

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.12.2019.Тиб.102.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

БОЗОРОВА НИГИНА СОБИРЖОНОВНА

**БОЛАЛАРДАГИ СУРУНҚАЛИ НЕФРИТИК СИНДРОМДА
МАТРИКСЛИ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА ПОЛИМОРФ ГЕНЛАРИ,
ҲАМДА УНИНГ ТЎҚИМАВИЙ ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ РОЛИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Бозорова Нигина Собиржоновна

Болалардаги сурункали нефритик синдромда матриксли
металлопротеиназа полиморф генлари, ҳамда унинг тўқимавий
ингибиторларининг роли. 3

Бозорова Нигина Собиржоновна

Роль полиморфных генов матриксных металлопротеиназ
и ее тканевых ингибиторов при хроническом нефритическом
синдроме у детей 27

Бозорова Нигина Собиржоновна

The role of polymorphic genes of matrix metalloproteinases
and their tissue inhibitors in chronic nephritic
syndrome in children..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published work 56

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.12.2019.Тиб.102.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

БОЗОРОВА НИГИНА СОБИРЖОНОВНА

**БОЛАЛАРДАГИ СУРУНҚАЛИ НЕФРИТИК СИНДРОМДА
МАТРИКСЛИ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА ПОЛИМОРФ ГЕНЛАРИ,
ҲАМДА УНИНГ ТЎҚИМАВИЙ ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ РОЛИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №Б 2022.2.PhD/Тиб1682 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.sammu.uz ва «Зиёнет» ахборот таълим порталида www.ziyonet.uz манзилларга жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Рустамов Мардон Рустамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Холматова Барно Турдиходжаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ижевск давлат тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Тиб.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел/факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темура кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233–30–34.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.М. Шамсиев

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

Г.З. Шодикулова

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

Ж.О. Атакулов

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

КИРИШ (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Хозирги кунда сурункали нефритик синдром болаларда учрайдиган энг оғир буйрак касалликларидан бири бўлиб, тез авж олиши ва кўплаб асоратларнинг ривожланиши билан таърифланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...сурункали нефритик синдром буйрак патологиясининг болалик даврига хос асосий шакллари орасида 2-ўринни эгаллайди ва охириги 10 йил ичида сурункали нефритик синдром билан касалланиш барқарор ривожланиб, буйрак касалликларининг 36,8 фоизини ташкил қилади.»¹ Айни пайтда сурункали нефритик синдром билан хасталанган беморларда касалликнинг эрта диагностиканинг мураккаблиги сабабли ушбу касалликларга чалинган беморларни даволашнинг давомийлиги ва кечишини башорат қилишнинг оғирлиги, уларни ўз вақтида аниқлаш ва диагностика-даволаш жараёнини тўлиқ амалга ошириш мақсадида энг мақбул усулини танлаш, уларни қўллашнинг оптимал вақтини белгилаш ҳамда даволашнинг натижаларини баҳолаш нефрология амалиётида ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда болаларда учрайдиган сурункали нефритик синдром ривожланиш механизмлари, эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда сурункали нефритик синдром кечишининг клиник лаборатор хусусиятларини аниқлаш, ўз вақтида ташхислаш, ушбу касалликнинг ривожланишига имкон берувчи омилларни баҳолаш, металлопротеиназа гуруҳига мансуб полиморф генлар аллел ва генотип ролини аниқлаш ва қон зардобдаги Цистатин С концентратцияси ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, хусусан, болалар орасида буйрак касалликларни эрта ташхислаш, касалликнинг даволаш усулларини такомиллаштириш ва олдини олишга қаратилган кенг қамровли чора тадбирлар амалга оширилиб муайян натижаларга эришилмоқда. Бу борада «мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»² вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда болаларда сурункали нефритик синдромнинг ривожланишининг

¹Информационный бюллетень ВОЗ. 2 августа 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/nephrologiya>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисидаги қарори

сабаблари ва патогенезини аниқлаш, ММП-9 полиморф генлари ва унинг ТИМП-2 тўқимавий ингибиторларининг касаллик ривожланишидаги ролини баҳолаш, полиморф генларда ўзгариш борлиги ва бу касалликнинг сурункали формага ўтишига олиб келишини исботлаш, Цистатин Снинг миқдорини ўзгариши ва унинг эрта ташхислашдаги ўрнини асослаш орқали даволаш ва профилактиканинг индивидуал дифференцирланган дастурларни ишлаб чиқиш натижасида касаллик асоратларини ногиронликни ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ - 60-сонли “Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги, Ўзбекистон Республикасининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги Фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сонли “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда айнан сурункали нефритик синдром кўп ҳолларда сурункали гломерулонефрит натижасида ривожланиши изоҳланган бўлиб, унинг оғир кечиши ва кўплаб асоратларга сабаб бўлиши аниқланган (Макарова Т.П. 2019). Муаллифлар сурункали нефритик синдром ва сурункали гломерулонефритни МКБ-бўйича битта шифр (№ 03) белгиланганлигини кўрсатиб ўтган. Чунки сурункали гломерулонефритни морфологик шакли турли хил бўлиб, фақатгина биопсия йўли орқали аниқ ташхислаш мумкин. Шунинг учун кейинги 5-йил ичида “сурункали нефритик синдром” -термини ишлатилмоқда (Н.П. Шабалов-2019). Адабиётларга кўра, гломеруляр патологиянинг ривожланиш механизми, биринчи навбатда, иммунитетнинг Т-ҳужайрасининг генетик заифлиги натижаси ҳисобланади. Бу охир-оқибатда буйракнинг алоҳида қисмларини тиклаш жараёнларининг бузилишига олиб келади, яъни нефроннинг антигеник тузилишининг кейинги ўзгариши ва иммун комплексларнинг шаклланишида намоён бўлади. Ушбу жараёнда иммун комплексларнинг хужайрада тарқалиш тезлиги, нефритик синдромнинг патогенези масаласи очиқлигича қолишига олиб келади. (Вялкова А.А. 2019). Сурункали нефритик синдромнинг ривожланишида учта асосий механизмга аҳамият берилади: иммун, гемодинамик ва метаболик. Бироқ, нефритик синдромнинг ривожланишида бу омилларнинг биринчиси энг

катта аҳамиятга эга бўлиб, фақат 90-йилларда гломерула ва периферик қонда иммун комплексларини аниқлаш ҳақида хабарлар тасдиқланиб, ушбу контцепция ишлаб чиқилиб, кейинчалик иммунокомплекс гломерулонефрит назарияси ишлаб чиқилди. (Смирнов А.В.2018)

Сўнги йилларда касаллик патогенизада жараён ривожланишининг коптокча базал мембранасининг таъсирланган жойларида локализация қилиниши, организмга кўпроқ миқдорда антителло ҳосил қилувчи хужайралар антиген билан боғланиш ва иммун комплексини ҳосил қилиш учун антителалар ишлаб чиқариши кўрасатилган (Крутова А.С.2020). Бундан ташқари, комплемент тизимининг фаоллашуви мавжуд бўлиб, бу ўз навбатида нейтрофилларни гломерулага жалб қилади. Нейтрофиллар, базал мембрана соҳасидаги иммун комплексларнинг фагоцитози пайтида, лизосомал ферментларни чиқаради ва бу ферментлар матриксли металлопротеиназа деб аталиб, мембранага зарар етказди (Байко С.В 2020). Матриксли металлопротеиназа (ММП) мезангиал хужайраларнинг кўпайишини кўзғатади, бунинг натижасида гломеруляр хужайраларнинг патологик пролиферацияси ҳолати ривожланади. Ҳозирги вақтда матриксли металлопротеиназанинг 28-хил тури ўрганилган, буйрак касалликларида матриксли металлопротеиназа-9 (ММП-9) полиморф генлари муҳим аҳамият касб этади. (Чеботарева Н.В.2018)

Ўзбекистонда нефритик синдром ривожланишида иммун тизимнинг аҳамияти, касалликларининг ривожланиш хавфи юқорилигини билдирувчи маркерларни ўрганиш, яъни ўзгармас склеротик ўзгаришларга учраши ва бу организмнинг эрта сунъий овқатлантиришга ўтиши, экологик омиллар, турли аллергияларни хужайрага таъсири билан боғлиқлиги аниқланган (Каримжонов И.А.2019). Касаллик ривожланишида генетик мойиллик, тўқима даражасида ирсиятга таъсири борлиги муаммоси ҳозирги кунгача ҳали ҳам тўлақонли ўрганилмаган.

Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, сурункали нефритик синдром билан хасталанган болаларда ММП-9 полиморф генлари ва унинг ТИМП-2 тўқимавий ингибиторларининг ўрганиш касалликнинг диагностиканинг янги йўналишларини таъминлаб, даволаш схемаларини такомиллаштирига қаратилган илмий тадқиқотларни амалда бажариш имконини беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертатсия бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети амалий тадқиқот лойиҳасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллари ишлаб чиқиш” (2020-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали нефритик синдромнинг ривожланишида генетик омилларнинг аҳамиятини аниқлаш ва клиник кечиш хусусиятларини ёритиб беришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда сурункали нефритик синдром кечишининг клиник лаборатор хусусиятларини аниқлаш;

болаларда учрайдигин сурункали нефритик синдромда металопротеиназа-9 полиморф генлари, (ММП-9) ҳамда унинг тўқимавий ингибиторларининг (ТИМП-2) аллел ва генотип частоталарининг тарқалишини аниқлаш;

болаларда сурункали нефритик синдромда ММП-9, ТИМП-2 полиморф генларининг аллели ва генотиби билан қон зардобадаги Цистатин С концентрацияси орасида боғлиқликни аниқлаш;

ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 ва ТИМП-2 (С536Т) rs 11551797 генларининг полиморф маркерларига қараб болаларда сурункали нефритик синдромнинг клиник хусусиятларини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказининг нефрология бўлимида сурункали гломерулонефрит билан оғриган 5 ёшдан 15 ёшгача бўлган 102 нафар бемор болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник, лаборатор, биокимёвий ва ПЦР генотиплаш усули учун беморларнинг веноз қони, зардоба ва беморлар пешоби ташкил этган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, инструментал, биокимёвий, турдибометрик, молекуляр генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда сурункали нефритик синдром кечишининг оғирлик даражаси клиник (аста-секин ривожланиши, диспепсия, қоринда оғрик) ва қонда Цистатин С миқдори билан узаро боғлиқлиги аниқланган;

илк бор сурункали нефритик синдромда ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 генотиби учраган беморларда пролиферация жараёнининг кучайиши оқибатида склеротик учоқлар ривожланиши касалликнинг клиник кечиши оғирлашишига олиб келиши аниқланган;

болаларда сурункали нефритик синдромда ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 полиморф генлари ва унинг тўқимавий ингибиторлари ТИМП-2 (С536Т) rs 11551797 касалликни ташхислашда эрта диагностик маркер эканлиги исботланган;

илк бор ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 генларининг аллеллари ва G/G гомозиготали генотиби сурункали нефритик синдромли болаларда касаллик ривожланиш хавфини аниқлашда прогностик аҳамияти исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда сурункали нефритик синдром ривожланишини башорат қилишда ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 полиморфизмининг АА, GG, AG нинг генотиплари ва ТИМП-2 (С536Т) rs 11551797 полиморфизмининг ТТ, СС, СТ генотипидан фойдаланиш тавсия этилган;

сурункали нефритик синдром билан оғриган болаларда ММП-9 (A-8202G) rs 11697325 ва ТИМП-2 (C536T) rs 11551797 полиморф генларини баҳолаш, генетик индивидуалликка таянган ҳолда, профилактик стратегиянинг самарали усулини ишлаб чиқилган;

сурункали нефритик синдром билан оғриган болаларда касалликни эрта ташхислаш ва даволашни ўз вақтида бошлаш мақсадида Цистатин С миқдорини аниқлаш, гломеруляр фильтрация тезлигини (ГФТ) ни аниқ баҳолаш мезони эканлиги исботланган;

болаларда сурункали нефритик синдромни баҳолашда, ММП-9 (A-8202G) rs11697325 полиморф генлари ва унинг тўқимавий ингибиторларининг ТИМП-2 (C536T) rs 11551797 ўзгариши касалликнинг муҳим диагностик ва прогнозтик мезон сифатида тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида болаларда сурункали нефритик синдромни эрта ташхислаш ва кечишини олдиндан прогноз қилишга қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот ишининг илмий аҳамияти,, болаларда сурункали нефритик синдром ривожланишининг патогенетик механизмларини ёритиб бериш, симптом-комплекс баҳолаш, буйрак коптокчаларида яллиғланиш маркерлар даражасини аниқлаш, хужайранинг генетик заифлигини сурункали касалликни келиб чиқишидаги ўрнини аниқлаш, ўзбек миллатига мансуб болаларда ушбу патологиянинг ривожланишида генларининг ролини исботлаш ва генларнинг полиморф маркерлари ассоциациясига қараб касаллик кечишининг клиник хусусиятлари аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот ишининг амалий аҳамияти, сурункали нефритик синдром диагностикасининг қўшимча мезонлари сифатида хужайравий, генетик кўрсаткичларидан фойдаланиш бўйича тавсияларни асослаш, Цистатин С ва биохимиявий кўрсаткичлар асосида таклиф этилган алгоритмнинг моделида генетик маркерларни аниқлаш йўли билан сурункали нефритик синдром ни эрта ташхислаш ва прогноз қилиш усуллари такомиллаштириш орқали асоратларнинг олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Болалардаги сурункали нефритик синдромда матриксли металопротеиназа полиморф генлари, ҳамда унинг тўқимавий ингибиторларининг роли бўйича илмий тадқиқотлар натижалари асосида:

сурункали нефритик синдромни ўз вақтида ташхислаш мақсадида малекулар генетик текширишлардан фойдаланиш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган “Болаларда учрайдиган сурункали нефритик синдромда матриксли металлопротеиназа полиморф генлари ҳамда унинг тўқимавий ингибиторларининг роли” услубий тавсияномаси тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 майдаги 8н-р/554 сонли маълумотнома). Тавсия етилган тавсияномалар болаларда сурункали нефритик синдром ривожланишини прогноз қилишда ва профилактик чора тадбирларни такомиллаштиришга имкон берган;

сурункали нефритик синдромни эрта ташхислаш ва прогнозлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган “Болаларда учрайдиган нефритик синдромда клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси” (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 30 майдаги 8н-р/555 сонли маълумотномаси). Тавсия етилган тавсиянома болалардаги нефритик синдромни турли формаларида касалликни даволаш тактикасини оптималлаштиришга имкон берган;

олинган натижалар Соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятида, хусусан Республика Болалар Миллий тиббиёт марказида, Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 1-клиникасида ва Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида амалга оширилди. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 21 июндаги 8н-з/324-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни амалиётга тадбиқ етилиши болаларда касалликни қайталаниш даражасини камайтиришга, касаллик асоратларини олдини олишга, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ва касалликни диагностикаси ва профилактикасига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 16 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шу жумладан, 7 та мақола, шулардан 5 та республика ва 2 та хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, об'екти ва предметлари тавсифланган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиш бўйича маълумотлар келтирилган.

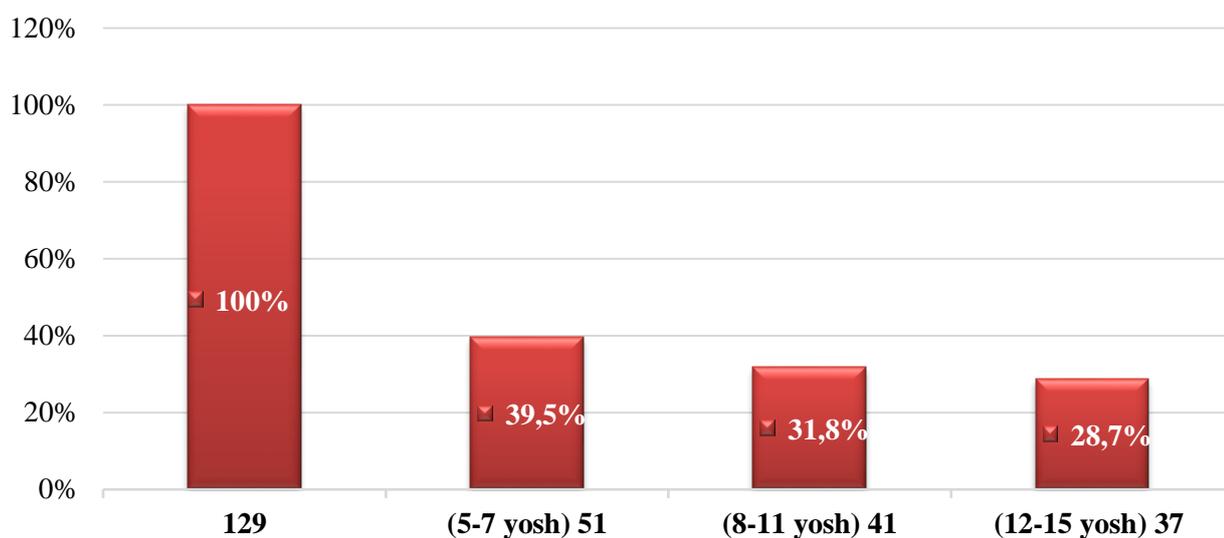
Диссертациянинг **“Болаларда сурункали нефритик синдром муаммосининг ҳозирги ҳолати”** номли биринчи бобида сурункали нефритик синдром тўғрисидаги сўнги адабиётларнинг маълумотлари тизимлаштирилган. Болаларда сурункали нефритик синдромнинг клиник жиҳатлари, яллиғланиш маркерлари ва матриксли металлопротеиназа полиморф генларининг диагностик аҳамияти, унинг касалликни прогнозлашдаги, шунингдек профилактик ёрдамнинг асосий йўналишлари тавсифланган.

Диссертациянинг **“Клиник материалнинг характеристикаси ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** номли иккинчи бобида клиник материалнинг умумий хусусиятлари, лаборатория тадқиқот усуллари оид маълумотлар тавсифланган.

Вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказининг нефрология бўлимида сурункали нефритик синдром билан оғриган 102 нафар бемор текширувдан ўтказилди. Назорат гуруҳи ўша ёшда бўлган 27 нафар соғлом болалардан Самарқанд шаҳар №3 сон оилавий поликлиникадан диспансеризатсиядан ўтказилиб танлаб олинди. Сурункали нефритик синдром ташхиси ЖССТ талабларига мувофиқ қўйилди ва МКБ-10 касалликлар халқаро таснифига мувофиқ таснифланди. Беморларни текшириш комплекси умумклиник, биокимёвий, турдибометрик, молекуляр-генетик тадқиқот усуллари ўз ичига олди. Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг иммунорегуляция лабораториясида ММП-9 генлари ва уларнинг тўқима ингибиторлари ТИМП-2 генетик тадқиқотлари ўтказилди. Беморларнинг ва соғлом болаларнинг қон лейкоцитлари ДНКсида ген полиморфизми аниқланади. Танланган ДНК стандарт нуклеосорб усулида Diatom™ DNAprep 200 тўпламлари (ИзоГен лабораторияси, Россия) ёрдамида амалга оширилди. ДНК намуналарини типлаш ген ҳудудларига эга бўлган ўзига хос олигонуклеотид праймери ёрдамида амалга оширилди. ДНКнинг ПЦР кучайтирилиши учун Gene Pak™ PCRCore тўпламидан фойдаланган ҳолда ПЦР таҳлили ўтказилди.

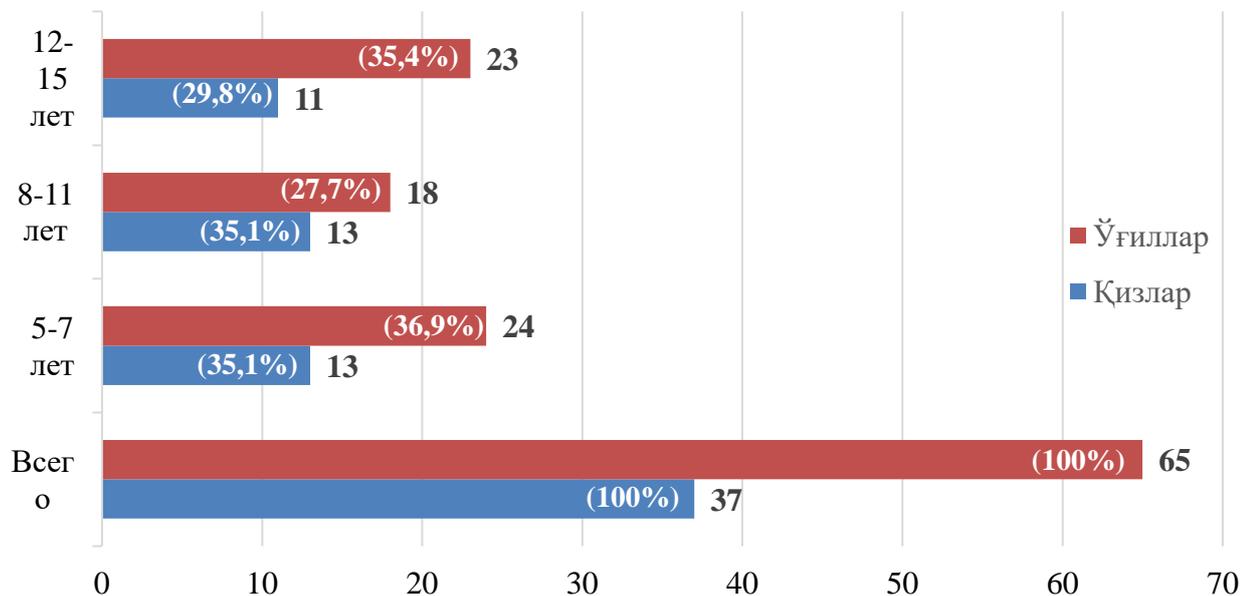
Қон зардобидаги Цистатин Смиқдори Тошкентдаги SWISS-LAB лабораториясида иммунотурбидиметрик метод ёрдамида аниқланди.

Умумий ҳолда 129 нафар болалар текширилди. Текширилаётган болаларнинг ёши ва жинсига нисбатан таркиби қўйидагича бўлиб, 5-7 ёш 51(39,5%), 8-11 ёш 41(31,8%), 12-15 ёш 37(28,7%) ни ташкил этади (расм-1).



Расм-1. Текширилаётган болаларнинг ёшига нисбатан таркиби.

Сурункали нефритик синдром билан оғриган 102 нафар бемор болалар текширилди. Текширилаётган болаларнинг ёши ва жинсига нисбатан таркибига кўра, асосий гуруҳда 12-15 ёшли ўғил болалар 35,4%, қизлар 29,7% ни, 8-11 ёшли ўғил болалар 27,7%, қизлар 35,1% ни, 5-7 ёшли ўғил болалар 36,9%, қизлар 35,1% ни ташкил қилади. Шундай қилиб жами ўғил болалар 64%, қизлар 36% ни ташкил этади. Бу эса касалликни қизларга нисбатан, ўғил болаларга кўпроқ учрашини кўрсатади (расм-2).



Расм 2 Сурункали нефритик синдром билан оғриган болаларнинг ёш кўрсаткичлари.

Назорат гуруҳига эса 12-15 ёшли ўғил болалар 7,7%, қизлар 14,4% ни, 8-11 ёшли ўғил болалар 30,8%, қизлар 42,8% ни, 5-7 ёшли ўғил болалар 61,5%, қизлар 42,8% ни ташкил қилади.

Тадқиқот 2 босқичда ўтказилди: 1-босқичда шифохонадан сурункали нефритик синдромга чалинган 102 нафар бемор текширилиб, 3 гуруҳга бўлинди: I гуруҳ – протеинурик формадаги 36 нафар бемор, II гуруҳ – макрогематурик формадаги 35 бемор, 3 гуруҳ- аралаш формадаги 31-нафар

беморлар. Назорат гуруҳи эса, Самарқанд шаҳар 3-сон оилавий поликлиникасида дитспансеризатсиядан ўтган 27 бемор соғлом болалар танлаб олинди.

Бемор болаларда анкета савол-жавоблари, умумий қон-сийдик, биокимёвий таҳлил, ултратовуш текширивлари, махсус турбидиметрик тадқиқот ўтказилди. Ишимизнинг иккинчи босқичида эса молекуляр-гинетик таҳлил ўтказилди.

“Сурункали нефритик синдром билан оғриган болаларда буйракдаги ўзгаришларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари”- деб номланган 3-бобда, беморлардаги клиник лаборатор кўрсаткичлар касалликнинг турли хил кўринишларида аниқланди. Сурункали нефритик синдром билан оғриган беморларда жараённинг қўзғалиш давридаги шикоятларнинг намоён бўлиши Протеинурик формада (n=36) қуйидагича намоён бўлади (Расм-3).



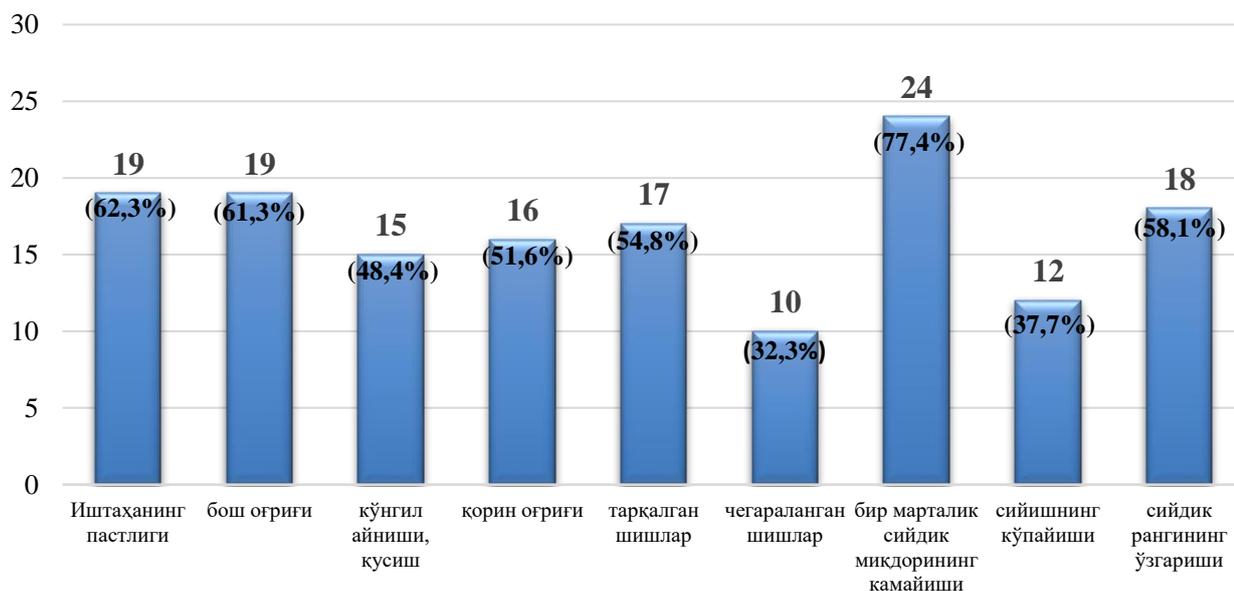
Расм 3. СНС билан оғриган беморларда касалликнинг қўзғалиш давридаги шикоятлари. (протеинурик форма)

Сурункали нефритик синдромнинг қўзғалиш давридаги шикоятларнинг намоён бўлиши макрогематурик формада (n=35) қуйидагича намоён бўлади (Расм-4).



Расм 4. СНС билан оғриган беморларда касалликнинг қўзғалиш давридаги шикоятлари. (макрогематурик форма)

Сурункали нефритик синдром билан оғриган беморларда жараённинг қўзғалиш давридаги шикоятларнинг намоён бўлиши Аралаш формасида (n=31) эса қуйидагича намоён бўлади.



Расм 5. СНС билан оғриган беморларда касалликнинг қўзғалиш давридаги шикоятлари. (аралаш форма)

5-расмдан кўришиб турибдики, касалликнинг протеинурик ва аралаш шакллари билан оғриган беморларда кенг тарқалган шиш (мос равишда 75%; 5,84%), сийдик чиқаришнинг камайиши (80,6% ва 77,4%) ва сийдик шаффофлигининг ўзгариши шикоятлари билан ажралиб туради. Макрогематурик формаси билан оғриган беморлар кўпинча қорин ва бел сохаларида оғриқлар (54,3%), макрогематурия ва вазн камлигидан шикоят қиладилар. Касалхонага ётқизилган беморларнинг 17 (16,7%) беморнинг аҳволи оғир, 29 (28,4%) беморнинг аҳволи ўртача оғирлик даражасида бўлиб, касалликнинг оғирлиги экстрауренал ва буйрак белгиларининг комбинацияси билан баҳоланди.

Объектив текширишда умумий интоксикациянинг беморларнинг кўпчилигида 33 (32,6%) булиб, умумий дармонсизлик, иштаҳанинг пасайиши, терининг рангпарлиги, марказий асаб тизимининг ўзгарувчанлиги билан намоён бўлди. Беморларнинг 66,7 фоизда умумий холсизлик ва тез чарчаш қайд этилган. Беморларнинг баъзилари бош оғриғи 57,4%, қориннинг такрорий оғриғи 31,3% кўнгил айнаш ва қусиш, олигурия, сийдик ранги ўзгаришидан шикоят қилган.

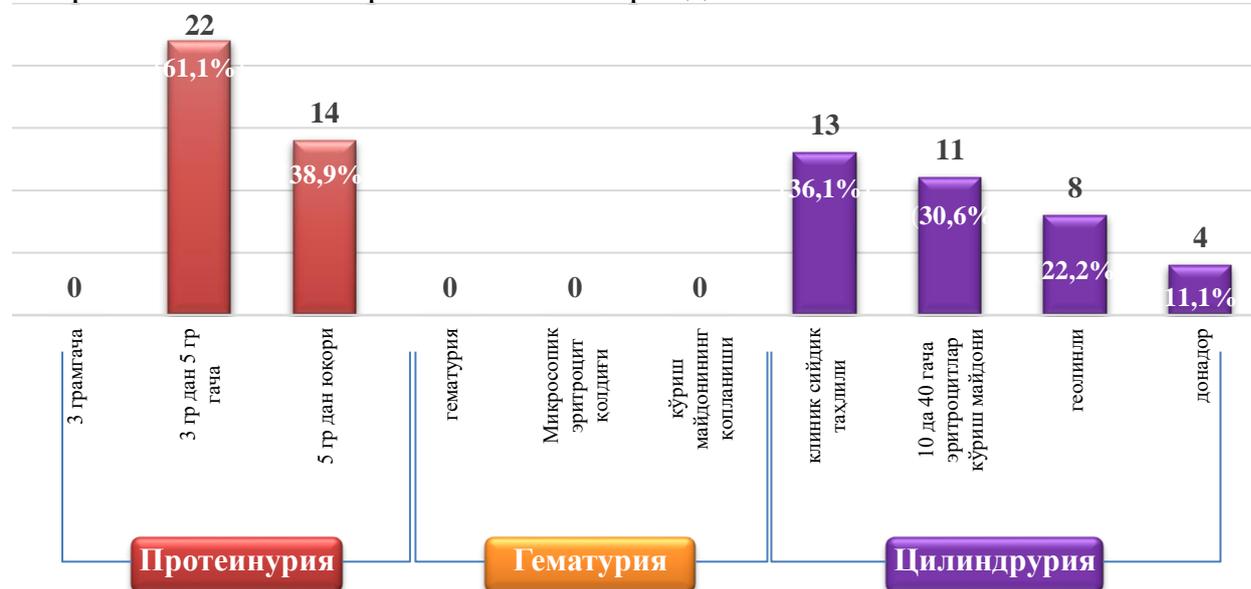
Беморларнинг 56,1 фоизда қон босимининг ошиши кузатилди. Протеинурик ва аралаш формалари билан билан оғриган барча болаларда қорин бўшлиғида эркин суюқлик йиғилиши туфайли қориннинг катталашиши қайд этилган, 2 та беморда перикард, 1 тасида - экссудатив плеврит қайд этилган. Олинган натижаларга кўра, протеинурик шаклдаги СНС билан оғриган беморларнинг 85,7 фоизда ва аралаш шаклдаги 58,4 фоизда гипопроteinемия (42-55г/л), гиперхолестеролемиянинг 76,7 фоизда (8,7-9,8) қайд этилган. Бундан фарқли ўлароқ, макрогематурик шакли билан оғриган

беморларда қон зардобидаги умумий оксил миқдори ва гиперхолестеринемиянинг сезиларли даражада пасайиши аниқланмади.

Ишимизнинг иккинчи босқичида ўрганилаётган гуруҳлардаги болалар ўртасида маълумотлар таҳлили касаллик анамнезини йиғиш, перинатал ва генеалогик анамнез, буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш ва махсус биокимёвий тадқиқот ва ултратовуш текшируви асосида амалга оширилди.

Умумий клиник тадқиқот шикоятларни аниқлаш, объектив ҳолатни ўрганиш, шу жумладан тана вазни индексини ҳисоблаш, систолик босимни, диастолик босимни, юрак уриш тезлигини ўлчаш, шишларни визуал ва пайпаслаб текширувини ўз ичига олган.

Лаборатория тадқиқотлари: лейкоформула билан умумий қон таҳлили; сийдикнинг нисбий зичлиги ва чўкмасини – лейкоцитлар, эритроцитларни (бинокуляр ёруғлик микроскопи -Примо Стар Сарл Зеисс) ўрганиш билан умумий сийдик таҳлили, бактериоскопия ва кўрсатмаларга кўра – сийдикни микробиологик текшириш амалга оширилди.

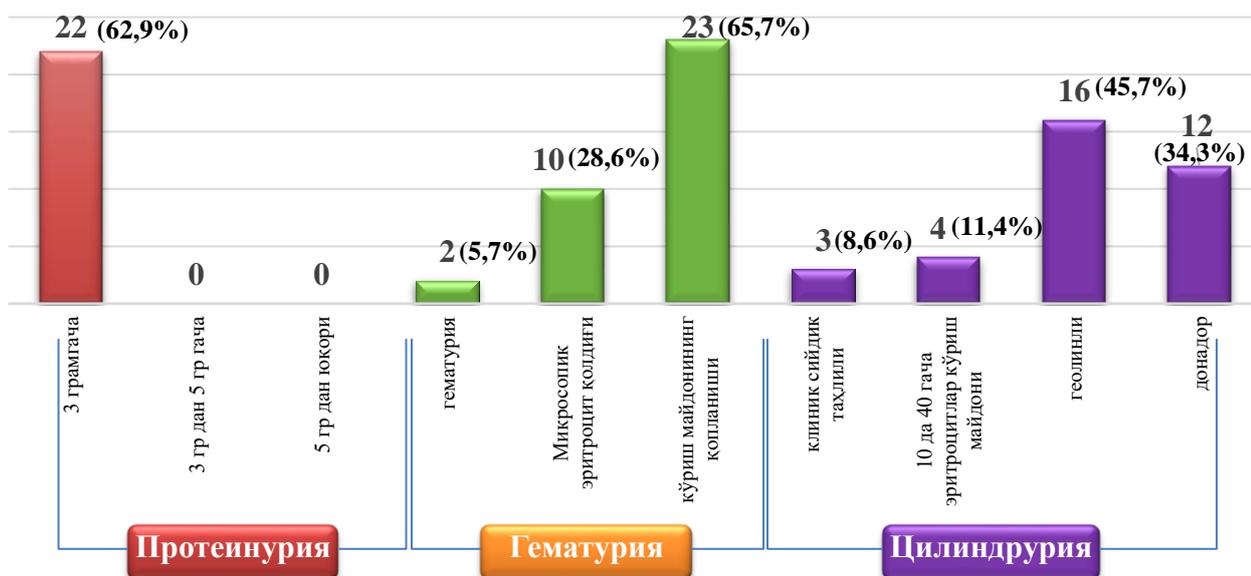


Расм 6. СНС нинг протеинурик шаклида сийдикдаги ўзгаришлар.

Касалликнинг турли формаларида сийдик синдроми турли кўринишларда намоён бўлди.

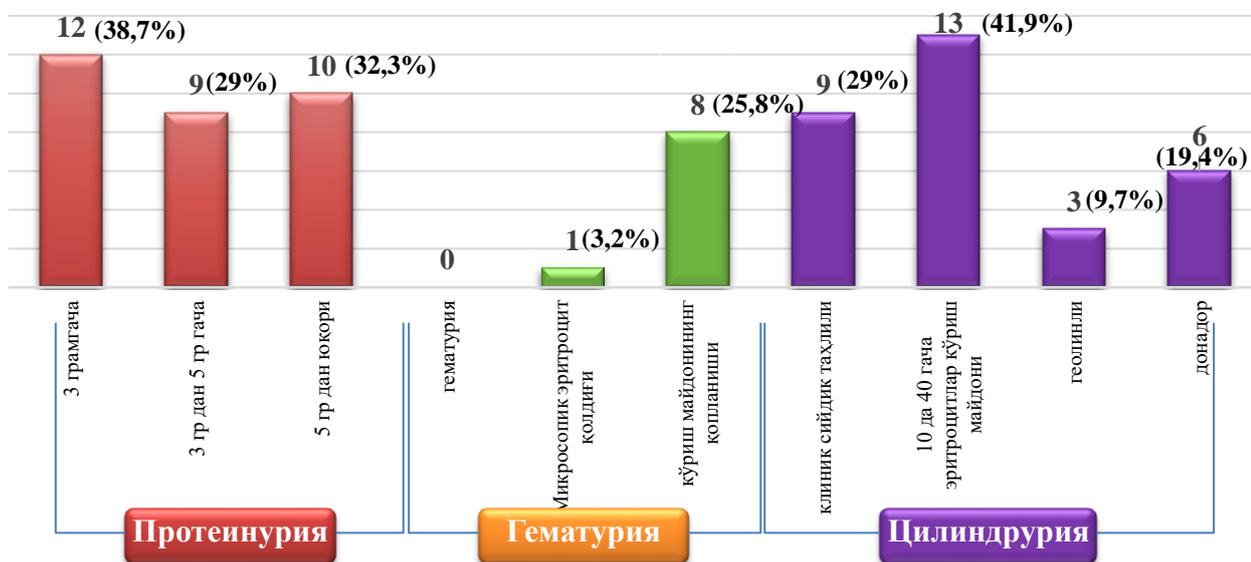
6-расмдан кўришиб турибдики, СНС нинг протеинурик шаклида сийдикда оксил мавжудлиги билан намоён бўлади (қунига 3 дан 5 г гача - 61,1%; қунига 5 г дан ортиқ - 38,9% - сезиларли ўзгаришлар сийдик чўкмасида бўлиб, гиалин (13 бемор - 36,1%), донадор (30,6%) ва эпителий (22,2%) аниқланган.

Макрогематурик шаклда асосий кўринишлар гематурия ва цилиндрүрия бўлиб, сийдик чўкиндисида эритроцитлар (34,3%) ва эпителий (45,6%) устунлик қилади. 22 (62,9%) беморда суткада 3 г гача протеинурия кузатилди. Макрогематурия фақат 2 (5,7%) беморда кузатилган. Сийдикнинг умумий таҳлилида 10 (28,6%) беморда эритроцитлар бутун кўриш майдонини қоплаган, 23 (65,7%) беморда эса кўриш соҳасида 10 дан 40 гача эритроцитлар сони аниқланган (7-расм).



Расм 7. СНС нинг макрогематурик шаклида сийдикдаги ўзгаришлар

Аралаш шаклда (8-расм) асосий кўринишлар протеинурия, микрогематурия ва цилиндрурия бўлиб, сийдик чўкмасида эритроцитлар (19,4%) ва донадор (41,9%) бўлаклари устунлик қилади. 12 (38,7%) беморда суткада 3 г гача протеинурия, 9 (29%) беморда 3 дан 5 г гача протеинурия, 10 (32,3%) беморда 5 г дан ортиқ протеинурия кузатилди. Аралаш шакли бўлган СНС да, беморларда макрогематурия кузатилмади. Сийдикнинг умумий тахлилида 1 (3,2%) беморда эритроцитлар бутун кўриш майдонини қоплаган, 8 (25,8%) беморда эса кўриш соҳасида 10 дан 40 гача эритроцитлар аниқланган.



Расм-8. СНС нинг аралаш шаклида сийдикдаги ўзгаришлар.

Буйрақларнинг структуравий ҳолатини баҳолаш учун Сименс қурилмасининг 4.0 версияси (Ултратовушли сканер) аппаратининг В режимида (кулранг шкала тасвирларда) ултратовуш диагностикаси амалга оширилди. Бирламчи ултратовуш текширувида буйрақлар ҳажми, паренхиманинг қалинлигини, паренхима қатламининг эхогенлиги ва бир маромлиги баҳоланди.

Қон биокимёвий таҳлили. Қон зардобда албумин, креатинин ва сийдик кислотаси ва Цистатин С миқдорини аниқлаш билан оқсил алмашинувини баҳолаш амалга оширилди.

Беморларнинг умумий гуруҳида албумин ва Мочевина кўрсаткичларининг лаборатория тадқиқотлари натижалари.

Жадвал-1

Умумий гуруҳда албумин ва мочевина миқдорининг кўрсаткичлари

	Асосий гуруҳ (n=102)	Назорат гуруҳ (n=27)	Манн-Уитни п-валуе
Албумин (г/л)	25.8±4.3	42.5±7.3	<0.001
Мочевина (ммол/л)	12.2±5.1	6.8±3.1	<0.001

Сурункали нефритик синдромли беморларда албумин ва мочевина даражасини таҳлил қилдик. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, асосий гуруҳ беморларининг қон зардобдаги албумин ва мочевина даражаси назорат гуруҳидаги соғлом болаларникидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилади.

Ривожланиш суръатларини баҳолашда қуйидаги формуладан фойдаланиб амалга оширилган:

$$\text{ГФТ мл/мин/йил} = [(\text{ГФТ2} - \text{ГФТ1}) / \text{T}^* \text{ ой}] \times 12 \text{ ой} \quad (1),$$

бу ерда: ГФТ(СКФ) (1) мл/мин/1.73- беморнинг биринчи ташрифида гломеруляр филтрация тезлиги, ГФТ (2) мл/мин/1.73 – беморнинг иккинчи мурожаатида гломеруляр филтрация тезлиги, T* (ой) – икки мурожаат орасидаги вақт даври.

Умумий қабул қилинган тавсияларга мувофиқ, йилига 0,7-1 мл/мин/ 1.73 м² бўлган ГФТ нинг физиологик пасайиши [128] ва прогрессив, агар ГФТ пасайиши йилига > 1 мл/мин/1.73 м² бўлса ва ҳар йили 5 мл/мин/1.73 м² [170] бўлади.

Шварс формуласи билан Гломеруляр филтрация тезлиги аниқлаш.

Эндоген креатинин клиренсини ҳисоблаш Шварс формуласи билан амалга оширилади. Беморнинг сийдигини йиғиш қийин бўлган ҳолларда қонда креатинин миқдорини аниқлаш учун Шварс формуласига кўра эндоген креатинин клиренсини ҳисоблаш:

$$S_{cr} (\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2) = \frac{0,0484 \times \text{бўй} (\text{см})}{S_{cr} (\text{mmol})}$$

S_{cr} – қонда креатинин миқдори. Бир ёшдан ошган болалар учун 0,0616 коэффиценти олинган.

K – ҳисоблаш коэффиценти

0,33 – 2 ёшгача бўлган эрта туғилган чақалоқлар учун;

0,45 – 2 ёшгача туғилган болалар учун;

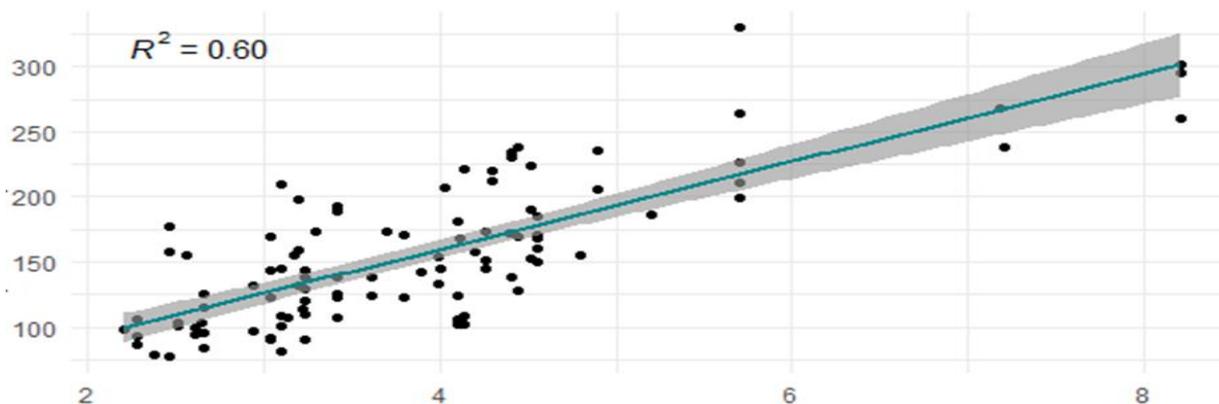
0,55 – 2 – 14 ёшдан катта ўғил ва қиз болалар учун;

0,55 – 14 ёшдан ошган ўғил болалар учун;

S_{cr} – қондаги креатинин миқдори (қон зардобда мкмол / Л)

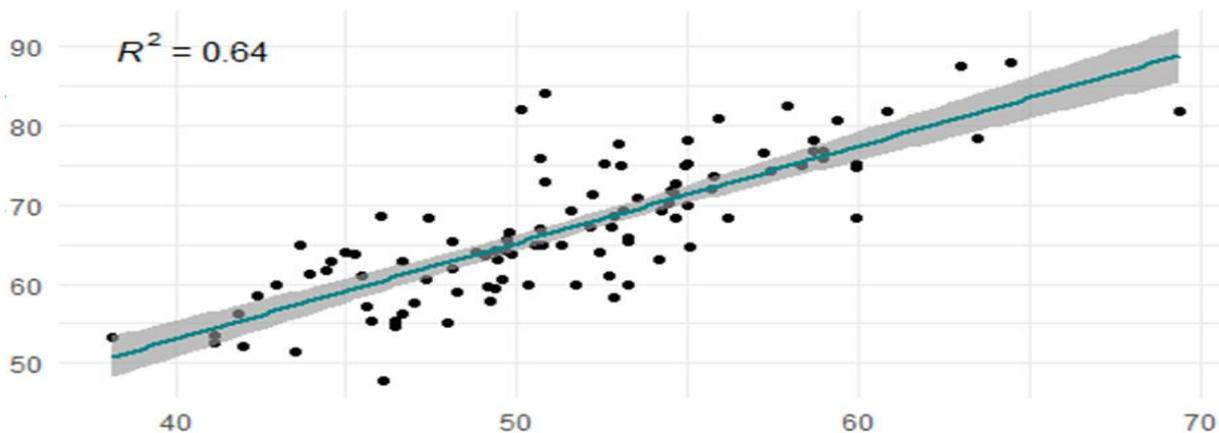
Цистатин С бўйича гломеруляр филтрация тезлигини (ГФТ) аниқлаш учун Тошкентдаги SwiS- LaB лабораториясида иммунотурбидометрик усул билан аниқланди. Бунда Цистатин С ва ГФТ ўртасида аниқ боғлиқлик аниқланди.

Беморларнинг умумий гуруҳида креатинин ва Цистатин С даражалари ўртасидаги чизикли муносабатларнинг натижалари.



Расм 9. Беморларнинг умумий гуруҳида креатинин ва Цистатин С даражалари ўртасидаги чизикли боғлиқлик натижалари. (Цистатин С даражаси)

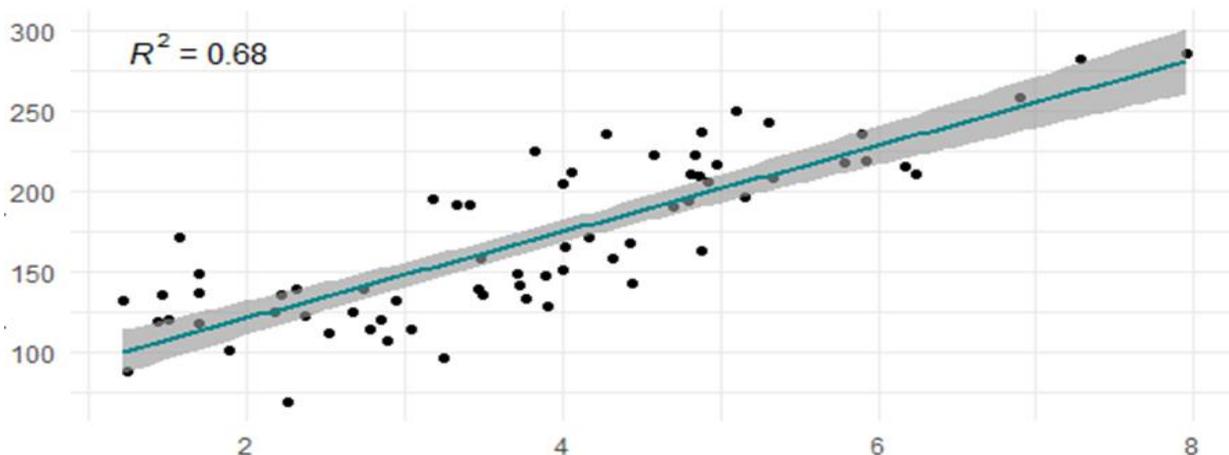
9-расмдан кўришиб турибдики, беморларнинг умумий гуруҳидаги креатинин ва Цистатин С даражалари ўртасидаги Спирмен корреляция коэффиценти қийматларига кўра сезиларли даражада ўртача корреляция даражаси аниқланди ($R^2 = 0,60$, p -қиймати). $<0,001$). (Расм 9)



Расм - 10. Беморларнинг умумий гуруҳида креатинин ва Цистатин С учун ГФТ кўрсаткичлари ўртасидаги чизикли боғлиқлик натижалари. (Цистатин С бўйича ГФТ)

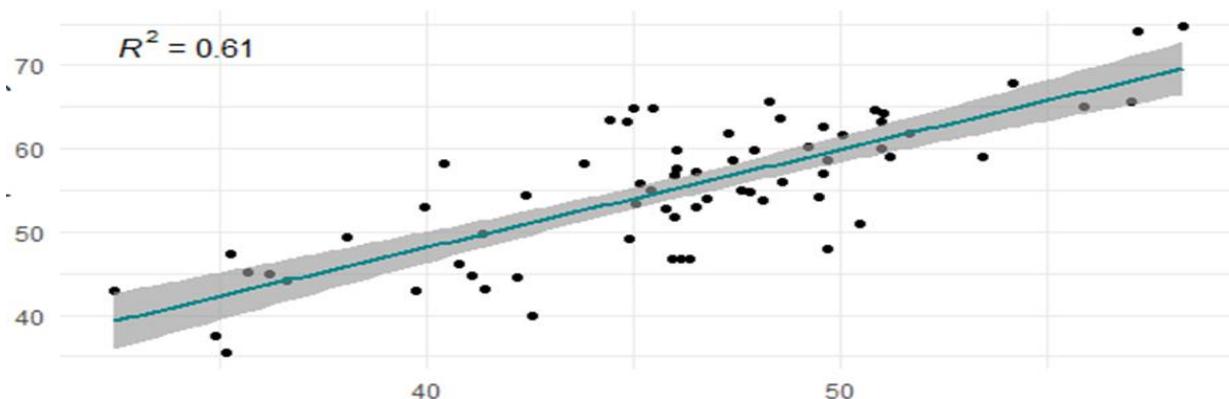
10-расмдан кўришиб турибдики, Цистатин С ва креатинин учун гломеруляр филтрация тезлиги ўртасида сезиларли даражада ўртача корреляция аниқланди. Спирмен даражасидаги корреляция коэффиценти ($R^2 = 0,64$, p -қиймати $<0,001$) га тенг.

Кейинги босқичда ўзгарувчилар ўртасидаги корреляция даражасини аниқлаш учун чизикли регрессия усулидан фойдаланган ҳолда СНС нинг нефротик ва аралаш шакллари билан оғриган беморлар гуруҳида креатинин ва Цистатин С даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш амалга оширилди.



Расм - 11. Протеинурик ва аралаш шакллари билан оғриган долаларда креатинин ва Цистатин С даражалари ўртасидаги чизиқли муносабатларнинг натижалари.
(Цистатин С даражаси)

11-расмдан кўришиб турибдики, нефротик ва аралаш шакллари бўлган беморларда креатинин ва Цистатин С даражалари ўртасидаги Спирмен даражали корреляция коэффициенти қийматларига кўра сезиларли даражада ўртача корреляция даражаси ($R^2 = 0,68$, p -қиймати $< 0,001$) аниқланди.



Расм-12. Протеинурик ва аралаш шакли СНС беморларда креатинин ва цистатин С миқдорлари орасидаги ГФТ ўзаро боғлиқлиги.
(Цистатин С бўйича ГФТ)

Шунингдек, протеинурик ва аралаш шакли беморларда Цистатин С ва креатинин учун гломеруляр филтрация тезлиги (ГФТ) ўртасидаги корреляцияни таҳлил қилдик. 12-расмдан кўришиб турибдики, СНС нинг нефротик ва аралаш шакллари бўлган беморларда Цистатин С ва креатинин учун гломеруляр филтрация тезлиги кўрсаткичлари ўртасида Спирмен даражасидаги корреляция коэффиценти қийматлари бўйича сезиларли даражада ўртача корреляция аниқланди. ($R^2=0,61$, p -қиймати $< 0,001$).

Шундай қилиб, СНС билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида креатинин ва Цистатин С ўртасида ижобий чизиқли корреляция аниқланди. Цистатин С ни мустақил равишда ёки креатинин билан биргаликда ўлчаш ГФТни аниқроқ баҳолашни ва буйрак этишмовчилиги хавфини баҳолашни таъминлайди.

“Сурункали нефритик синдром билан оғриган болаларда ММП-9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП-2 (C536T) rs11551797 генларининг молекуляр-генетик таҳлили”,- деб номланган IV-бобида қон зардобиди протеиназалар ва уларнинг ингибиторлари таркиби молекуляр генетик таҳлил ёрдамида аниқланди.

Болалардаги нефритик синдромда ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 ген аллеллари ва генотиплари частотаси тарқалишидаги тадқиқотларда олинган натижаларга кура умумий касаллар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 генининг, назорат гуруҳига нисбатан касаллар гуруҳида 1,66 мартага кўп аниқланган бўлиб, (OR= 2,058; $\chi^2=4.152$ ($p=0.041584$); 95% CI: 0.464 >0.861> 1.597), асосий аҳамиятга эга GG генотиби аниқланди. ММП9 (A-8202G) rs11697325 генининг AA генотиби ишончлилиқ тенденциясига эга, протектив эффект олиб борган ва кўпинча назорат гуруҳида учраган (OR=0,466; $\chi^2=3.527$ ($p=0.060362$); 95% CI: 0.207 >0.466> 1.045) (Жадвал 2).

Жадвал 2

Умумий гуруҳда ММП-9 (A8202G) ва ТИМП-2 (C536T) генотипларнинг тарқалиш кўрсаткичлари

Генотип ММП9 (A8202G)	Касаллар, n=102	Касаллар, %	Ген отип	Назорат n=67	Назорат %	χ^2	OR (95% CI)
A	77	37,75	A	68	50,75	2.674 (p=0,101 998)	0.461 >0.704> 1.073
G	127	62,25	G	66	49,25		0.932 >1.421> 2.167
A/A	13	12,75	A/A	16	23,88	3.527 (p=0.060 362)	0.207 >0.466> 1.045
A/G	51	50,00	A/G	36	53,73	0.225 (p=0.634 954)	0.464 >0.861> 1.597
G/G	38	37,25	G/G	15	22,39	4.152 (p=0.041 584)	1.021 >2.058> 4.148
Генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797	Асосий n=102	Асосий %	Ген отип	Назорат, n=27	Назорат, %	χ^2	OR (95% CI)
C	200	98,04	C	132	98,51	0.2 (p=0.654 689)	0.224 >0.758> 2.567
T	4	1,96	T	2	1,49		0.39 >1.32> 4.472
C/C	98	96,08	C/C	65	97,01	0.104 (p=0.747 587)	0.134 >0.754> 4.236
C/T	4	3,92	C/T	2	2,99	0.104 (p=0.747 587)	0.236 >1.327> 7.453
T/T	0	0,00	T/T	0	0,00		

ТИМП-2 (C536T) rs11551797 генотиплаш натижасида, умумий гуруҳда ҳеч қандай ахамиятли ассоциациялар аниқланмаган.

Жадвал 3

СНС нинг макрогематурик шакли билан огриган болаларда ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 генотипларнинг тарқалиши

Генотип ММП9 (A-8202G)	Беморлар n=35	беморлар %	Генотип	Назорат n=67	Назорат %	χ^2	OR (95% CI)
A	29	41,43	A	68	50,75	1.601 (p=0.2058 12)	0.383 >0.687< 1.231
G	41	58,57	G	66	49,25		0.812 >1.457< 2.612
A/A	4	11,43	A/A	16	23,88	2.261 (p=0.1326 33)	0.126 >0.411< 1.343
A/G	21	60,00	A/G	36	53,73	0.366 (p=0.5449 5)	0.564 >1.292< 2.96
G/G	10	28,57	G/G	15	22,39	0.475 (p=0.4906 61)	0.546 >1.387< 3.52
Генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797	бемор n=35	бемор %	Генотип	Назорат, n=67	назорат, %	χ^2	OR (95% CI)
C	69	98,57	C	132	98,51	0.001 (p=1)	0.093 >1.045< 11.734
T	1	1,43	T	2	1,49		0.085 >0.957< 10.736
C/C	34	97,14	C/C	65	97,01	0.001 (p=1)	0.092 >1.046< 11.955
C/T	1	2,86	C/T	2	2,99	0.001 (p=1)	0.084 >0.956< 10.924
T/T	0	0,00	T/T	0	0,00		

Эслатма: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф

3-жадвалда кўрсатилганидек, нефритик синдромнинг макрогематурик шакли бўлган болалар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП1 (C536T) rs11551797 генларининг аллеллари ва генотипларини генотиплаш натижалари бўйича кейинги таҳлиллар ўтказилди. СНС протеинурик шакли бўлган беморларнинг умумий гуруҳи ва кичик гуруҳидан фарқли ўларок, ўрганилган аллел вариантлари ва генотипик бирикмаларнинг пайдо бўлиш частотасида сезиларли фарқлар кузатилмади, эҳтимол бу намунадаги беморлар сонининг чекланганлиги билан боғлиқ ва намунанинг кенгайиши билан янада муҳим кўрсаткичларни олиш мумкин. (OR= 0.546; $\chi^2=0.475$ (p=0.490661); 95% CI: 0.546 >1.387> 3.52).

Нефритик синдромнинг протеинурик формаси билан касалланган болалар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 генотипларнинг тарқалишида, нефритик синдромнинг нефротик формаси билан касалланган болалар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 ген аллелларини ва генотипларини генотиплаш натижалари тақдим қилинган. Ушбу гуруҳ беморларда ҳам генотип GG ММП9 (A-8202G) rs11697325 гени назорат гуруҳига нисбатан 1.86 баробар кўплиги аниқланган. (OR= 2,476; $\chi^2=4.216$ (p=0.04004); 95% CI: 1.03 >2.476> 5.952) (Жадвал 4).

Жадвал 4

СНС нинг протеинурик шакли билан огриган болаларда ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 генотипларнинг тарқалиши

Генотип ММП9 (A-8202G)	Касаллар, n=36	Касал, %	Генотип	Назорат, n=67	Назорат, %	χ^2	OR (95% CI)
A	27	37,50	A	68	50,75	3.307 (p=0.068982)	0.324 >0.582< 1.045
G	45	62,50	G	66	49,25		0.957 >1.717< 3.083
A/A	6	16,67	A/A	16	23,88	0.726 (p=0.394338)	0.225 >0.638< 1.805
A/G	15	41,67	A/G	36	53,73	1.364 (p=0.242922)	0.271 >0.615< 1.394
G/G	15	41,67	G/G	15	22,39	4.216 (p=0.04004)	1.03 >2.476< 5.952
Генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797	Касаллар n=36	Касаллар %	Генотип	Назорат n=67	Назорат, %	χ^2	OR (95% CI)
C	71	98,61	C	132	98,51	0.004 (p=1)	0.096 >1.076< 12.07
T	1	1,39	T	2	1,49		0.083 >0.93< 10.43
C/C	35	97,22	C/C	65	97,01	0.004 (p=1)	0.094 >1.077< 12.299
C/T	1	2,78	C/T	2	2,99	0.004 (p=1)	0.081 >0.929< 10.604
T/T		0,00	T/T	0	0,00		

Эслатма: χ^2 – Пирсон бўйича ишончлик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф

СНС нинг аралаш шакли билан огриган болаларда ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 генотипларнинг тарқалиши

Генотип ММП9 (A-8202G)	Больн ые, n=31	Больн ые, %	Геноти п	Контр оль, n=67	Контро ль, %	χ^2	OR (95% CI)
A	21	33,87	A	67	50,75	4.869 (p=0.027336)	0.266 >0.497< 0.929
G	41	66,13	G	66	49,25		1.076 >2.012< 3.76
A/A	3	9,68	A/A	16	23,88	2.736 (p=0.098135)	0.092 >0.342< 1.274
A/G	15	48,39	A/G	36	53,73	0.243 (p=0.622384)	0.344 >0.807< 1.894
G/G	13	41,94	G/G	15	22,39	3.968 (p=0.046369)	1.002 >2.504< 6.257
Генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797	Больн ые, n=31	Больн ые, %	Геноти п	Контр оль, n=67	Контро ль, %	χ^2	OR (95% CI)
C	60	96,77	C	132	98,51	0.637 (p=0.424808)	0.063 >0.455< 3.304
T	2	3,23	T	2	1,49		0.303 >2.2< 15.991
C/C	29	93,55	C/C	65	97,01	0.651 (p=0.419924)	0.06 >0.446< 3.324
C/T	2	6,45	C/T	2	2,99	0.651 (p=0.419924)	0.301 >2.241< 16.699
T/T		0,00	T/T	0	0,00		

Эслатма: χ^2 – Пирсон буйича ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф

Нефритик синдромнинг аралаш формаси (жадвал 5) билан касалланган болалар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 генотипларнинг тарқалишида нефритик синдромнинг аралаш формаси билан касалланган болалар гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 ва ТИМП2 (C536T) rs11551797 ген аллелларини ва генотипларини генотиплаш натижалари тақдим қилинган. Касалларнинг кичик гуруҳида ММП9 (A-8202G) rs11697325 генининг тадқиқот қилинган ишончли аҳамиятга эга А аллел варианты аниқланди, бу аллел ушбу касаллар кичик гуруҳида OR= 0,497; $\chi^2= 4.869$ (p=0.027336); 95% CI: 0.266 >0.497< 0.929 кўрсаткичлар билан протектив аҳамиятга эга, шунингдек G аллел учун ишончли қийматлар (OR= 2,012; $\chi^2=4.869$ (p=0.027336); 95% CI: 1.076 >2.012< 3.76) аниқланди. Генотиплар тарқалиши анализида, ММП9 (A-8202G) rs11697325 генининг GG

генотиби касаллар гуруҳида назоратга нисбатан 1,9 марта кўпроқ аниқланди (OR= 2,504; $\chi^2=3.968$ (p=0.046369); 95% CI: 1.002 >2.504> 6.257).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар анализи гувоҳлик берадики, ММП9 (A-8202G) rs11697325 генининг GG генотипининг нефритик синдромнинг ривожланиши билан, хусусан унинг протеинурик ва аралаш формасини ривожланиши билан боғлиқдир. Аниқланган ассоциациялар тадқиқот қилинаётган патологиянинг муҳим диагностик ва прогностик маркерлари сифатида хизмат қилиди.

Сурункали нефритик синдромнинг патогенетик механизми тўқималарни қайта қуриш жараёнларини кучайтириши мумкин бўлган "протеолиз-антипротеолиз" тизимида оксидловчи стресс ва мувозанатнинг ортиқча маҳсулотларини ҳосил бўлиши билан тизимли яллиғланиш реакциясини фаоллаштириши деб ҳисоблаш мумкин. Матриксали металлопротеиназалар (ММП) турли сабабларга кўра тўқималарни қайта тиклашнинг асосий омиллари ҳисобланади. Булар оксиллар, улар онтогенезнинг турли босқичларида барча тўқималарда мавжуд бўлиб, интенсив қайта тикланиш шароитида нозик тартибга солинади ва фаоллашади. Улар хужайра юзасида ҳам, хужайралараро бўшлиқда ҳам ажралиб чиқади ва физиологик ва патологик шароитларда ишлайди. Тўқималарда ММПларнинг фаоллиги уларнинг генларининг экспрессион даражаси ва активаторлар ва ўзига хос тўқима ингибиторлари - ТИМП мавжудлигига боғлиқ. ТИМП бир вақтнинг ўзида ММП нинг концентрацияси ошиши билан ишлаб чиқарилади. Патологик шароитда, тегишли генларнинг транскрипцион фаоллиги билан тартибга солинадиган, ММПларнинг ишлаб чиқарилиши ошиши ва структурасининг ўзгаришлар юз беради, бу яллиғланиш реакциясининг кучайишига ва тўқималарнинг йўқ қилинишига олиб келади. Матриксали металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқима ингибиторларининг (ТИМП) сийдик тизимининг патологиясидаги ролини эса ушбу жараён билан тушунтирилади.

Шунингдек, диссертациянинг 4- бобида қон зардобидидаги Цистатин С нинг ММП-9 ва ТИМП-2 полиморф генлари билан узаро боғлиқлигини аниқлади.

Жадвал 6

Асосий беморлар гуруҳида ва соғлом болаларда Цистатин С ўртача миқдорининг нинг генотип ММП9 (A-8202G) rs11697325 тарқалишига боғлиқлиги.

ММП9 (A-8202G) rs11697325	Асосий гуруҳ (n =102)	Назорат гуруҳ (n=67)	p-value
AA	1.64±2.31	1.23±2.55	0.57
AG	2.56±2.38	1.22±1.47	<0.001
GG	3.38±2.46	1.12±2.04	<0.001

Беморларнинг умумий гуруҳида Цистатин С даражаси AA генотипига эга бўлган беморларга нисбатан AG генотиби билан 1,56 марта ва патологик GG генотиби билан мос равишда 2,06 баравар юқорилиги қайд қилинди. Назорат гуруҳи билан солиштирганда, AG ва GG генотиплари бўлган беморларда Цистатин Снинг сезиларли даражада юқори ўртача даражалари аниқланди, AA генотипига эга бўлган беморларда эса Цистатин С нинг ўртача даражаси назорат гуруҳидан статистик жиҳатдан фарқ қилмади. (Жадвал 6).

Жадвал 7

Асосий беморлар гуруҳида ва соғлом болаларда Цистатин С ўртача миқдорининг нинг генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797 тарқалишига боғлиқлиги.

Генотип ТИМП2 (C536T) rs11551797	Асосий гуруҳ (n=102)	Назорат гуруҳ (n=67)	p-value
CC	1.94±2.85	1.41±2.31	0.22
CT	2.18±2.93	1.25±2.26	0.40
TT	0.0	0.0	NA

Асосий беморлар гуруҳида ва соғлом болаларда Цистатин С ўртача миқдорининг 7-жадвалдан кўриниб турибдики, генотип ТИМП2(C536T) rs11551797 га боғлиқлиги умумий гуруҳда ҳам назорат гуруҳига ҳам боғлиқлик кузатилмаган.

Жадвал 8

Асосий беморлар гуруҳида ва соғлом болаларда Цистатин С ўртача миқдорининг нинг генотип ММП9(A-8202G) нинг тарқалишига боғлиқлиги.

Ген ММП9 (A-8202G)	Асосий гуруҳ n=102 n (%)	Назорат Гуруҳи n=67 n (%)	χ^2	OR (95% CI)
A	46 (32,8%)	62 (49,25%)	3.94 (p=0.046)	0.371 > 0.607 > 0.993
G	88 (67,16%)	72 (50,74%)		1.006 > 1.647 > 2.695
A/A	13 (12,75%)	22 (23,88%)	4.46 (p=0.03)	0.161 > 0.387 > 0.934
A/G	22 (50,0%)	24 (53,73%)	0.91 (p=0.337)	0.632 > 1.551 > 3.804
G/G	32 (37,25%)	21 (22,39%)	4.46 (p=0.03)	1.070 > 2.578 > 6.212

8-Жадвалдан кўриниб турибдики, беморлар гуруҳида G аллел варианты назорат гуруҳларига қараганда 1,64 марта аниқланган (OR= 1,647; $\chi^2=3,94$ (p=0,046); 95% CI: 1,006 > 1,647 > 2,695). Бундан ташқари, ушбу геннинг GG генотиби беморлар гуруҳида назорат гуруҳига қараганда 2,57 марта кўп аниқланган (OR= 2,578; $\chi^2=4,46$ (p=0,034); 95% CI: 1,070 > 2,578 > 6,212). Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, ММП9 генининг (A-8202G) rs11697325 AA генотипининг мавжудлиги ҳимоя таъсирига эга ва назорат гуруҳида кўпроқ тарқалган (OR = 0,387; $\chi^2 = 4,46$ (p = 0,034); 95% CI: 0,161 > 0,387 > 0,934) ва кўпинча Цистатин С даражаси паст бўлган беморларда кўпроқ учраган. Болаларда учрайдиган сурункали нефротик синдромда потологик аллел GG генотипларининг учраши билан биргаликда, Цистатин Снинг миқдори 1,57 ва 1.92 марта кўп бўлган. Назорат гуруҳида эса ўзгариш бўлмаган. Шуниси аниқландики, тўқима ингибитори ва Цистатин С орасида эса ўзгаришлар бўлмаган. Шундай қилиб, ўзида цинк сақловчи металлопротеиназа полиморф генларининг ММП9 (A-8202G) rs 11697325, сурункали буйрак касалликларини аниқлашдаги, ГФТни белгилашда муҳим ўрин тутадиган Цистатин С билан боғлиқлиги, ушбу кўрсаткични муҳимлигини белгилайди.

ХУЛОСАЛАР

«Болалардаги сурункали нефритик синдромда матриксли металопротеиназа полиморф генлари, ҳамда унинг тўқимавий ингибиторларининг роли» мавзусидаги фалсафа доктори диссертацияси (PhD) бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Болаларда сурункали нефритик синдромнинг клиник-лаборатор хусусиятлари; аста-секин ривожланиши, кўнгил айланиши, қусиш, қоринда оғрик, чегараланган шишлар, иштаханнинг пастлиги, олигурия ва қонда Цистатин С миқдорининг ошиши аниқланган. Кузатилиётган беморларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичлари сурункали нефритик синдромнинг турли шакллари билан оғриган болаларда кўрсаткичларни ҳар хиллиги ва ривожланиш динамикасининг бир хил эмаслигини тасдиқлайди.

2. Болаларда учрайдигин сурункали нефритик синдромда металопротеиназа-9 (A-8202G) rs 11697325 полиморф генлари, ҳамда унинг тўқимавий ингибиторларининг (ТИМП-2) (C536T) rs 11551797, аллел ва генотип частоталарининг тарқалишини аниқлашда, MMP9 (A-8202G) rs 11697325 геннинг GG генотиби билан боғлиқлиги аниқланган;

3. Болаларда учрайдиган сурункали нефритик синдромда MMP-9 полиморф генлари, ҳамда Цистатин С миқдори билан тўғри корреляция аниқланди.

4. MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 ва ТИМП-2 (C536T) rs 11551797 генларининг полиморф маркерларига қараб болаларда сурункали нефритик синдромнинг клиник хусусиятларини баҳолашда, MMP-9 (A-8202G) rs 11697325

гени, GG генотипининг касаллик клиник кўриниши, унинг протеинурик ва аралаш шакллари билан боғлиқлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

БОЗОРОВА НИГИНА СОБИРЖОНОВНА

**РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ЕЕ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ НЕФРИТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Самарканд – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.2.PhD/Tib1682

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Зиядуллаев ШухратХудойбердиевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Рустамов Мардон Рустамович
доктор медицинских наук, профессор

Холматова Барно Турдиходжаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ижевская Государственная Медицинская Академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023г. в _____ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12. 2019.Tib.102.01. (Адрес: город Самарканд, улица М.Улугбека, дом 70 А, №2 клиника СамГМУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии), Тел/факс: 0(366)-233-58-92, 233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 года.

(протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года).

А.М. Шамсиев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.З. Шодиккулова

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ж.О. Атакулов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день хронический нефритический синдром является одним из наиболее тяжелых заболеваний почек у детей, характеризующимся быстрым прогрессированием и развитием множества осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...хронический нефритический синдром занимает 2-е место среди основных форм патологии почек, характерных для детского возраста, и в последние 10 лет заболеваемость хроническим нефритическим синдромом неуклонно прогрессирует и составляет 36,8% всех заболеваний почек.»¹ В настоящее время в связи со сложностью ранней диагностики заболевания у больных с хроническим нефритическим синдромом трудно прогнозировать продолжительность, своевременно их выявить и выбрать наиболее адекватный метод для полноценной реализации лечебно-диагностического процесса, определения оптимальных сроков их применения и лечения больных с данными заболеваниями. Оценка результатов - проблема, требующая решения в практике нефрологии. Если эту патологию вовремя не диагностировать и не лечить, она может привести к тяжелым последствиям, инвалидности и огромным затратам, диализу и трансплантации почек. Хронический нефритический синдром у детей имеет медицинское и социальное значение, при этом возникают различные представления о патогенезе заболевания, взаимосвязи иммунной системы организма, неблагоприятном прогнозе, трудностях диагностики и лечения.

Во всём мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование механизмов развития хронического нефритического синдрома у детей, методов диагностики, лечения и профилактики на ранней стадии. В этом отношении определение клинико-лабораторных характеристик хронического нефритического синдрома у детей, своевременная диагностика, оценка факторов, способствующих развитию данного заболевания, определение роли аллеля и генотипа полиморфных генов, принадлежащих к группе металлопротеиназ, и проведение научных исследований, направленных на изучение связи между концентрацией Цистатин С в сыворотке крови является своевременным.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, в частности, на раннюю диагностику заболеваний почек у детей, совершенствование методов лечения и профилактики заболевания и достигаются определенные результаты. В связи с этим решаются задачи «повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрения высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создания патронажной службы, поддержка здорового

¹Информационный бюллетень ВОЗ. 2 августа 2019 г. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/нефрология>

образа жизни и эффективная диагностика заболеваний»². Исходя из этих задач, определить причины и патогенез развития хронического нефритического синдрома у детей, оценить роль полиморфных генов ММП-9 и его тканевых ингибиторов ТИМП-2 в развитии заболевания, доказать наличие изменения полиморфных генов и то, что это приводит к хронической форме, изменение количества цистатина С и обосновав его место в ранней диагностике, позволяет снизить инвалидизацию и смертность за счет разработки индивидуально дифференцированных программ лечения и профилактики.

Данное диссертационное исследование основано на Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указе Республики Узбекистан № ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «Коренное совершенствование системы здравоохранения Республики Узбекистан». Постановление Президента Республики Узбекистан от 28 июля 2021 года № PQ-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированных медицинская помощь в сфере здравоохранения» и другие нормативно-правовые документы, относящиеся к этой деятельности, служат в определенной мере для реализации поставленных задач.

Соответствие исследования ведущим направлениям научно-исследовательских работ в республике Узбекистан.

Данное исследование выполнена соответствии VI «Медицина и фармакология» с существенным направлением развития науки и технологий республики Узбекистан.

Степень изученности проблемы. В настоящее время хронический нефритический синдром часто связывают с развитием хронического гломерулонефрита, протекающего тяжело и вызывающего множество осложнений (Макарова Т.П., 2019). Согласно по МКБ-10 хроническому нефритическому синдрому присвоен код N03. Авторы показали, что хронический нефритический синдром и хронический гломерулонефрит определяются одним кодом (№ 03) по МКБ. Поскольку морфологическая форма хронического гломерулонефрита различна, точно диагностировать его можно только при биопсии. Поэтому в ближайшие 5 лет используется термин «хронический нефритический синдром» (Н.П. Шабалов-2019).

По данным литературы, механизм развития гломерулярной патологии в первую очередь является результатом генетической слабости Т-клеток иммунной системы. В конечном итоге это приводит к нарушению процессов восстановления отделов почки, т. е. проявляется в последующем изменении антигенной структуры нефрона и образовании иммунных комплексов. При этом скорость распространения иммунных комплексов в клетке приводит к тому, что вопрос о патогенезе нефритического синдрома остается открытым

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

(Вялкова А.А. 2019). В развитии хронического нефритического синдрома важны три основных механизма: иммунный, гемодинамический и метаболический. Однако наиболее важным в развитии нефритического синдрома является первый из этих факторов, и только в 90-е годы были подтверждены сообщения об обнаружении иммунных комплексов в клубочках и периферической крови, была разработана эта концепция, а позднее и теория иммунокомплексного развития гломерулонефрита (Смирнов А.В. 2018).

В последние годы показано, что развитие процесса в патогенезе заболевания локализовано в пораженных участках базальной мембраны клубочка, что большее количество антителопродуцирующих клеток связывается с антигеном и вырабатывает антитела с образованием иммунный комплекс (Крутова А.С. 2020). Кроме того, происходит активация системы комплемента, которая, в свою очередь, привлекает нейтрофилы в клубочки. Нейтрофилы в области базальной мембраны при фагоцитозе комплексов выделяет лизосомальные ферменты, и эти ферменты называются матриксными металлопротеиназами, которые повреждают мембрану (Байко С.В. 2020). Матриксная металлопротеиназа (ММП) стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток, в результате чего развивается состояние патологической пролиферации гломерулярных клеток. В настоящее время изучено 28 различных типов матриксных металлопротеиназ, полиморфные гены матричных металлопротеиназ-9 (ММП-9) важны при заболеваниях почек (Чеботарева Н.В. 2018).

В Узбекистане изучено значение иммунной системы в развитии нефритического синдрома, исследование маркеров указывающих на высокий риск развития заболевания, т.е. возникновение стойких склеротических изменений, причиной которая является ранний переход данного организма на искусственное вскармливание, факторы внешней среды, различные аллергены действующих на клеточном уровне (Каримжонов И.А. 2019). Проблема генетической предрасположенности в развитии заболевания, влияния наследственности, в патологический процесс на клеточном уровне до настоящего времени до конца не изучена.

На основании изложенного изучение полиморфных генов ММП-9 и ее тканевых ингибиторов ТИМП-2 у детей с хроническим нефритическим синдромом открывает новые направления диагностики заболевания и позволяет проводить научные исследования, направленные на совершенствование схем лечения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнена в соответствии с планом НИР № 01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2020-2022 гг.), научно-

исследовательского проекта Самаркандского государственного медицинского университета

Цель исследования определить значение генетических факторов в развитии хронического нефритического синдрома у детей и уточнить особенности клинического течения.

Задачи исследования:

определение клинико-лабораторные особенности хронического нефритического синдрома у детей;

определение распределения частот аллелей и генотипов полиморфных генов металлопротеиназы-9 (ММП-9) и ее тканевых ингибиторов (ТИМП-2) при хроническом нефритическом синдроме у детей;

определение взаимосвязи между аллелью и генотипом полиморфных генов ММП-9, ТИМП-2 и концентрацией Цистатин С в сыворотке крови у детей с хроническим нефритическим синдромом;

Оценить клинических особенностей хронического нефритического синдрома у детей на основе полиморфных маркеров генов ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 и ТИМП-2 (С536Т) rs 11551797.

Объект исследования: Обследованы 129 больных детей, в возрасте от 5 до 15 лет, находившихся на лечении в нефрологическом отделении а областном детском многопрофильном медицинском центре в период с 2020 по 2022 гг.

Предмет исследования служили венозная кровь, сыворотка и моча больных для общеклинического, лабораторного, биохимического и ПЦР метода генотипирования.

Методы исследования. В исследовании использовали общеклинические, инструментальные, биохимические, турбидометрические, молекулярно-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена взаимосвязь между степенью тяжести течения, клиническими проявлениями (постепенность развития, диспепсия, боли в животе) и повышением уровня Цистатина С в крови у детей с хроническим нефритическим синдромом;

впервые выявлено, что при хроническом нефритическом синдроме у больных с генотипом ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 развитие склеротических очагов за счет усиления процессов пролиферации отягощает клиническое течение заболевания;

доказано, что у детей с хроническим нефритическим синдромом полиморфные гены ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 и его тканевой ингибитор ТИМП-2 (С536Т) rs 11551797 являются ранними диагностическими маркерами;

впервые доказано прогностическое значение аллелей генов ММП-9 (А-8202G) rs 11697325 и их гомозиготного генотипа G/G в определении риска развития заболевания у детей с хроническим нефритическим синдромом.

Практическая значимость работы:

рекомендована в прогнозировании развития хронического нефритического синдрома у детей использовать генотипы AA, AG, GG, полиморфизма MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 и генотип TT, CC, CT полиморфизма TIMP-2 (C536T) rs 11551797;

разработана эффективная стратегия методики превентивной профилактики, опираясь на генетическую индивидуальность путём оценки полиморфных генов MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 и TIMP-2 (C536T) rs 11551797 у детей с хроническим нефритическим синдромом;

доказано, что для ранней диагностики и своевременного начала лечения Цистатин С является более точной оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с хроническим нефритическим синдромом;

предложено, что при оценке хронического нефритического синдрома у детей, изменения полиморфных генов MMP-9 (A-8202G) rs11697325 и его тканевого ингибитора TIMP-2 (C536T) rs 11551797 в качестве важного диагностического и прогностического маркера заболевания.

Достоверность результатов исследования основана на теоретических подходах и методах, использованных в исследовании, методологической точности проведенного исследования, отборе достаточного количества пациентов, современности используемых методов, ранней диагностике хронического нефритического синдрома. У детей на основе взаимодополняющих клинико-лабораторных, инструментальных, генетических и статистических методов исследования и меры, направленные на прогнозирование исхода события, основаны на том, что специфичность мер сопоставляется с международным и местным опытом, а заключение на основании подтверждения полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в выяснении патогенетических механизмов развития хронического нефритического синдрома у детей, симптомокомплексную оценку, определении уровня маркеров воспаления в почечных клубочках, определении генетической слабости клеток в развитии хронизации заболевания, роли генов в развитии данной патологии у детей узбекской популяции и определением клинических особенностей течения заболевания в зависимости от ассоциации полиморфных маркеров генов.

Практическая значимость исследования заключается в обосновании рекомендаций по использованию клеточно-генетических показателей в качестве дополнительных критериев диагностики и прогноза хронического нефритического синдрома, профилактике осложнений за счет совершенствования методов ранней диагностики и прогнозирования хронического нефритического синдрома путем выявления генетических маркеров в модели предлагаемого алгоритма.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов исследований по использованию молекулярно-генетических тестов для своевременной диагностики хронического нефритического синдрома у детей: разработана и утверждена методическая рекомендация “Роль полиморфных генов матриксной металлопротеиназы и ее генетических ингибиторов в развитии хронического нефритического синдрома у детей” (Министерство здравоохранения от 30.05.2022 справка № 8н-р/554). Данная методическая рекомендация позволила прогнозировать развитие хронического нефритического синдрома у детей и совершенствовать меры профилактического мероприятия;

разработана и утверждена на основании научных результатов исследований по ранней диагностике и прогнозированию хронического нефритического синдрома “Динамика клинико-лабораторных показателей при нефритическом синдроме у детей”, (Министерство здравоохранения от 30.05.2022 справка № 8н-р/555). Данная методическая рекомендация позволила оптимизировать диагностику и лечебную тактику при различных формах нефритического синдрома у детей;

полученные результаты были внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в Республиканском детском Национальном медицинском центре, в 1-й клинике Самаркандского Государственного медицинского университета, в Самаркандском областном детском многопрофильном медицинском центре (заключения Минздрава №8 н-з/324 от 21 июня 2022 года). Применение полученных результатов на практику позволило снизить частоту рецидивов заболевания у детей, предотвратить осложнения заболевания, улучшить качество жизни больных, диагностировать и предотвратить заболевание.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 3-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 статей, 5 из которых опубликованы в республиканских и 2 зарубежных журналах, все они опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность, значения проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, востребованность исследования, показано соответствие исследования ведущим направлениям развития науки республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедренных в практику результатов исследования, даются сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Хронический нефритический синдром у детей: современное состояние проблемы» представлен обзор литературы, раскрывающий суть проблемы хронического нефритического синдрома у детей ее этиопатогенез, современные методы диагностики, а также актуальные вопросы ведения больных с данной патологией.

Во второй главе диссертации «Клиническая характеристика материала и методы исследований» дана общая характеристика исследований, основанных на обследовании 102 больных с нефритическим синдромом, которые были госпитализированы в нефрологическое отделение ОДММЦ за период с 2020 по 2022 годов. Больные были разделены на 2 группы: основная группа 102 детей и контрольная 27 детей.

Контрольную группу составили 27 практически здоровых детей аналогичного возраста с благоприятным семейным анамнезом 3-семейной поликлиники города Самарканда.

Таблица 1.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Обследованные дети	Пол	Возраст			Всего
		5-7 лет	8-11 лет	12-15 лет	
Дети с ХНС	Мальчики	24(36,9%)	18(27,7%)	23(35,4%)	65(100%)
	Девочки	13(35,1%)	13(35,1%)	11(29,8%)	37(100%)
Контрольная группа	Мальчики	8(61,5%)	4(30,8%)	1(7,7%)	13(100%)
	Девочки	6(42,8%)	6(42,8%)	2(14,4%)	14(100%)
Всего		51(39,5%)	41(31,8%)	37(28,7%)	129(100%)

В основной группе в данном исследовании участвовали 102 пациента с хроническим нефритическим синдромом. Средний возраст пациентов с ХНС составило 10.28 ± 3.76 с диапазоном от 5 до 15 лет. Из них 65 (63.7%) пациентов составили мужского пола и 37 (36.3%) пациентов женского пола. Распределение больных по возрастным группам приведены на таблице 1.

Среди детей мужского пола с ХНС, 24 (36,9%) пациентов были в возрасте от 5 до 7 лет, 15 (27,7%) в возрасте от 8 до 11 лет и 23 (35,4%) дети в возрасте от 12 до 15 лет. Среди детей женского пола с ХНС, 13 (35,1%) пациентов были в возрасте от 5 до 7 лет, 13 (35,1%) в возрасте от 8 до 11 лет и 11 (29,9%) пациентов в возрасте от 12 до 15 лет. Среди детей мужского и женского пола с ХНС, при сравнении по возрастным группам статистически значимых различий не было установлена ($p=0.13$, $p=0.36$ и $p=0.07$ соответственно).

Контрольную группу составили 27 сравнительно здоровых пациентов. Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 7.96 ± 2.28 . Возраст здоровых пациентов вариировал в пределах от 5 до 15 лет. Среди здоровых детей мужского пола в контрольной группе, 8 (61,5%) пациентов были в возрасте от 5 до 7 лет, 4 (30,8%) в возрасте от 8 до 11 лет и до 15 лет 1 (7,7%). Среди здоровых детей женского пола в контрольной группе, 6 (42,8%) пациентов были в возрасте от 5 до 7 лет, 6 (42,8%) в возрасте от 8 до 11 лет и 2 (14,4%) пациента в возрасте от 12 до 15 лет. Среди детей мужского и женского пола в контрольной группе, при сравнении по возрастным группам статистически значимых различий не было установлена ($p=0.27$, $p=0.51$ и $p=0.48$ соответственно).

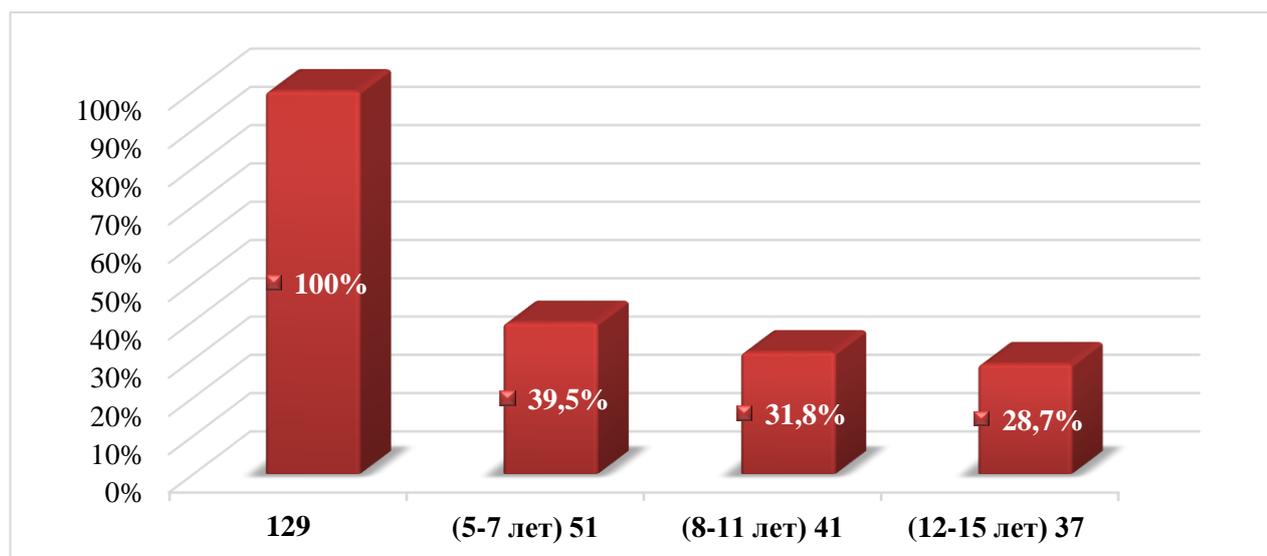


Рис.1. Состав обследованных детей по возрасту

По половозрастному составу обследованных детей в основной группе мальчики 12-15 лет составили 35,5%, девочки 29,7%, мальчики 8-11 лет 27,7%, девочки 35,1%, 5-7 лет. мальчики составляют 36,9%, девочек – 35,1%. Таким образом, мальчики составляют 64%, девочки - 36%. Это свидетельствует о том, что заболевание чаще встречается у мальчиков, чем у девочек (Рис-2).

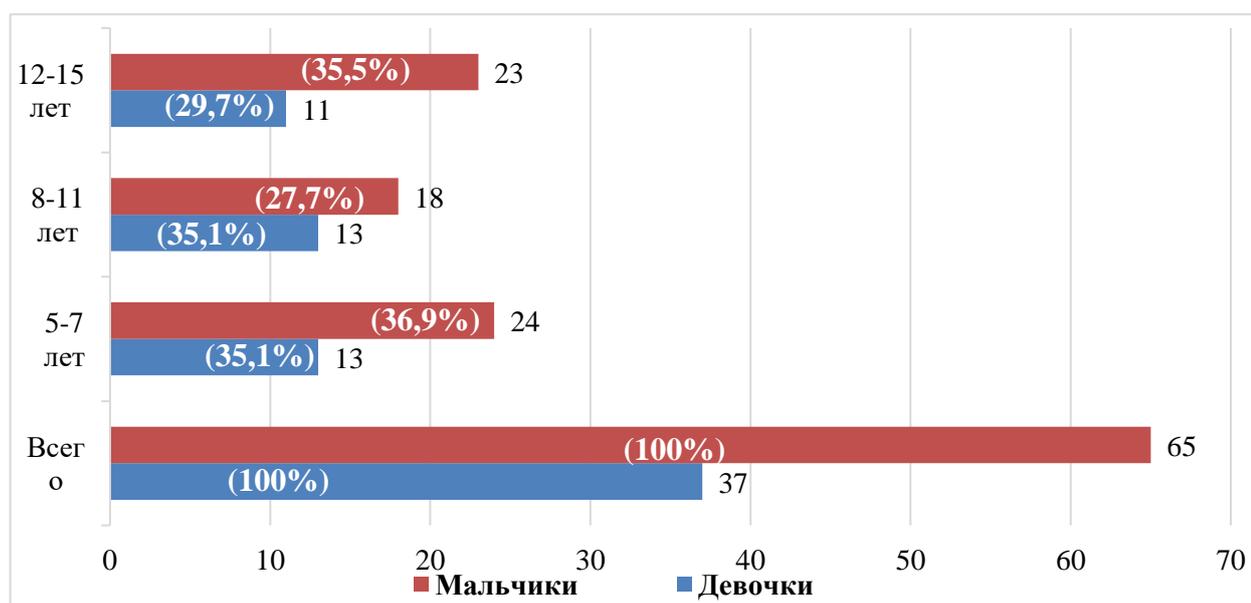


Рис.2 Распределение по полу зависмый от возраста

Исследование проводилось в 2 этапа, на первом этапе обследовано 102 больных с хроническим нефритическим синдромом, которые были разделены на 3 группы: I группа - 36 больных с протеинурической формой, II группа - 35 больных с макрогематурической формой, III группа - смешанная форма и (контрольная) - отобрано 27 здоровых детей из семейной поликлинике №3 города Самарканда.

Комплекс обследования больных включал как общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования. Лабораторные исследования: общий анализ крови с лейкоформулой; общий анализ мочи с изучением относительной плотности и осадка мочи - лейкоцитов, эритроцитов (бинокулярный световой микроскоп *Primo Star Carl*), бактериоскопия-микробиологическое исследование мочи. Для оценки структурного состояния почек проводилась ультразвуковая диагностика (серошкальное изображение) на аппарате *Siemens Acuson Antares vercuu 4.0* (Ультразвуковой сканер). При ультразвуковом обследовании оценивались размеры почек, толщина паренхимы, эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя.

Биохимические исследования крови. Оценка белкового метаболизма (полуавтоматический биохимический анализатор ВА - 88А, фирмы «*SHENZHEN MINDRAY BIO-MEDICAL ELECTRONICS.*», КНР) с определением в сыворотке крови альбумина, мочевины, креатинина и мочевой кислоты.

Турбодиметрический метод. Этот метод основан на связывании иммуночастиц, содержащих антитела к Цистатин С. Турбодиметрический метод измеряет концентрацию Цистатин С в диапазоне 0,4-8,0 мкг/л. Нижняя граница определения чувствительности к индикатору к Цистатин С составляет 0,33 мкг/л. Определения количества Цистатин С, проводилась в лаборатории «*SWISS LAB*» в Ташкенте.

Молекулярно-генетические методы исследования. В данном исследовании было проведено генетический анализ полиморфных генов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и их тканевых ингибиторов TIMP2 (C536T) rs11551797. Генетические исследования полиморфных генов MMP9 и их тканевых ингибиторов TIMP2 проведены в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. В ДНК лейкоцитов крови больных и практически здоровых определилось полиморфизм генов. Выделенные ДНК проводилась стандартным нуклеосорбным методом с использованием наборов фирмы Diatom™ DNAPrep 200 («Лаборатория ИзоГен», Москва). Для типирования образцов ДНК использовано специфический олигонуклеотидный праймер с участками гена. ПЦР анализ с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК реального времени.

В третьей глава диссертации называется «**Клинико-лабораторные особенности изменений в почках у детей с ХНС**». Были определены следующие жалобы, которые неоднократно указаны в литературе, но нам было интересно при каких формах болезни они встречается чаще и приводить к утяжелению процесса.

Характеристика жалоб у больных с хроническим нефритическим синдромом в периоде активности процесса.

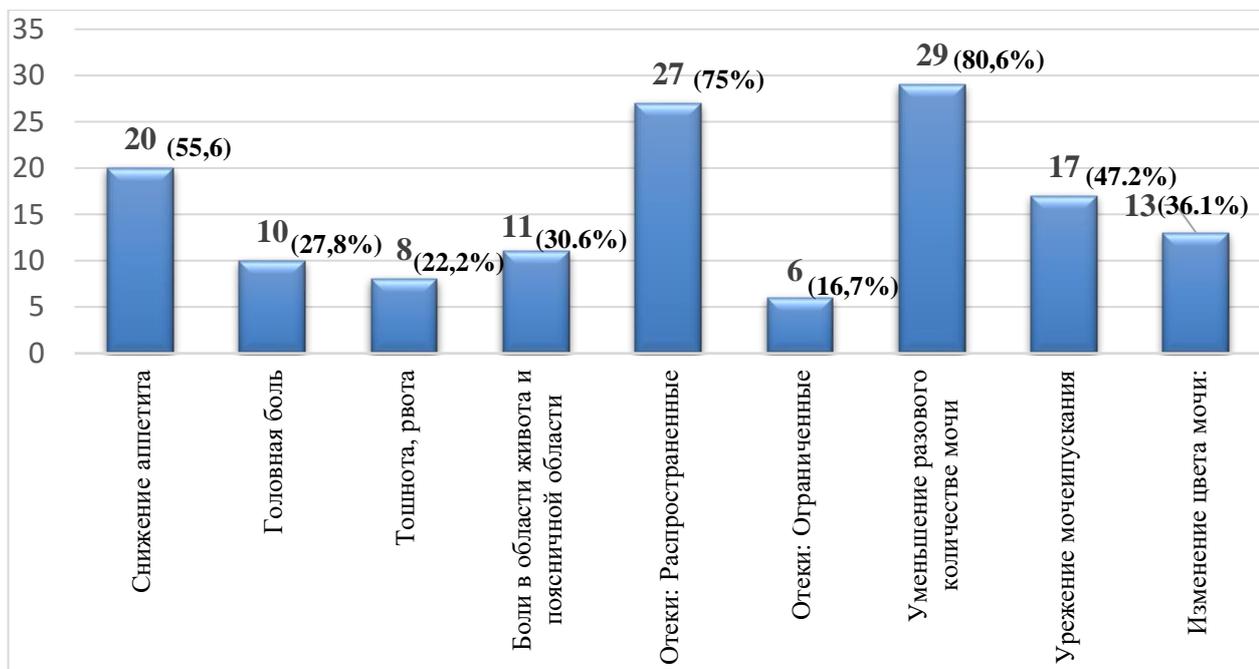


Рис. 3 Характеристика жалоб у больных в период активного процесса. (протеинурическая форма).

Для больных с протеинурической формой ХНС были характерны жалобы на распространенные отеки (75%), снижение диуреза (80,6%), изменение прозрачности мочи (рис-3). При этом также были установлены различия в симптоматике протеинурической и смешанной форм заболевания. У больных со смешанной формой ХНС по сравнению с протеинурической формой, намного чаще встречались головные боли (27,8%), тошнота и рвота (22,2%), боли в области живота и поясничной области (30,6%) и изменение цвета мочи (36,1%).

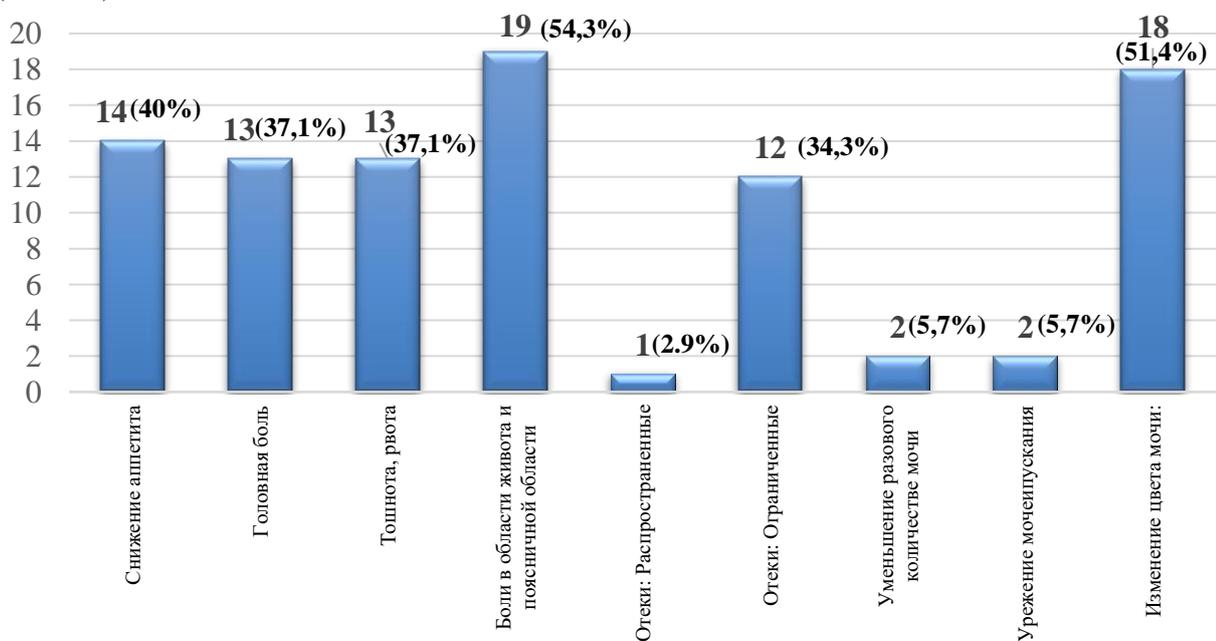


Рис. 4 Характеристика жалоб у больных в период активного процесса. (макрогематурическая форма)

Больные макрогематурической формой ХНС (Рис-4) основными симптомами были на боли в области живота и поясничной области (54,3%), макрогематурию (51,4%) и снижение аппетита и похудание (40,0%). По сравнению с протеинурической и смешанной формой ХНС, у больных с гематурической формой значительно реже отмечались такие симптомы как распространенные отеки (2,9%), уменьшение разового количества мочи (5,7%) и урежение мочеиспускания (5,7%).

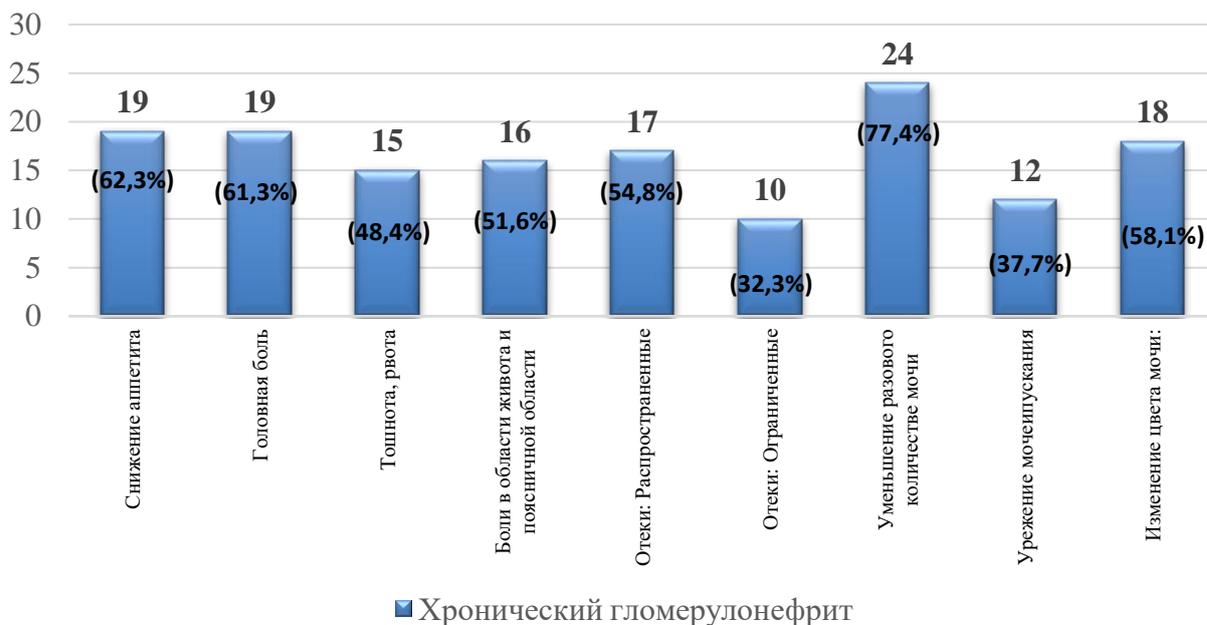


Рис.5 Характеристика жалоб у больных в период активного процесса. (смешанная форма).

Для больных с смешанной формой ХНС были характерны жалобы на распространенные отеки (54,8%), снижение диуреза (37,7%), изменение прозрачности мочи (рис-5). При этом также были установлены различия в симптоматике, смешанной форм заболевания. У больных со смешанной формой ХНС по сравнению с протеинурической формой, намного чаще встречались головные боли (61,3), тошнота и рвота (48,4%), боли в области живота и поясничной области (51,6%) и изменение цвета мочи (58,1%).

Для больных с протеинурической и смешанной формой ХНС были характерны жалобы на распространенные отеки (75%; 54,8% соответственно), снижение диуреза (80,6% и 77,4%), изменение прозрачности мочи (рис-3,5). При этом также были установлены различия в симптоматике нефротической и смешанной форм заболевания (рис4-5). У больных со смешанной формой ХНС по сравнению с протеинурической формой, намного чаще встречались головные боли (61,3% и 27,8% соответственно), тошнота и рвота (48,4% и 22,2% соответственно), боли в области живота и поясничной области (51,6% и 30,6% соответственно) и изменение цвета мочи (58,1% и 36,1% соответственно). При поступлении больных в стационар состояние 17(16,7%) больных было определено как тяжелое, со средней степенью тяжести – 29(28,4%) больных. Тяжесть заболевания оценивались по симптомам экстраренальных и ренальных

При объективном исследовании общей интоксикация диагностирована у 33 (32,6%) больных, она проявляющаяся вялостью, снижением аппетита, бледностью кожных покровов. Установлено у 66,7% больных проявляется симптом вялости и быструю утомляемость. Выявлено, что у части больных жаловались на головные боли 57,4%, которые показывают на наличие артериальной гипертензии. Но артериальная гипертензия носила периодический характер у детей более старшего возраста. Как показали результаты полученных нами у 85,7% больных ХНС с протеинурической формой и у 58,4% смешанной формой отмечались гипопроteinемия (42-55 г/л), у 76,7% гиперхолестеринемия (8,7-9,8 ммоль/л). В отличие от этого у больных ХНС с макрогематурической формой существенного снижения содержания общего белка в сыворотке крови и гиперхолестеринемии не обнаружено. В период наибольшей активности обострения ХНС ведущим среди других клинических проявлений заболеваний был мочевого синдром.



Рис.6 Изменения в моче при протеинурической формы ХНС

Из Рисунка 6 следует, что при ХНС протеинурической формой он проявляется наличием протеинурии (от 3 до 5 г/сут - у 61,1%; свыше 5 г/сут - у 38,9% значительными изменениями мочевого осадка. При этом продолжительность протеинурии была различной в разных возрастных группах. Также у больных с протеинурической формой ХНС часто были выявлены гиалиновые (13 пациентов - 36,1%), зернистые (30,6%) и эпителиальные (22,2%) цилиндры (рис-6).

При макрогематурической форме ХНС основными проявлениями были гематурия и цилиндрурия, причем в мочевом осадке преобладали эритроцитарные (34,3%) и эпителиальные (45,6%) цилиндры. У 22 (62,9%) больных наблюдалась протеинурия до 3 г/сутки. Только у 2 (5,7%) пациентов наблюдались макрогематурия. В общем анализе мочи, у 10 (28,6%) больных эритроциты покрывали все поле зрения, а у 23 (65,7%) больных были выявлены от 10 до 40 эритроцитов в поле зрения (рис-7).

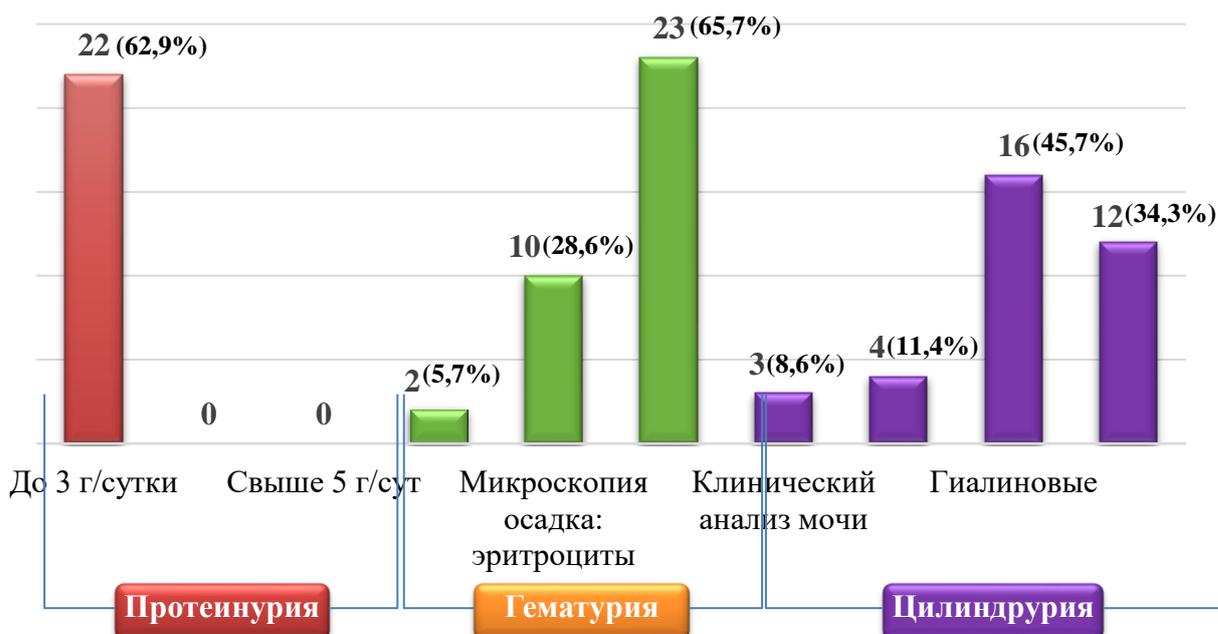


Рис.7 Изменения мочи при макрогематурической форме ХНС

При смешанной форме (Рис-8) ХНС основными проявлениями были протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия, причем в мочевом осадке преобладали эритроцитарные (19,4%) и зернистые (41,9%) цилиндры. У 12 (38,7%) больных наблюдалась протеинурия до 3 г/сутки, у 9 (29%) больных наблюдалась протеинурия от 3 до 5 г/сутки и у 10 (32,3%) больных наблюдалась протеинурия свыше 5 г/сутки. У больных со смешанной формой ХНС, макрогематурия не наблюдалась. В общем анализе мочи, у 1 (3,2%) больного эритроциты покрывали все поле зрения а у 8 (25,8%) больных были выявлены от 10 до 40 эритроцитов в поле зрения.

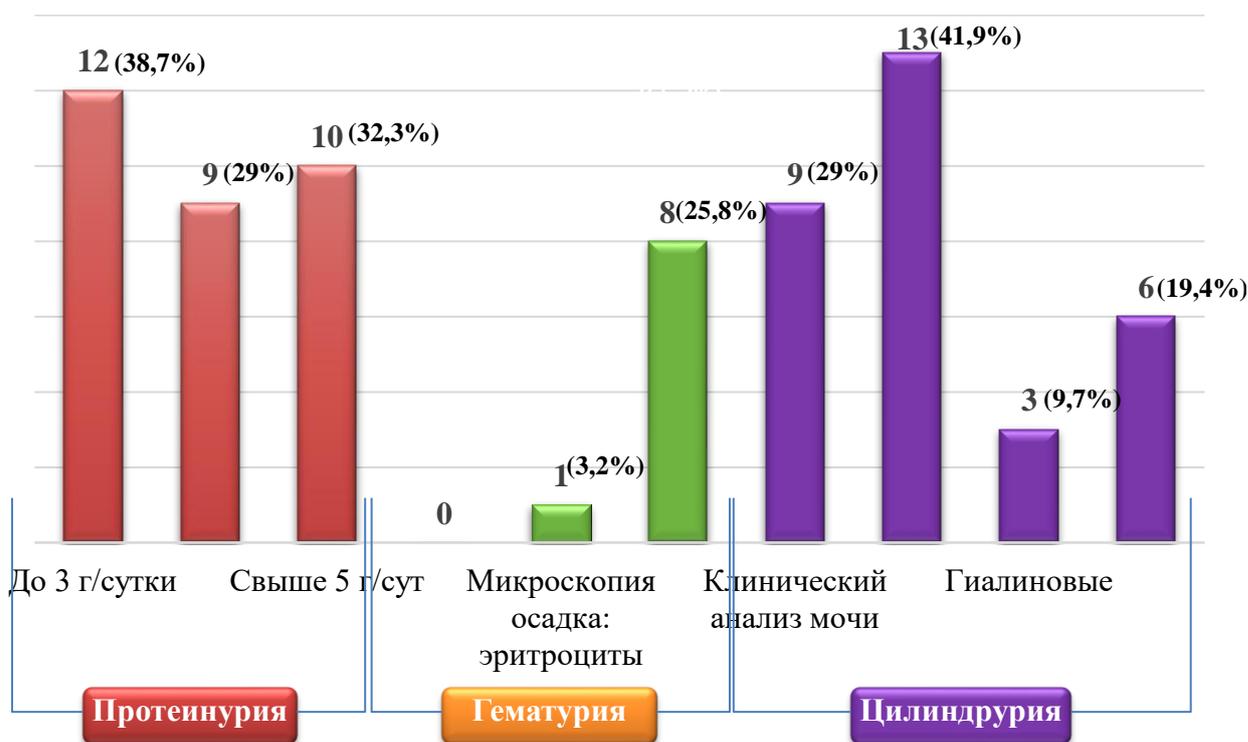


Рис.8 Изменения мочи при смешанной форме ХНС

Анализ клинических проявлений ХНС показал, что у 47 пациентов (46,1%) обострение заболевания выявлено по обращению в связи с появлением симптомов заболевания – появившихся после перенесенного острого фарингита или острой респираторной вирусной инфекции.

Таблица 2

Показатели содержания альбуминов и мочевины в общей группе

	Основная группа (n=102)	Контрольная группа (n=27)	Критерий Манн-Уитни p-value
Альбумин (г/л)	25.8±4.3	42.5±7.3	<0.001
Мочевина (ммоль/л)	12.2±5.1	6.8±3.1	<0.001

Нами было проведено анализ уровня альбумина и мочевины крови у пациентов с хроническим нефритическим синдромом. Как видно из таблицы 2 уровни альбумина и мочевины в сыворотке крови пациентов с ХНС статистически достоверно отличается от показателей здоровых детей контрольной группы. Так на пример, пациенты основной группы имели уровень альбумина крови в 1,65 раз ниже среднего показателя здоровых лиц (p<0.001). Также пациенты основной группы имели повышенную уровень креатинина крови в 1.79 раза по сравнению с показателями здоровых лиц (p <0.001). Результаты лабораторных исследований показателей альбумина и мочевины крови в общей группе пациентов с ХНС.

Нами было определено СКФ по креатинину и Цистатину С.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями считали физиологическим снижение СКФ на 0,7-1 мл/мин/ 1.73 м2 в год [128], а прогрессирующим, если снижение СКФ составляло > 1 мл/мин/1.73 м2 в год и ускоренно прогрессирующим >5 мл/мин/1.73 м2 в год [170].

Расчет клиренса эндогенного креатинина по формуле Шварца (Y. Schwarts) для определения количества креатинина в крови в тех случаях, когда трудно собрать мочу пациента:

$$C_{cr} \text{ (мл/ мин/ 1,73 м2)} = \frac{0,0484 \times \text{Рост(см)}}{Scr \text{ (ммоль/ л)}}$$

$S_{кр}$ - количество креатинина в крови. Для детей старше одного года получен коэффициент 0,0616.

K - коэффициент расчета

0,33 - для недоношенных детей в возрасте до 2 лет;

0,45 - для детей, рожденных в срок до 2 лет;

0,55 - 2 - для мальчиков 14 лет и девочек старше 14 лет;

0,55 - для мальчиков старше 14 лет;

L - рост (см);

C_{cr} - количество креатинина в крови (мкмоль / л в сыворотке крови)

Определения количества Цистатин С является современным методом диагностики нефритического синдрома у детей и позволить своевременной прогнозу и лечения, чем аналогичные методы диагностики.

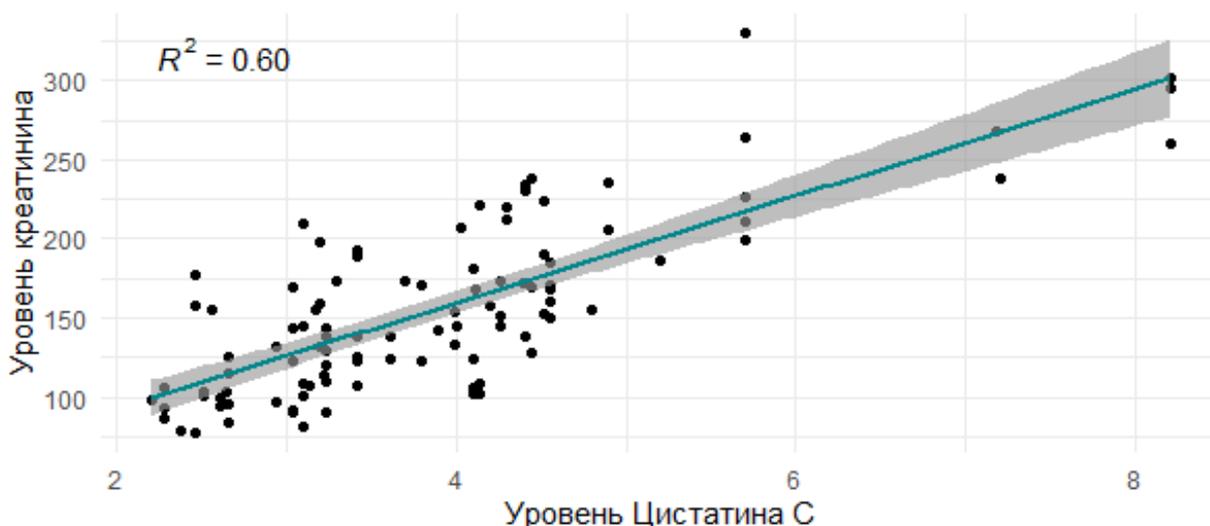


Рисунок 9. Результаты линейной взаимосвязи между уровнями креатинина и Цистатин С в общей группе больных.

Как видно из рисунка 9, была установлена достоверно умеренная степень корреляции по значениям коэффициента ранговой корреляции Спирмена между уровнями креатинина и Цистатин С в общей группе больных ($R^2=0.60$, $p\text{-value} < 0.001$).

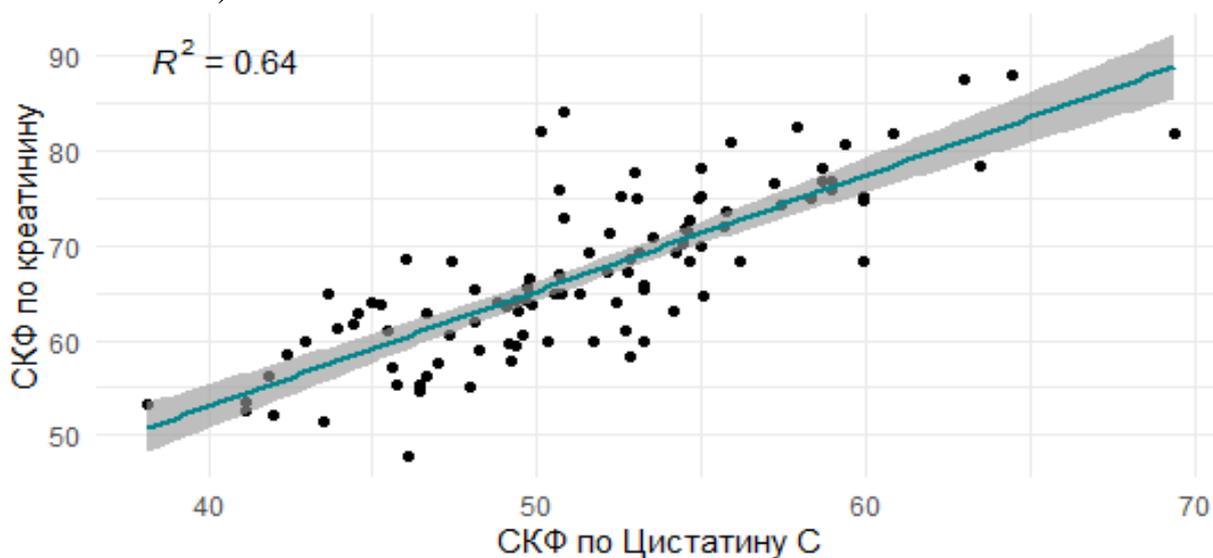


Рисунок 10. Результаты линейной взаимосвязи между показателями СКФ по креатинину и Цистатин С в общей группе больных.

Как видно из рисунка 10. между показателями скорости клубочковой фильтрации по Цистатин С и креатинину была обнаружена достоверно умеренная степень корреляции по значениям коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($R^2=0.64$, $p\text{-value} < 0.001$).

В следующем этапе был проведен исследование взаимосвязи между уровнем креатинина и Цистатин С в группе больных с нефротической и

смешанной формой ХНС методом линейной регрессии для определения степени корреляции между переменными.

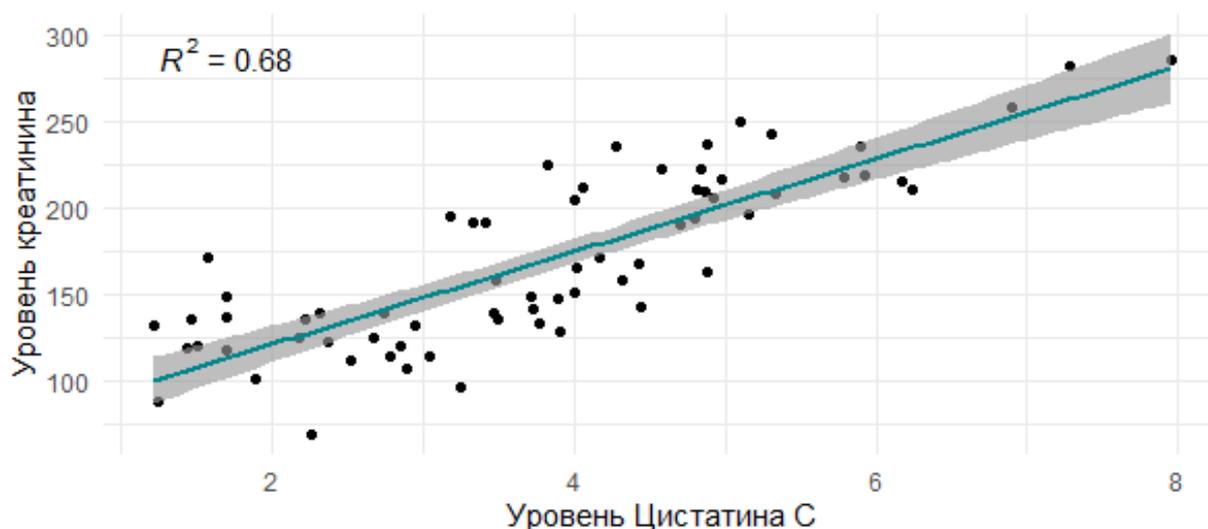


Рисунок 11. Результаты линейной взаимосвязи между уровнями креатинина и Цистатин С с протеинурической и смешанной формой ХНС.

Как видно из рисунка 11, была установлена достоверно умеренная степень корреляции по значениям коэффициента ранговой корреляции Спирмена между уровнями креатинина и Цистатин С у больных с нефротической и смешанной формой ХНС ($R^2=0.68$, p -value <0.001).

Также была проведена анализ корреляционной взаимосвязи между показателями скорости клубочковой фильтрации по Цистатин С и креатинину у больных с протеинурической и смешанной формой ХНС. Как видно из рисунка 12, между показателями скорости клубочковой фильтрации по Цистатин С и креатинину у больных с протеинурической и смешанной формой ХНС была обнаружена достоверно умеренная степень корреляции по значениям коэффициента ранговой корреляции Спирмена ($R^2=0.61$, p -value <0.001).

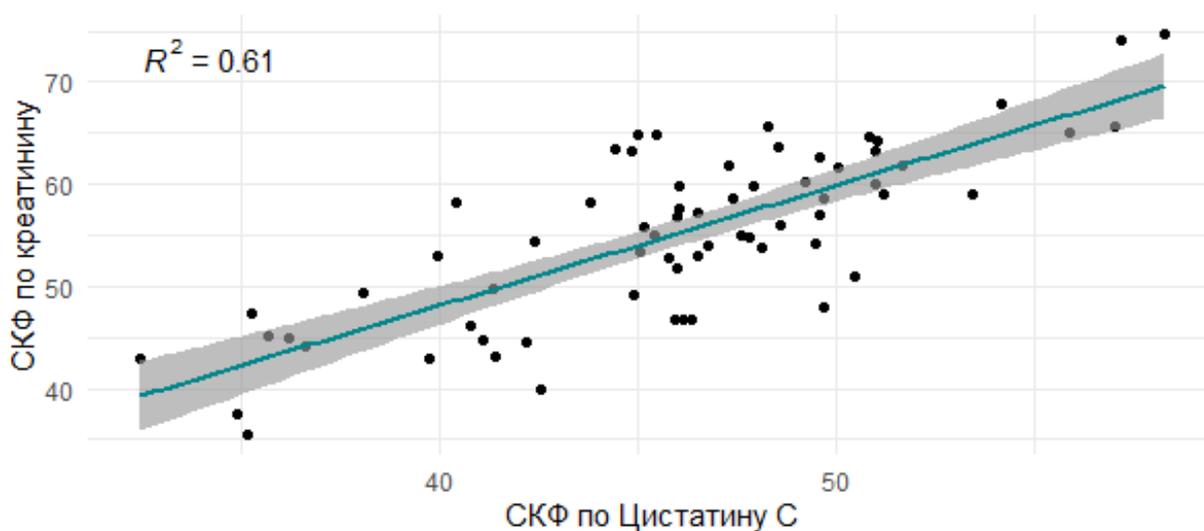


Рисунок 12. Результаты линейной взаимосвязи между уровнями креатинина и Цистатин С с протеинурической и смешанной формой ХНС.

Таким образом, была установлена позитивная линейная корреляционная взаимосвязь между показателями креатинина и Цистатин С в общей группе больных с ХНС. Измерение уровня Цистатин С, одного или совместно с креатинином, может позволить более точно определить СКФ и оценить риск развития почечной недостаточности.

Четвёртая глава диссертации «Результаты молекулярно-генетического анализа генов MMP-9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 у детей с хроническим нефритическим синдромом» о генетические исследования полиморфных генов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и их тканевых ингибиторов TIMP2 (C536T) rs11551797 при хроническом нефритическом синдроме у детей.

Таблица 3

Распределение генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в общей группе детей.

Генотип MMP9 (A-8202G)	Больные, n=102	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
A	77	37,75	A	68	50,75	2.674 (p=0.101998)	0.461 >0.704< 1.073
G	127	62,25	G	66	49,25		0.932 >1.421< 2.167
A/A	13	12,75	A/A	16	23,88	3.527 (p=0.060362)	0.207 >0.466< 1.045
A/G	51	50,00	A/G	36	53,73	0.225 (p=0.634954)	0.464 >0.861< 1.597
G/G	38	37,25	G/G	15	22,39	4.152 (p= 0.041584)	1.021 >2.058< 4.148
Генотип TIMP2 (C536T) rs11551797	Больные, n=102	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
C	200	98,04	C	132	98,51	0.2 (p=0.654689)	0.224 >0.758< 2.567
T	4	1,96	T	2	1,49		0.39 >1.32< 4.472
C/C	98	96,08	C/C	65	97,01	0.104 (p=0.747587)	0.134 >0.754< 4.236
C/T	4	3,92	C/T	2	2,99	0.104 (p=0.747587)	0.236 >1.327< 7.453
T/T	0	0,00	T/T	0	0,00		

Примечание: χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск

Как видно из таблицы 3 в общей группе больных был выявлен достоверно значимый генотип GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325, который был выявлен в группе больных в 1,66 раза чаще, чем в контроле (OR= 2,058; $\chi^2=4.152$ ($p=0.041584$); 95% CI: 0.464 >0.861> 1.597). Генотип AA гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 имел тенденцию к достоверности, нёс протективный эффект и встречался чаще в группе контроля (OR=0,466; $\chi^2=3.527$ ($p=0.060362$); 95% CI: 0.207 >0.466> 1.045), однако, как видно из полученных данных, достоверности по Пирсону полученные данные не достигали.

В результате генотипирования TIMP2 (C536T) rs11551797 не было выявлено никаких значимых ассоциаций в общей группе пациентов, что может быть связано с малой выборкой и, возможно, при расширении выборки данный полиморфный маркер будет достигать значимых показателей.

Таблица 4

Распределение генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей с протеинурической формой болезни

Генотип MMP9 (A-8202G)	Больные, n=36	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
A	27	37,50	A	68	50,75	3.307 ($p=0.0689$ 82)	0.324 >0.582> 1.045
G	45	62,50	G	66	49,25		0.957 >1.717> 3.083
A/A	6	16,67	A/A	16	23,88	0.726 ($p=0.3943$ 38)	0.225 >0.638> 1.805
A/G	15	41,67	A/G	36	53,73	1.364 ($p=0.2429$ 22)	0.271 >0.615> 1.394
G/G	15	41,67	G/G	15	22,39	4.216 ($p=0.0400$ 4)	1.03 >2.476> 5.952
Генотип TIMP2 (C536T) rs11551797	Больные, n=36	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
C	71	98,61	C	132	98,51	0.004 ($p=1$)	0.096 >1.076> 12.07
T	1	1,39	T	2	1,49		0.083 >0.93> 10.43
C/C	35	97,22	C/C	65	97,01	0.004 ($p=1$)	0.094 >1.077> 12.299
C/T	1	2,78	C/T	2	2,99	0.004 ($p=1$)	0.081 >0.929> 10.604
T/T		0,00	T/T	0	0,00		

Примечание: χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск

Далее было проведено генотипирование MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе больных детей с протеинурической формой ХНС и проведен сравнительный анализ полученных результатов по сравнению с практически здоровыми лицами. Представлены результаты генотипирования аллелей и генотипов гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей с протеинурической формой ХНС. В исследуемой подгруппе больных был выявлен достоверно значимый генотип GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325, который был выявлен в группе больных в 1,86 раза чаще, чем в контроле (OR= 2,476; $\chi^2=4.216$ (p=0.04004); 95% CI: 1.03 >2.476> 5.952). В отличии от общей группы генотип AA гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 не имел тенденции к достоверности. Однако, как видно из полученных данных, аллельные варианты имели тенденцию к достоверности, но не достигали истинной значимости по Пирсону (таб.4).

Таблица 5.

Распределение генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей с макрогематурической формой болезни

Генотип MMP9 (A-8202G)	Больные, n=35	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
A	29	41,43	A	68	50,75	1.601 (p=0.2058 12)	0.383 >0.687> 1.231
G	41	58,57	G	66	49,25		0.812 >1.457> 2.612
A/A	4	11,43	A/A	16	23,88	2.261 (p=0.1326 33)	0.126 >0.411> 1.343
A/G	21	60,00	A/G	36	53,73	0.366 (p=0.5449 5)	0.564 >1.292> 2.96
G/G	10	28,57	G/G	15	22,39	0.475 (p=0.4906 61)	0.546 >1.387> 3.52
Генотип TIMP2 (C536T) rs11551797	Больные, n=35	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
C	69	98,57	C	132	98,51	0.001 (p=1)	0.093 >1.045> 11.734
T	1	1,43	T	2	1,49		0.085 >0.957> 10.736
C/C	34	97,14	C/C	65	97,01	0.001 (p=1)	0.092 >1.046> 11.955
C/T	1	2,86	C/T	2	2,99	0.001 (p=1)	0.084 >0.956> 10.924
T/T	0	0,00	T/T	0	0,00		

Примечание: χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск

В результате генотипирования TIMP2 (C536T) rs11551797 не было выявлено никаких значимых ассоциаций в данной подгруппе пациентов, что может быть связано с малой выборкой и, возможно, при расширении выборки данный полиморфный маркер будет достигать значимых показателей.

Далее было проведено генотипирование MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе больных детей с макрогематурической формой ХНС и проведен сравнительный анализ полученных результатов по сравнению с практически здоровыми лицами.

В таблице 5 представлены полученные результаты исследований по распределению частот аллелей и генотипов гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей с макрогематурической формой гломерулонефрита. Как показано в таблице 5, далее был проведен анализ полученных результатов генотипирования аллелей и генотипов гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей с макрогематурической формой ХНС. (OR= 0.546; $\chi^2=0.475$ ($p= 0.490661$); 95% CI: 0.546 >1.387> 3.52). В отличие от общей группы и подгруппы больных с протеинурической формой ХНС не было выявлено достоверных различий в частоте встречаемости исследуемых аллельных вариантов и генотипических сочетаний, возможно это связано с ограниченным числом исследуемых в выборке и при расширении выборки возможно получение более значимых показателей.

В таблице 6 представлены полученные результаты исследований по распределению частот аллелей и генотипов гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей со смешанной формой СНС.

Представлены результаты генотипирования аллелей и генотипов гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей со смешанной формой ХНС. В исследуемой подгруппе больных был выявлен достоверно значимый аллельный вариант А гена MMP9 (A-8202G) rs11697325, который имеет протективное значение в данной подгруппе больных с показателями OR= 0,497; $\chi^2= 4.869$ ($p=0.027336$); 95% CI: 0.266 >0.497> 0.929, для аллеля G также были выявлены достоверные значения (OR= 2,012; $\chi^2=4.869$ ($p=0.027336$); 95% CI: 1.076 >2.012> 3.76). При анализе распределения генотипов, генотип GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325, был выявлен в группе больных в 1,9 раза чаще, чем в контроле (OR= 2,504; $\chi^2=3.968$ ($p=0.046369$); 95% CI: 1.002 >2.504> 6.257). В отличие от общей группы генотип AA гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 не имел тенденции к достоверности.

В результате генотипирования TIMP2 (C536T) rs11551797 не было выявлено никаких значимых ассоциаций в данной подгруппе пациентов, что может быть связано с малой выборкой и, возможно, при расширении выборки данный полиморфный маркер будет достигать значимых показателей.

Таблица 6

Распределение генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в группе детей смешанной формы

Генотип MMP9 (A-8202G)	Больные, n=31	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
A	21	33,87	A	68	50,75	4.869 (p=0.0273 36)	0.266 >0.497< 0.929
G	41	66,13	G	66	49,25		1.076 >2.012< 3.76
A/A	3	9,68	A/A	16	23,88	2.736 (p=0.0981 35)	0.092 >0.342< 1.274
A/G	15	48,39	A/G	36	53,73	0.243 (p=0.6223 84)	0.344 >0.807< 1.894
G/G	13	41,94	G/G	15	22,39	3.968 (p=0.0463 69)	1.002 >2.504< 6.257
Генотип TIMP2 (C536T) rs11551797	Больные, n=31	Больные, %	Генотип	Контроль, n=67	Контроль, %	χ^2	OR (95% CI)
C	60	96,77	C	132	98,51	0.637 (p=0.4248 08)	0.063 >0.455< 3.304
T	2	3,23	T	2	1,49		0.303 >2.2< 15.991
C/C	29	93,55	C/C	65	97,01	0.651 (p=0.4199 24)	0.06 >0.446< 3.324
C/T	2	6,45	C/T	2	2,99	0.651 (p=0.4199 24)	0.301 >2.241< 16.699
T/T		0,00	T/T	0	0,00		

Примечание: χ^2 – показатель достоверности по Пирсону; OR – относительный риск.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о наличии взаимосвязи генотипа GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 с развитием гломерулонефрита, в частности его протеинурической и смешанной формы. Выявленные ассоциации могут служить важным диагностическим и прогностическим маркером исследуемой патологии. Также в четвертой главе диссертации описаны взаимосвязь между уровнем Цистатин С и распределение генотипами MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 при хроническом нефритическом синдроме у детей.

Согласно цели и задачам диссертационного исследования нами проведен анализ генотипов MMP9 (A-8202G) rs11697325 и TIMP2 (C536T) rs11551797 в

зависимости от уровня цистатина С в сыворотке крови. Судя по результатам, в общей группе больных уровень Цистатина С был в 1,56 раза выше при генотипе AG и в 2,06 раза выше при патологическом генотипе GG по сравнению с больными, у которых был выявлен генотип AA. По сравнению с контрольной группой установлены достоверно высокие средние показатели уровня цистатина С у пациентов с генотипами AG и GG, при этом у больных с генотипом AA средний показатель уровня цистатина С статистически не отличался от контрольной группы. А при сравнении показателей цистатина С в зависимости от генотипов TIMP2 (C536T) rs11551797 гена у больных в общей группе и у здоровых детей существенных отличий не найдено (табл7).

Таблица 7

Частота распределения аллелей полиморфизма генов MMP-9 и TIMP-2 в зависимости от уровня Цистатина С в общей группе.

MMP9 (A-8202G) rs11697325	Основная группа (n =102)	Контрольная группа, (n=67)	p-value
AA	1.64±2.31	1.23±2.55	0.57
AG	2.56±2.38	1.22±1.47	<0.001
GG	3.38±2.46	1.12±2.04	<0.001
TIMP2 (C536T) rs11551797			
CC	1.94±2.85	1.41±2.31	0.22
CT	2.18±2.93	1.25±2.26	0.40
TT	0.0	0.0	NA

Таблица 8

Частота распределения аллелей полиморфизма генов MMP-9 и зависимости от уровня Цистатина С протеинурической и смешанной формами ХНС у детей.

Ген MMP9 (A8202G)	Основная группа n=67 n (%)	Контрольная группа n=67 n (%)	χ^2	OR (95% CI)
A	46 (32.8%)	62 (49.25%)	3.94 (p=0.046)	0.371 > 0.607 > 0.993
G	88 (67,16%)	72 (50,74%)		1.006 > 1.647 > 2.695
A/A	13 (12,75%)	22 (23,88%)	4.46 (p=0.03)	0.161 > 0.387 > 0.934
A/G	22 (50,0%)	24 (53,73%)	0.91 (p=0.337)	0.632 > 1.551 > 3.804
G/G	32 (37,25%)	21 (22,39%)	4.46 (p=0.03)	1.070 > 2.578 > 6.212

В следующем этапе, мы провели анализ ассоциаций между генами MMP9 (A-8202G) rs11697325, TIMP2 (C536T) rs11551797 и повышенным уровнем Цистатин С (> 2.0 мг/л vs <2.0 мг/л) у больных с протеинурической и смешанной формой заболевания.

Таким образом, как видно из таблицы 8 в группе больных с нефротической и смешанной формой заболевания был выявлен достоверно значимый аллельный вариант G и генотип GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325. Аллельный вариант G был выявлен в группе больных в 1,64 раза чаще, чем в контроле (OR= 1.647; $\chi^2=3.94$ (p=0.046); 95% CI: 1.006 > 1.647 >

2.695). Кроме этого, генотип GG данного гена был выявлен в группе больных в 2,57 раза чаще, чем в контроле (OR= 2.578; $\chi^2=4.46$ (p=0.034); 95% CI: 1.070 >2.578> 6.212). Также наши результаты показали, что, наличие генотипа AA гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 нёс протективный эффект и встречался чаще в группе контроля (OR=0.387; $\chi^2=4.46$ (p=0.034); 95% CI: 0.161 >0.387> 0.934), и чаще у больных с низким уровнем Цистатин С. Таким образом, ассоциация MMP9 (A-8202G) rs 11697325 полиморфных генов цинкосодерживающей металлопротеиназы и Цистатина С играющего важную роль в определении СКФ, в диагностике хронических заболеваний почек, определяет значимость этого показателя.

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы на тему «Роль полиморфных генов матриксных металлопротеиназ и ее тканевых ингибиторов при хроническом нефритическом синдроме у детей» сделаны следующие выводы:

1. Выявлено, что клиническо-лабораторными особенностями хронического нефритического синдрома у детей являются: постепенное развитие заболевания, снижения аппетита, рвота, боли в области живота, ограниченные отёки, олигурия и повышением уровня Цистатина С в крови у детей с хроническим нефритическим синдромом.

2. При определении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта генов MMP9 и TIMP, установлено, что в развитии хронического нефритического синдрома у детей, имеется тесная взаимосвязь с генотипом GG гена MMP9 (A-8202G) rs 11697325, что может служить важным диагностическим и прогностическим маркером данной патологии.

3. Выявлена ассоциация между показателями полиморфных генов MMP-9 с сывороточной концентрацией Цистатин С у больных детей хроническим нефритическим синдромом.

4. При оценке клинических особенностей хронического нефритического синдрома у детей на основе полиморфных маркеров генов MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 и TIMP-2 (C536T) rs 11551797, установлено, взаимосвязь генотипа GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 с развитием клинических проявлением болезни, в частности его протеинурическими и смешанными формами, что свидетельствует об изменениях в почках на генном уровне.

На основании проведенных биохимических и молекулярно-генетических исследований установлено, что Цистатин С является более точным диагностическим маркером оценки СКФ при хроническом нефритическом синдроме у детей по сравнению с креатинином. При развитии хронического нефритического синдрома установлено взаимосвязь генотипа GG гена MMP9 (A-8202G) rs11697325 с развитием формы болезни, в частности его протеинурической и смешанной форм, что свидетельствует об изменениях в почках на генном уровне.

**SCIENCE COUNCIL PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

BOZOROVA NIGINA SOBIRJONOVNA

**THE ROLE OF POLYMORPHIC GENES OF MATRIX
METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN
CHRONIC NEPHRITIC SYNDROME IN CHILDREN**

14.00.09– Pediatrics

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) ON MEDICAL SCIENCES**

Samarkand – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with B2022.2.PhD/Tib1682

The dissertation was prepared at the Samarkand state medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English(resume)) on the website of the Scientific Council at (www.sammu.uz) and on the website of Information Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Ziyadullayev Shukhrat Khudoyberdievich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Rustamov Mardon Rustamovich**
doctor of medical sciences, professor

Kholmatova Barno Turdikhodjayevna
doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **Edjevsk state medical university**

The defense of the dissertation will take place at the meeting of the scientific council for the award of scientific degrees №. PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 at the Samarkand State Medical University "____" _____ 2023 at ____ o'clock. (Address: Samarkand, M. Ulugbek St., 70a, Multiprofile Specialized Clinic for Pediatric Surgery, tel./fax: 0(366) 233-58-92, 233-79-03, email: shodikulovagulandon@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Samarkand Medical University (registered under №. ____). Address: 18 Amir Temur St., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866) 233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on “ ____ ” _____ 2023.

(register distribution protocol №. ____ dated “ ____ ” _____ 2023.

A.M. Shamsiev

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

G.Z. Shodikulova

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The purpose of the study is to determine the significance of genetic factors in the development of chronic nephritic syndrome in children and to clarify the features of the clinical course

The object of research were 129 children aged 4-15 years who were treated for chronic nephritis in the nephrology department of the Samarkand Regional Multidisciplinary Paediatric Medical Centre.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been established that the severity of chronic nephritic syndrome in children is associated with clinical manifestations (gradual development, dyspepsia, abdominal pain) and an increase in the amount of Cystatin C in the blood;

for the first time, it was revealed that the development of sclerotic lesions due to increased proliferation in patients with the presence of the MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 genotypes in chronic nephritic syndrome leads to a worsening of the clinical course of the disease;

established early diagnostic marker MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 and its tissue inhibitor TIMP-2 (C536T) rs 11551797 in chronic nephritic syndrome in children in the diagnosis of the disease;

for the first time, the prognostic value of the alleles of the MMP-9 (A-8202G) rs 11697325 genes and the homozygous G/G genotype in determining the risk of developing the disease in children with chronic nephritic syndrome has been proven.

Implementation of the research results. Based on scientific results of evaluation of the role of polymorphic genes of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitors in chronic nephritic syndrome in children:

methodological recommendation “The role of polymorphic genes of matrix metalloproteinase and its genetic inhibitors in the development of chronic nephritic syndrome in children” was developed and approved (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 554 of 30.02.2022).

This methodological recommendation made it possible to predict the development of chronic nephritic syndrome in children and improve preventive measures;

approved and developed on the basis of scientific results of research on early diagnosis and prognosis of chronic nephritic syndrome “Dynamics of clinical and laboratory parameters in nephritic syndrome in children”, (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 555 of 30.02.2022).

This methodological recommendation made it possible to optimize the diagnosis and treatment tactics for various forms of nephritic syndrome in children;

The results obtained were implemented in the practice of health care, in particular, in the Republican Children's National Medical Center, in the 1st clinic of the Samarkand State Medical University, in the Samarkand Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (conclusion No. 8 n-r/324 of 21.06.2022 of the Ministry of Health of Uzbekistan).

The application of the obtained results to practice has made it possible to reduce the frequency of recurrence of the disease in children, prevent complications of the disease, improve the quality of life of patients, diagnose and prevent the disease.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Зиядуллаев Ш.Х, Базарова Н.С. Изменение полиморфных генов матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов в развитии хронического гломерулонефрита у детей // Журнал биомедицины и практики. Том 6, № 4, 2021г.

2. Н.С.Базарова, Ш.Х.Зиядуллаев, Б.А.Юлдашев. Патогенетическое значение полиморфных генов матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов в развитии хронического гломерулонефрита у детей // Научно-практический журнал “Доктор ахборотномаси” № 2 (99)2021г.

3. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Современные Аспекты Полиморфных Генов Матриксной Металлопротеиназы и её тканевых ингибиторов у детей с хроническим гломерулонефритом и прогноз заболевания // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. № 1 Том 3. Апрель. 2022г. 8-10.

4. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Зависимость прогноза от различных форм хронического нефритического синдрома у детей // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. №1. Том I. стр. 48-51. 2023.

5. Базарова Н.С. Характеристика мочевого синдрома у детей с хроническим нефритическим синдромом // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. №1. Том I. стр. 52-55. 2023.

6. Базарова Н.С. Зиядуллаев Ш.Х. The significance of polymorphic genes of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors in the development of disorder of kidney function in chronic glomerulonephritis in children // Журнал “European Journal of Molecular medicine” Volume 1, September 2021.

7. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Comprehensive assessment of various forms of chronic nephritic syndrome in children // Журнал “Web of scientist: International scientific research journal” Индонезия. № 3. Том 5 стр.12-17 Май. 2022.

II бўлим (II часть; part II)

8. Базарова Н.С, Абдурахманова Р. Турсунова Г. Связь матриксных металлопротеиназ-9 и Цистатин С С Са С при хроническом гломерулонефрите у детей // Журнал “Eurasian journal of academic research” Volume 1, Desember 2021.

9. Базарова Н.С, Халикова Г.А, Маматкулов Б.Б. Comparative Evaluation of MMP and Cystatin C in Chronic Nephritic Syndrome in Children // Журнал “Eurasian Medical Research Periodical” Белгия. Volume 8, May 2022 Page 122-124.

10. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Шадиева Х.Н. Comprehensive assesment of various forms of chronic nephretic syndrome in children // Журнал “World Bulletin of Public Health (WBPH)” Россия. Volume 14, September 2022.

11. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Связь между полиморфными генами матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов Цистатин С С Сом С, при хроническом гломерулонефрите у детей // Журнал гепатогастрологических исследований. №3. Том II. 2021.

12. Сурункали гломерулонефрит билан оғриган болаларда металопротеиназ полиморф генларини ўрганиш,хамда унинг тўқимавий ингибиторларини баҳолаш // Журнал “International conference on Medical Medicine and health sciences” Venice, Italy, May-June 2021.

13. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х, Юлдашев Б.А. Сурункали гломерулонефрит билан оғриган болаларда металлопротеиназ полиморф генлари, хамда унинг тўқимавий ингибиторларининг хусусиятлари // Международный научный журнал «Образование и наука в XXI-веке». Выпуск №12 (том 2) март, 2021.

14. Базарова Н.С, Зиядуллаев Ш.Х. Pathogenetic significance of polymorfhic genes of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in the development of chronic glomerulonephritis in children (Тезис) // Журнал “Innovation in the modern education system” Washington, USA. Part-2, 25.02.2021.

15. Базарова Н.С. Современные аспекты полиморфных вариантов матриксных металлопротеиназ и Цистатин С С Са с при хроническом нефритическом синдроме у детей // Международная научная практиическая конференция “Инновационные подходы к современной науке” Россия. Том 5, Май 2022 pp 208-209.

16. Базарова Н.С. Зиядуллаев Ш.Х. The Role Of Polymorphic Genes Of Matrix Metalloproteinases (MMPS) And Their Tissue Inhibitors In The Development Of Renal Dysfunction In Chronic Glomerulonephritis In Children // Международный научный журнал “The American journal of medical sciences and farmaceutical research” Volume 3 Issue 06.2021.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 04.05.2023 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,49

Тираж: 60 экз. Заказ № 87/2023

Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com

