Hypertens Rep. 2015; 17 (2): 7.
- Pina T., Genre F., Lopez-Mejias R., Armesto S., Ubilla B. et al. Relationship of leptin with adiposity and inflammation and resistin with disease severity in psoriatic patients undergoing anti-TNF-alpha therapy // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29 (10): 1995-2001.

Сведения об авторах:

Исламова Малика Санжаровна, свободный соискатель кафедры факультетской и госпитальной терапии № 2 ТМА; 100109, Узбекистан, Ташкент, ул. Фараби, 2; malikaislamova1988@gmail.com
Сабиров Максуд Атабаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтических направлений № 2 Ташкентского ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103; заместитель директора РСПМЦНП; 100194, Узбекистан, Ташкент, ул. Янги Шахр, 9; maksud1975@mail.ru

Даминова Камола Маратовна, к.м.н., доцент кафедры терапевтических направлений № 2 Ташкентского ГСИ; 100047, Узбекистан, Ташкент, ул. Тараккиёт, 103; d_kamola82@mail.ru

Information about the authors:

Malika S. Islamova, PhD applicant of the Department of Faculty and Hospital Therapy No. 2 at the Tashkent Medical Academy; 2 Farabi str., Tashkent, 100109, Uzbekistan; malikaislamova1988@gmail.com
Maksud A. Sabirov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Directions No. 2 at the Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiyet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047; Deputy Director of the Republican Specialised Scientific and Practical Medical Centre for Nephrology and Kidney Transplantation; 9 Yangi Shahar str., Tashkent, 100194, Uzbekistan; maksud1975@mail.ru

Kamola M. Daminova, MD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Directions No. 2 at the Tashkent State Dental Institute; 103 Tarakkiyet str., Tashkent, Uzbekistan, 100047; d_kamola82@mail.ru